

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 893 278**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/368** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2014 PCT/IB2014/066810**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15097585**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2014 E 14830633 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.07.2021 EP 3086765**

54 Título: **Uso de derivados del ácido salicílico como agente activo prodescamante**

30 Prioridad:

**23.12.2013 FR 1363474**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**08.02.2022**

73 Titular/es:

**L'OREAL (100.0%)**

**14 rue Royale  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BROSSAT, MAUDE y  
GARCON, ROMAIN**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 893 278 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

5 Uso de derivados del ácido salicílico como agente activo prodescamante

[0001] La presente descripción describe el uso de derivados específicos del ácido salicílico como agentes destinados a promover la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica.

10 [0002] La invención se refiere, más particularmente, al uso de derivados específicos del ácido salicílico como agentes destinados a promover la descamación de la piel.

[0003] La descamación es un fenómeno natural asociado al hecho de que la epidermis, que constituye la capa superior de la piel, se genera constantemente.

15 [0004] La epidermis está compuesta por varias capas de células, la más profunda de las cuales es la capa basal compuesta por células indiferenciadas. A lo largo del tiempo, estas células se diferenciarán y migrarán hacia la superficie de la epidermis, por lo que formarán las distintas capas de la misma, hasta formar, en la superficie de la epidermis, los corneocitos. El apilamiento de estos corneocitos constituye la capa córnea que es responsable de la función de barrera de la epidermis. En el transcurso del proceso de la descamación normal, los corneocitos más superficiales se desprenden de la superficie de la epidermis. Esta pérdida en la superficie se compensa con la migración de células desde la capa basal hacia la superficie de la epidermis. Hay una renovación perpetua de la piel.

25 [0005] Se sabe que el proceso de descamación puede verse influenciado por factores exógenos (ejemplos: radiación UV, contaminación y similares) y/o factores endógenos (ejemplos: cambios hormonales, edad y similares) y puede dar como resultado, en particular, una ralentización de la renovación epidérmica y, en consecuencia, un envejecimiento de la piel y/o un espesamiento de la capa córnea, como la formación de callosidades.

30 [0006] Esto también puede verse reflejado por una modificación del aspecto de la piel, que puede expresarse, por ejemplo, por una piel seca, la llegada de escamas, el aspecto de una tez turbia, apagada y/o amarilla, el aspecto de una piel áspera y/o el aspecto de una piel "agrietada".

35 [0007] Generalmente, los agentes descamantes actúan facilitando la eliminación de las células muertas ubicadas en la superficie de la capa córnea de la epidermis.

40 [0008] Entre estos agentes cosméticos que favorecen la descamación, se pueden mencionar, en particular, es decir, la eliminación de las células "muertas" situadas en la superficie de la capa córnea de la epidermis, de los  $\alpha$ -hidroxiácidos (AHA), tales como ácido láctico o ácido glicólico, o  $\beta$ -hidroxiácidos (BHAs), tales como ácido salicílico. Estos agentes activos provocan, por aplicación tópica, una descamación visible a los pocos días.

[0009] Desafortunadamente, algunos compuestos descamantes pueden presentar efectos secundarios, como molestias en la piel, incluso irritación.

45 [0010] Por lo que respecta al ácido salicílico, se ha demostrado, en particular, que el injerto de una cadena grasa, que comprende, en particular, de 3 a 11 átomos de carbono, en la posición 5 del ácido salicílico permite mejorar su naturaleza lipofílica y, por lo tanto, le confirió una mayor afinidad con las primeras capas de la epidermis. Las solicitudes FR 2 581 542 A1 y EP 0 378 936 A2 revelan respectivamente el uso de dichos compuestos por su efecto queratolítico y/o comedolítico y para el tratamiento del envejecimiento de la piel.

50 [0011] Sin embargo, los agentes activos anteriormente mencionados, cuando se aplican sobre pieles que son más delicadas o sensibles por un ataque externo, como el frío o el viento, y/o en concentraciones elevadas, pueden provocar molestias que pueden tener un efecto limitante sobre su uso.

55 [0012] El documento US 2005/136015 se refiere a compuestos de ácido halosalicílico y composiciones tópicas que los contienen, empleados sobre todo para producir descamación de la piel. Sin embargo, los compuestos considerados en estas son diferentes de los nuevos compuestos propuestos en la presente invención, en particular a través de la sustitución obligatoria del anillo aromático con al menos un átomo de halógeno.

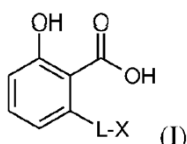
60 [0013] El documento JPH06329516 proporciona una composición cosmética que contiene ácido anacárdico obtenido de un aceite de cáscara de anacardo, para blanquear la piel y cuidar la rugosidad de la piel. Sin embargo, los compuestos considerados en estas son diferentes de los nuevos compuestos propuestos en la presente invención, en particular a través del sustituyente del anillo aromático, y se sugieren para un propósito completamente diferente.

65 [0014] Por lo tanto, existe la necesidad de encontrar nuevos compuestos prodescamantes que no tengan los efectos secundarios mencionados anteriormente.

[0015] En particular, sigue existiendo la necesidad de disponer de nuevos agentes activos que sean eficaces cuando se emplean en concentraciones reducidas, en comparación con los agentes activos conocidos, y que presentan buena tolerancia y ausencia de molestias en la aplicación o después de la aplicación.

[0016] Un objeto específico de la presente invención es satisfacer esta necesidad.

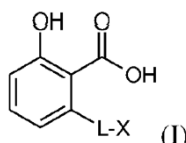
[0017] Por lo tanto, la presente descripción describe el uso cosmético de al menos un derivado del ácido salicílico de la siguiente fórmula (I):



en la que:

L representa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que comprende de 1 a 12 átomos de carbono y que tiene o no una o más insaturaciones etilénicas, y X representa un radical elegido de -OH y -CO<sub>2</sub>H, y también sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos, como sus hidratos, y sus isómeros, en una composición que comprende un medio fisiológicamente aceptable, como agente cosmético destinado a favorecer la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica.

[0018] Según uno de sus aspectos, la invención se refiere al uso cosmético de al menos un derivado del ácido salicílico de la siguiente fórmula (I):



en la que:

L representa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que comprende de 1 a 12 átomos de carbono y que tiene o no una o más insaturaciones etilénicas, y X representa un radical elegido de -OH y -CO<sub>2</sub>H, y también sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos, tales como sus hidratos, y sus isómeros, en una composición que comprende un medio fisiológicamente aceptable, como agente cosmético destinado a favorecer la descamación de la piel.

[0019] Por lo tanto, la presente invención se basa, en particular, en la sorprendente observación de que los derivados del ácido salicílico de fórmula (I), tal y como se ha definido anteriormente, demuestran ser muy particularmente útiles para mejorar el aspecto y/o la textura de la piel. Ventajosamente y como se demuestra en los ejemplos siguientes, estos derivados presentan propiedades descamantes asociadas a una buena tolerancia, lo que conserva la morfología de la epidermis, sin provocar molestias en la aplicación y/o después de la aplicación.

[0020] Por lo tanto, la presente invención se refiere al uso cosmético de al menos un derivado del ácido salicílico de fórmula (I) o uno de sus sales y/o solvatos e/o isómeros en una composición destinada a combatir imperfecciones de la piel, a uniformizar el relieve de la piel, a uniformizar la tez, a cerrar los poros, a eliminar las imperfecciones proporcionando un efecto alisador, a reducir las irregularidades de la superficie y el microrrelieve de la piel, a mejorar el brillo de la tez y/o a mejorar la propiedad de uso del maquillaje y/o a promover la acción de limpieza y la eliminación de células muertas en la superficie del cuerpo o del rostro.

[0021] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un método de tratamiento cosmético que utiliza una composición que comprende al menos un derivado del ácido salicílico de fórmula (I) o uno de sus sales y/o solvatos y/o isómeros, donde esta composición está destinada a combatir las imperfecciones de la piel, a uniformizar el relieve de la piel, a uniformizar la tez, a cerrar los poros, a eliminar las imperfecciones proporcionando un efecto alisador, a reducir las irregularidades de la superficie y el microrrelieve de la piel, a mejorar el brillo de la tez y/o a mejorar la propiedad de uso del maquillaje.

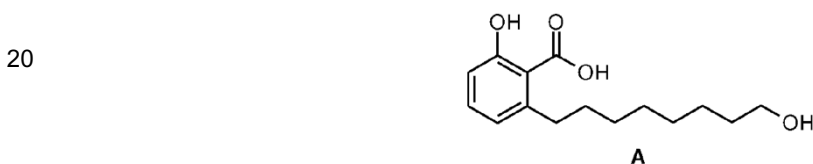
[0022] También está dirigido a un método de tratamiento cosmético para favorecer la luminosidad de la tez y/o disminuir las irregularidades superficiales de la piel y/o las mucosas, caracterizado por el hecho de que al menos

un derivado del ácido salicílico de fórmula (I) o uno de sus sales y/o solvatos y/o isómeros, o una composición que los comprende, se aplica sobre la piel o las membranas mucosas.

5 [0023] Para la implementación de estos métodos, el derivado del ácido salicílico de fórmula (I) o uno de sus sales y/o solvatos y/o isómeros, o la composición que comprende, se puede aplicar en cualquier región de la piel, en particular del rostro, del cuello y de los hombros, o manos, o en los labios, para atenuar las irregularidades visibles y/o táctiles de la piel, por ejemplo, para atenuar cicatrices, suavizar la superficie y/o eliminar la piel muerta, en particular de los labios.

10 [0024] Ciertamente, algunos de los derivados de fórmula (I) ya se describen en el estado de la técnica. Sin embargo, según el conocimiento de los inventores, nunca de han empleado para los propósitos de la presente invención.

15 [0025] Por ejemplo, el documento de Junia M. Pereira et al., *Biorganica & química Medicinal*, 16 (2008), 8889-8895, divulga el compuesto **A** de la siguiente fórmula para fines farmacéuticos como inhibidor de la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa procedente de *Trypanosoma cruzi*.



25 [0026] El documento WO 2006/042391, por su parte, prevé el uso de compuestos según la invención, pero con fines absorbentes de UV.

30 [0027] En consecuencia, según el conocimiento de los inventores, los derivados del ácido salicílico de fórmula general (I) y sus sales y/o solvatos y/o isómeros se caracterizan por primera vez por sus propiedades descamantes.

35 [0028] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a algunos derivados de fórmula (I) como tales y a las composiciones, en particular composiciones cosméticas, que los comprenden.

[0029] Más específicamente, estos nuevos compuestos son los compuestos de fórmula general (Ia) y el compuesto **C**, o uno de sus sales, solvatos o isómeros, como se describe en detalle a continuación.

40 [0030] Los compuestos de fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ic) y/o los compuestos de fórmula general (Id) o uno de sus sales, solvatos o isómeros también se describen aquí.

45 [0031] La invención también se refiere a una composición, en particular una composición cosmética, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un derivado del ácido salicílico elegido de entre un compuesto de fórmula general (Ia) y el compuesto **C**, tal y como se define a continuación o uno de sus sales, solvatos o isómeros. Según una forma de alternativa preferida, dicha composición comprende al menos el compuesto **B**, tal y como se define a continuación o uno de sus sales y/o solvatos.

50 [0032] Una composición que comprende un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ic) y/o un compuesto de fórmula general (Id) o uno de sus sales, solvatos o isómeros también se describe aquí.

[0033] Otras características y ventajas de la invención resultarán más evidentes al leer la descripción que sigue, a modo de ilustración y sin limitación implicada.

55 [0034] En la continuación del texto, las expresiones "de entre ... y ...", "que va(n) de ... a ..." y "que varía(n) de ... a ..." son equivalentes y pretenden significar que los límites están incluidos, a menos que se indique lo contrario.

[0035] A menos que se indique lo contrario, la expresión "que comprende(n) un/una" debería entenderse como "que comprende(n) al menos un/una".

## 60 DERIVADOS DEL ÁCIDO SALICÍLICO SEGÚN LA INVENCION

[0036] Como se ha mencionado anteriormente, la invención se basa en el uso cosmético de al menos un derivado del ácido salicílico de la siguiente fórmula (I):



en la que:

- L representa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que comprende de 1 a 12 átomos de carbono y que tiene o no una o más insaturaciones etilénicas, y
- X representa un radical elegido de -OH y -CO<sub>2</sub>H,
- y también sus sales cosméticamente aceptables y/o sus solvatos, tales como los hidratos y/o sus isómeros.

[0037] Según una forma de realización de la invención, también es posible usar un derivado del ácido salicílico de origen natural o renovable.

[0038] Se entiende por compuesto "de origen natural" un compuesto natural que se ha sometido a uno o más tratamientos químicos o industriales adicionales que provocan modificaciones que pueden ser modificaciones estructurales que dan como resultado otros compuestos.

[0039] Las sales cosméticamente aceptables de los derivados del ácido salicílico de fórmula (I) según la presente invención comprenden sales no tóxicas convencionales de dichos compuestos.

[0040] Dentro del significado de la presente invención, los términos cosméticamente aceptables y fisiológicamente aceptables son equivalentes.

[0041] La sal cosméticamente aceptable pretende indicar cualquier sal adecuada para la administración tópica de una composición que la comprende.

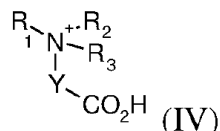
[0042] Una sal cosméticamente aceptable es preferiblemente una sal cosmética o dermatológicamente aceptable, es decir, una sal que carece de olor o aspecto desagradable y que es totalmente compatible con la vía de administración tópica. En el presente caso, cuando la composición está destinada a administrarse tópicamente, es decir, mediante la aplicación en la superficie de la sustancia queratínica considerada, dicho compuesto se considera, en particular, como fisiológicamente aceptable cuando no causa escozor, tirantez o enrojecimiento inaceptable para el usuario.

[0043] Estas sales pueden ser orgánicas o inorgánicas.

[0044] Se pueden mencionar, en particular, entre las sales inorgánicas, las sales de metales alcalinos, tales como las sales de sodio o potasio, las sales de metales alcalinotérreos, tales como las sales de calcio, estroncio o magnesio, o también las sales metálicas de transición, tales como las sales de cobre, hierro o manganeso.

[0045] Se pueden mencionar, entre las sales orgánicas, las aminas en su forma catiónica, es decir, amonios primarios secundarios o terciarios, y también amonios cuaternarios. En particular, la forma catiónica de trietanolamina, monoetanolamina, dietanolamina, hexadecilamina, N, N, N, N'-tetrakis(2-hidroxiopropil)etilenediamina o tris(hidroximetil)aminometano puede estar involucrada.

[0046] Según una forma específica de la invención, la sal es la forma catiónica de un aminoácido de forma L o D, como, por ejemplo, la forma catiónica de lisina, arginina, alanina o triptófano, o también un amonio cuaternario de la siguiente fórmula (IV):



en la que:

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que son idénticos o diferentes, indican un radical hidrocarbonado lineal saturado que comprende de 1 a 12 átomos de carbono, e
- Y denota un radical hidrocarbonado lineal saturado que comprende de 2 a 6 átomos de carbono.

[0047] Los solvatos aceptables para los derivados del ácido salicílico de fórmula (I) según la presente invención comprenden solvatos convencionales, tales como los formados durante la fase final de preparación de dichos compuestos debido a la presencia de solventes. Se pueden mencionar, a modo de ejemplo, los solvatos debido a la presencia de agua o alcoholes lineales o ramificados, tales como etanol o isopropanol.

[0048] El término "isómero" debe entenderse en el sentido de la invención como isómero óptico y/o como isómero geométrico (isomería cis/trans de insaturaciones etilénicas); engloba mezclas de isómeros ópticos, en particular la mezcla racémica.

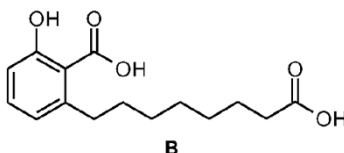
[0049] En el contexto de la presente invención, se entiende por "radical hidrocarbonado" un radical alifático compuesto por átomos de carbono y por átomos de hidrógeno. A menos que se indique lo contrario, dicho radical puede comprender de 1 a 12 átomos de carbono, puede ser lineal o ramificado y puede tener o no una o más insaturaciones etilénicas.

[0050] Un radical hidrocarbonado según la invención puede ser monovalente o bivalente. Se dice que un radical hidrocarbonado es "bivalente" cuando está unido a otras dos entidades. Se dice que un radical hidrocarbonado es "monovalente" cuando está unido a otra entidad.

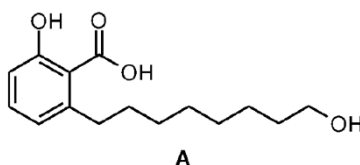
[0051] Según una forma de realización de la invención, se puede hacer uso de un derivado del ácido salicílico de fórmula (I) o uno de sus sales y/o solvatos y/o isómeros, en la que L representa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que comprende de 6 a 10 átomos de carbono y que tiene o no una o más insaturaciones etilénicas.

[0052] Preferiblemente, L representa un radical hidrocarbonado lineal saturado que comprende de 6 a 10 átomos de carbono. En particular, L representa un radical heptileno u octileno.

[0053] Más particularmente, cuando L representa un radical heptileno, X puede representar ventajosamente el radical -CO<sub>2</sub>H, para formar el siguiente compuesto **B** o uno de sus sales y/o solvatos:



[0054] Más particularmente, cuando L representa un radical octileno, X puede representar ventajosamente el radical -OH, para formar el siguiente compuesto **A** o uno de sus sales y/o solvatos:



[0055] Por lo tanto, el derivado del ácido salicílico de fórmula (I) se elige ventajosamente de entre los compuestos **A** y **B** anteriormente mencionados, y también de sus sales y/o solvatos.

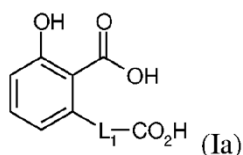
[0056] Por supuesto, según la invención, un derivado del ácido salicílico correspondiente a la fórmula (I) o uno de sus sales y/o solvatos y/o isómeros se puede usar solo o en una mezcla con otros derivados de fórmula (I) o uno de sus sales y/o solvatos y/o isómeros y en todas las proporciones.

[0057] Como se especificó anteriormente, algunos de los derivados de fórmula (I) son nuevos.

[0058] En consecuencia, la presente invención también está dirigida a estos compuestos como tales.

[0059] Por lo tanto, según uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto elegido de:

- un compuesto de la siguiente fórmula (Ia):

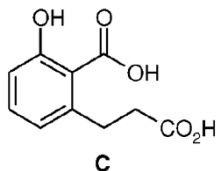


en la que:

L<sub>1</sub> representa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que comprende de 3 a 12 átomos de carbono y que tiene o no una o más insaturaciones etilénicas,

y también sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos, tales como los hidratos y sus isómeros,  
y

5 - el siguiente compuesto C:

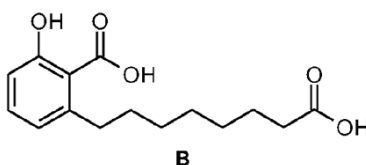


10

15 y también las sales y/o los solvatos cosméticamente aceptables, tales como los hidratos, de los compuestos

**C.**

[0060] En particular, un compuesto de fórmula (Ia) puede ser ventajosamente el compuesto de la siguiente fórmula **B**:



20

25

y también sus sales cosméticamente aceptables y/o sus solvatos, tales como los hidratos.

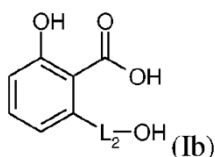
[0061] Por lo tanto, la invención también se refiere a una composición, en particular una composición cosmética, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un derivado del ácido salicílico elegido de un compuesto de fórmula general (Ia) y el compuesto **C**, como se definen anteriormente, uno de sus sales y/o solvatos y/o isómeros, y sus mezclas. Según una forma de alternativa preferida, dicha composición es una composición cosmética y comprende al menos el compuesto **B**, tal y como se ha definido anteriormente.

30

### OTROS COMPUESTOS Y OTRAS COMPOSICIONES

35

[0062] También se describe un compuesto de la siguiente fórmula (Ib):



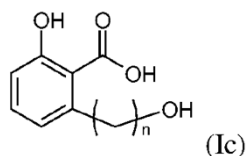
40

45 en la que:

$L_2$  representa un radical hidrocarbónico lineal o ramificado que comprende de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene una o más insaturaciones etilénicas,  
y también sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos, tales como los hidratos y sus isómeros.

50

[0063] Se describe adicionalmente un compuesto de la siguiente fórmula (Ic):

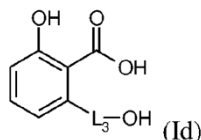


55

60 en la que n es un número entero elegido de 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11 y 12,  
y también sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos, tales como los hidratos y sus isómeros.

[0064] Finalmente, un compuesto de la siguiente fórmula (Id) se describe:

65



en la que:

5  $L_3$  representa un radical hidrocarbonado ramificado saturado que comprende de 3 a 12 átomos de carbono, y también sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos, tales como los hidratos y sus isómeros.

[0065] Por lo tanto, una composición, en particular una composición cosmética, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un derivado del ácido salicílico elegido de un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ic), un compuesto de fórmula general (Id), como se definieron anteriormente, uno de sus sales y/o solvatos y/o isómeros y sus mezclas también se describen aquí.

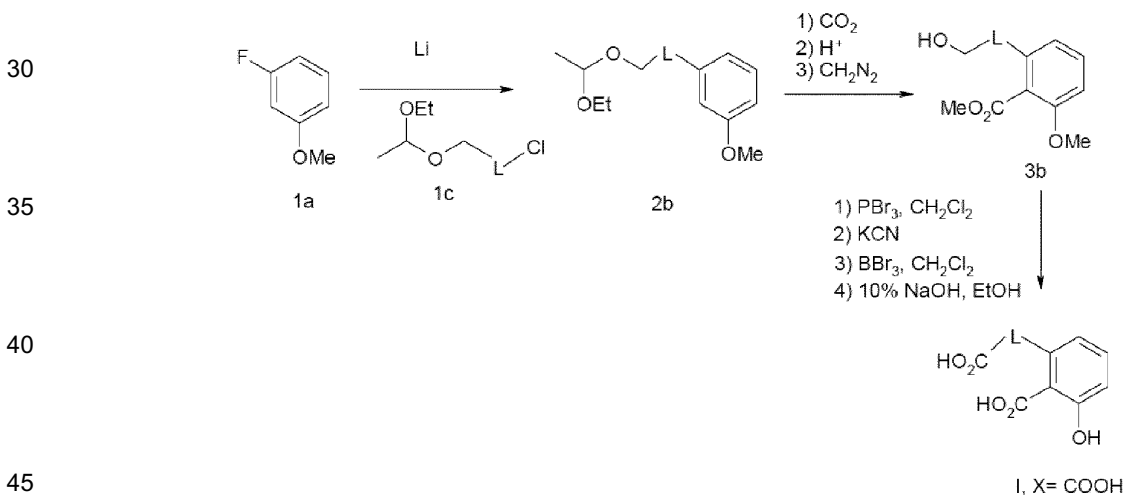
### PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS DEL ÁCIDO SALICÍLICO SEGÚN LA INVENCION

15 [0066] Los derivados del ácido salicílico de fórmula (I) y, en particular, los compuestos A y B, así como los derivados del ácido salicílico de fórmulas (Ia) y el compuesto C, según la invención, se puede preparar según diferentes métodos, ilustrados en los siguientes esquemas, según los cuales X denota un radical -OH o un radical -CO<sub>2</sub>H.

20 [0067] Los compuestos de fórmulas (Ib), (Ic) y (Id) descritos aquí también se pueden producir según los siguientes métodos.

[0068] La implementación de cada una de estas fases se deriva claramente de las capacidades de un experto en la técnica.

25 [0069] Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) para la que X = CO<sub>2</sub>H, en particular los nuevos compuestos (Ia) y el compuesto C, se puede preparar conforme al siguiente esquema 1:

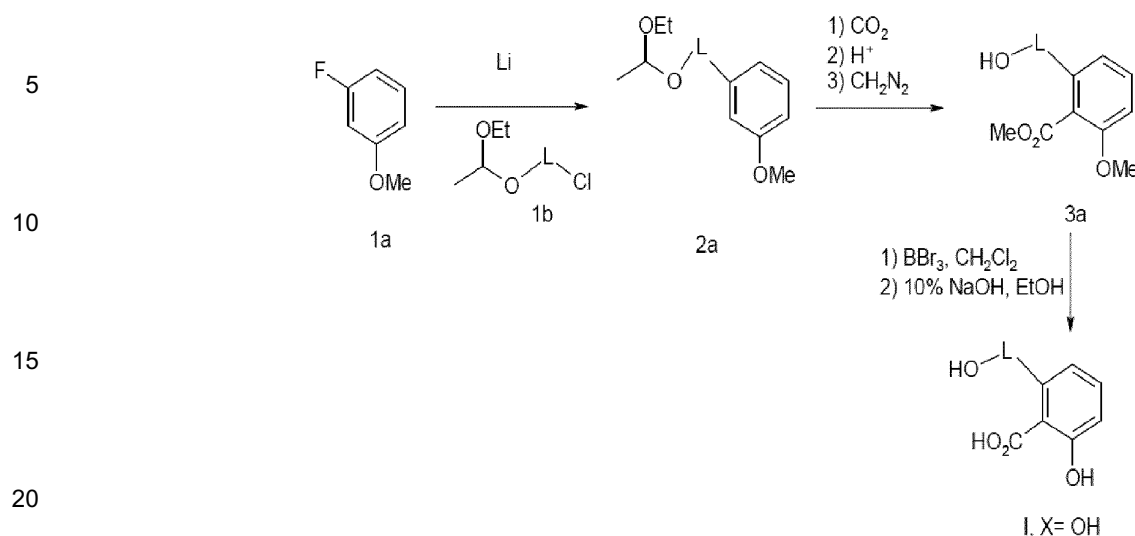


Esquema 1

50 [0070] Más específicamente, los compuestos de fórmula (I) puede obtenerse a partir de los compuestos 1c (x = 1 a 12). La reacción de 3-fluoroanisol 1a con 1c en presencia de litio da como resultado el compuesto 2b. El tratamiento de 2b con dióxido de carbono, la hidrólisis ácida y luego el tratamiento con diazometano permite obtener el compuesto 3b. La transformación del alcohol 3b en ácido carboxílico se puede realizar mediante brominación en presencia de PBr<sub>3</sub>, seguido de tratamiento con cianuro de potasio. Finalmente, el compuesto (I) con X = CO<sub>2</sub>H se puede obtener por reacción con BBr<sub>3</sub> en diclorometano, por ejemplo, seguido del tratamiento con hidróxido de sodio en un solvente prótico, como etanol.

[0071] Los compuestos de fórmula (I) para la que X = OH, en particular los compuestos que tienen las estructuras (Ib), (Ic) y (Id), se pueden obtener según el esquema 2.

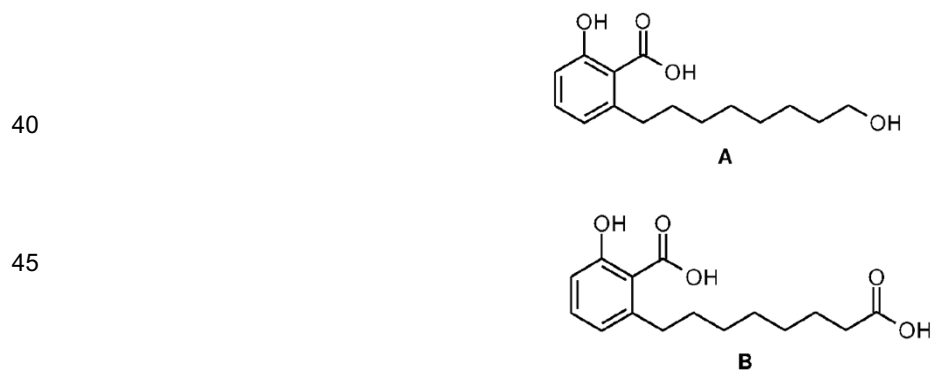
60



Esquema 2

25 [0072] En particular, estos compuestos de fórmula (I) para la que X = OH se pueden obtener a partir de los compuestos 1b (L que tiene el mismo sentido que anteriormente). La reacción de 3-fluoroanisol 1a con 1b en presencia de litio da como resultado el compuesto 2a. El tratamiento de 2a con dióxido de carbono, luego la hidrólisis ácida y el tratamiento con diazometano permite obtener el compuesto 3a. La reacción de 3a con BBr<sub>3</sub> en diclorometano, por ejemplo, seguida del tratamiento con hidróxido de sodio en un solvente prótico, como etanol, da como resultado el compuesto (I) para el que X = OH.

30 [0073] Además, los compuestos **A** y **B** que tienen las siguientes fórmulas también se pueden obtener según otro método a partir de una materia prima natural extraída de la cáscara del anacardo:

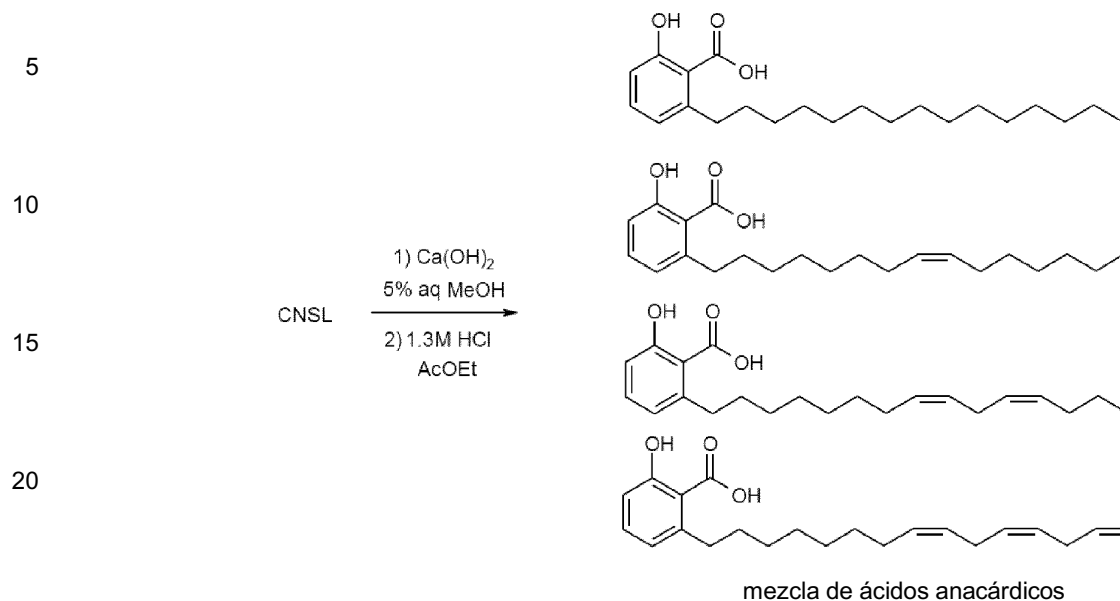


50 [0074] El compuesto **A** se puede obtener empleando el proceso descrito en la Patente WO2011138608 (Bangor University). En este proceso, la fase de reducción se puede realizar con zinc mediante hidrogenación catalítica con Pd/C.

55 [0075] La síntesis del compuesto **A** también se describe en *Bioorg. & Med. Chem.*, 2008, 8889-8895, y *J. Braz. Chem. Soc.*, 2005, 16, 1217-1225.

60 [0076] En cuanto a la preparación del compuesto **B**, una primera fase consiste en la preparación del líquido "crudo" o "natural" extraído de la cáscara de anacardo (*Anacardium occidentale*) (CNSL) (líquido de cáscara de anacardo) que comprende del 60 % al 80 % de ácidos anacárdicos, según los métodos descritos en *Polimeros*, 2011, 21, 156-160.

65 [0077] En una segunda fase, la mezcla de ácidos anacárdicos se aísla del CNSL "natural", por ejemplo, según el método descrito en *J. Agric. Food Chem.*, 2001, 49, 2548-2551, e ilustrado por el siguiente esquema 3.



Esquema 3

[0078] En una tercera fase, el compuesto **B** se puede obtener de la mezcla de los ácidos anacárdicos por ozonólisis, seguida de la escisión del ozonuro por un tratamiento reductor con borohidruro de sodio o por hidrogenación catalítica con Pd/C o NaBH<sub>4</sub> y oxidación del aldehído generado en presencia de oxígeno molecular. La última fase se describe en detalle en el siguiente ejemplo 2.

### **COMPOSICIONES Y USOS COSMÉTICOS SEGÚN LA INVENCION**

[0079] Como se desprende de lo anterior, los derivados del ácido salicílico de fórmula (I) y, en particular, los compuestos **A** y **B**, así como los derivados del ácido salicílico de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) y el compuesto **C**, según la invención, y también sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos, tales como sus hidratos, y sus isómeros, se emplean en el contexto de la presente invención, en particular, por sus propiedades descamantes.

[0080] Para estos fines, se formulan ventajosamente en composiciones que tienen, en particular, un uso cosmético.

[0081] La cantidad del derivado del ácido salicílico de fórmula (I), que tiene las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) y, en particular, de los compuesto(s) **A**, **B** y/o **C** que se va a considerar en una composición o un uso según la invención depende del efecto cosmético deseado y, por lo tanto, puede variar en gran medida.

[0082] Un experto en la técnica puede, basándose en su conocimiento general, determinar fácilmente las cantidades apropiadas.

[0083] A título indicativo, uno o más derivados del ácido salicílico correspondientes a la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) o el compuesto **C** o uno de sus sales y/o isómeros y/o solvatos se puede(n) emplear en una composición en un contenido que varía del 0,01 % al 20 % en peso, mejor aun del 0,01 % al 10 % en peso y, en particular, del 0,1 % al 5 % en peso de derivado(s), con respecto al peso total de la composición.

[0084] Generalmente, un derivado del ácido salicílico de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) o el compuesto **C** o uno de sus sales y/o isómeros y/o solvatos se puede(n) usar en el modo tópico a una concentración que varía del 0,01 % al 20 % en peso, mejor aun del 0,01 % al 10 % en peso, y preferiblemente de entre el 0,1% y el 5 % en peso de materia activa, con respecto al peso total de la composición.

[0085] Este o estos derivados del ácido salicílico según la invención se formulan en composiciones que comprenden un medio fisiológicamente aceptable, es decir, un medio compatible con todas las sustancias queratinosas y, en particular, la piel.

[0086] Por lo tanto, una composición según la invención puede comprender una fase acuosa. Puede ser un medio acuoso o acuoso/alcohólico formado o no por una mezcla con uno o más solventes orgánicos, tales como un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en particular etanol, isopropanol, terc-butanol o n-butanol, polioles, tales como glicerol, propilenglicol o butilenglicol, y éteres de poliol.

[0087] Una composición según la invención también puede ser anhidra.

5 [0088] Una composición según la invención también puede ser una emulsión. La proporción de la fase grasa puede variar entonces del 5 % al 80 % en peso y, preferiblemente, del 5 % al 50 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

10 [0089] Esta fase grasa también puede comprender, además de aceites, gomas o ceras normalmente usadas en el campo de aplicación considerado.

15 [0090] Se pueden mencionar, como aceites o ceras que se pueden usar en la invención, aceites minerales (vaselina líquida), aceites vegetales (fracción líquida de manteca de karité, aceite de girasol, aceite de albaricoque, aceite de salvado de arroz y similares), aceites animales (perhidroescualeno), aceites sintéticos (aceite de purcelina), aceites de silicona o ceras (ciclometicona, dimeticona), aceites fluorados (perfluoropoliéteres), cera de abejas, cera de carnauba, cera de parafina, manteca de karité o aceite de jojoba hidrogenado. A estos aceites se pueden añadir alcoholes grasos (cetilo, estearilo y similares) y ácidos grasos (ácido esteárico y similares).

20 [0091] En consecuencia, las composiciones consideradas según la invención pueden proporcionarse en cualquier forma de formulación normalmente usada en cosmética. Por lo tanto, pueden proporcionarse en forma de soluciones acuosas, acuosas/alcohólicas u oleosas, de dispersiones del tipo loción o suero, de geles anhidros u oleosos, de emulsiones con una consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (aceite/agua) o viceversa (agua/aceite), de suspensiones o emulsiones con una consistencia blanda, semisólida o sólida de tipo crema o gel, de microemulsiones o también de microcápsulas, micropartículas o dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico. Estas composiciones se preparan según los métodos usuales.

30 [0092] Preferiblemente, una composición según la invención es una composición acuosa.

[0093] Una composición según la invención puede comprender adicionalmente adyuvantes habituales en el campo de la cosmética, tales como agentes gelificantes hidrófilos o lipofílicos, espesantes, conservantes, antioxidantes, solventes, fragancias, cargas, filtros, pigmentos, absorbentes de olores, agentes de pH y colorantes.

35 [0094] En particular, se pueden mencionar, como agentes gelificantes hidrófilos, polímeros de carboxivinilo (carbómero), copolímeros acrílicos, tales como copolímeros de acrilato/ acrilato de alquilo, poliacrilamidas, polisacáridos, arcillas y gomas naturales y se pueden mencionar, como agentes gelificantes lipofílicos, arcillas modificadas, tales como bentonas, sales metálicas de ácidos grasos, sílice hidrofóbica y polietilenos.

40 [0095] Las cantidades de estos diversos adyuvantes son las utilizadas de forma convencional en el campo considerado, por ejemplo del 0,01 % al 20 % del peso total de la composición.

45 [0096] Dependiendo de su naturaleza, estos adyuvantes se pueden introducir en la fase grasa o en la fase acuosa. En cualquier caso, estos adyuvantes y sus proporciones se elegirán de manera que no perjudiquen las propiedades deseadas de los derivados de ácido salicílico según la invención.

50 [0097] Las composiciones según la invención pueden constituir ventajosamente, en particular, cremas de protección, tratamiento o cuidado para el rostro, las manos o el cuerpo, o leches corporales de protección o cuidado, o lociones, geles o espumas para el cuidado de la piel y las membranas mucosas o para la limpieza de la piel, o máscaras o también parches.

[0098] También pueden consistir en preparaciones sólidas que constituyan jabones o barras limpiadoras.

55 [0099] Las composiciones que se pueden usar según la invención también se pueden envasar en forma de una composición en aerosol que también comprenda un propulsor presurizado.

60 [0100] Por lo tanto, las composiciones según la invención pueden ser ventajosamente composiciones destinadas a la limpieza de la piel, del rostro o del cuerpo, en las que se reforzará la acción de los agentes limpiadores favoreciendo la eliminación de las células muertas de la superficie limpia.

65 [0101] Los derivados de ácido salicílico de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) o el compuesto C o uno de sus sales y/o isómeros y/o solvatos conforme a la invención son, por lo tanto, particularmente ventajosos en una composición de cuidado destinada a mejorar el estado de la superficie de las membranas cutáneas y/o mucosas, en particular de los labios. Una composición que comprende al menos un derivado de ácido salicílico de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) o el compuesto C o uno de sus sales y/o isómeros y/o solvatos conforme a la invención

también es particularmente eficaz para eliminar las asperezas y/o la piel muerta presentes en la superficie de la piel y/o los labios.

5 [0102] Las composiciones según la invención puede ser, en particular, composiciones exfoliantes adecuadas para el lavado de las asperezas de la piel. También pueden ser composiciones exfoliantes que permitan eliminar un mayor grosor de capa córnea, como los callos.

10 [0103] Las composiciones que comprenden al menos un derivado de ácido salicílico de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) o el compuesto C o uno de sus sales y/o isómeros y/o solvatos conforme a la invención son, por lo tanto, más particularmente dedicadas a aplicarse en el rostro, el cuello, las membranas mucosas o cualquier otra región cutánea del cuerpo.

15 [0104] Los tiempos de aplicación variarán en función de la naturaleza de la formulación considerada, de la concentración de derivado de ácido salicílico según la invención en la composición y del efecto deseado.

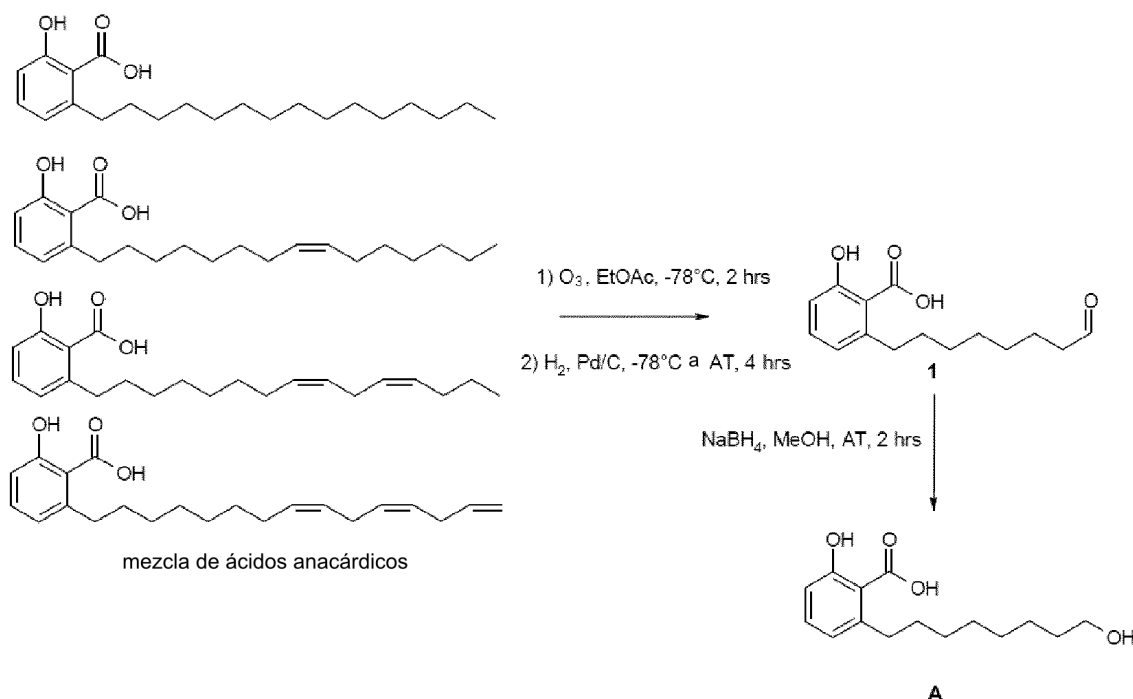
20 [0105] A título indicativo, una composición puede permanecer en contacto con la piel entre 1 min y 12 h; puede o no eliminarse al finalizar este tiempo de contacto. La aplicación puede ser diaria o dos veces al día, o semanalmente, y puede repetirse por periodos de 1 semana a 6 meses, y puede alargarse o renovarse este periodo sin dificultad.

[0106] La invención se ilustra con más detalle en los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no pueden limitar de ninguna manera el alcance de la invención.

25 **EJEMPLOS**

**Ejemplo 1: Síntesis del compuesto A:**

[0107]



30 [0108] 2 g de mezcla de ácidos anacárdicos preparada según el método descrito en *J. Agric. Food Chem.*, 2001, 49,2548-2551, se ozonolizan en 50 ml de acetato de etilo a -78 °C durante 2 horas. La reacción se monitorea mediante cromatografía en capa fina hasta que ha desaparecido el ácido anacárdico. Después de la evaporación del solvente, la mezcla obtenida se hidrogena en presencia de paladio sobre carbón al 5 % (0,24 g) en 50 ml de etanol durante 4 horas. El catalizador se filtra a través de celita y el filtrado se evapora a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo con proporciones en volumen de 20/1 a 5/1) permite obtener el aldehído intermedio 1 (0,7 g). Este intermedio se reduce posteriormente utilizando 1,5 equivalentes (100 mg) de borohidruro de sodio en 100 ml de metanol a temperatura ambiente durante 2 horas para dar como resultado, después de las operaciones de lavado con una olución de ácido

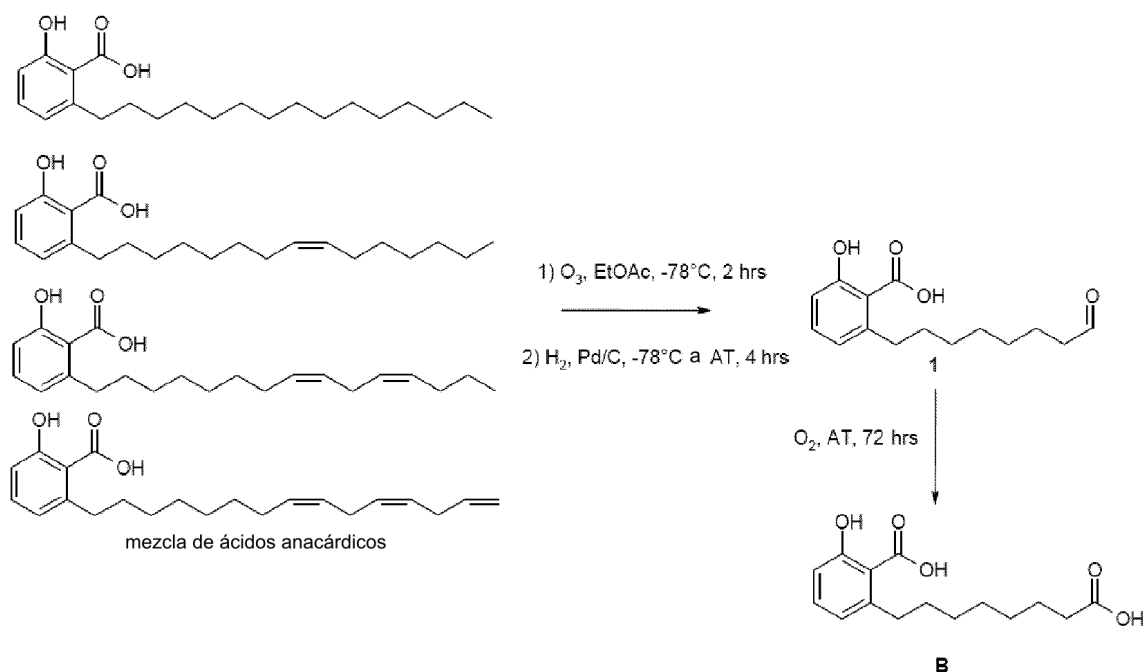
35

clorhídrico 0,1 M, una extracción con 2?100 ml de acetato de etilo y evaporación del solvente a presión reducida, en 0,42 g del compuesto A en forma de un sólido blanco.

5 [0109] El espectro de RMN y el análisis elemental confirman la estructura del compuesto esperado.

Ejemplo 2: Síntesis del compuesto B:

[0110]



10 [0111] 2 g de mezcla de ácidos anacárdicos preparada según el método descrito en *J. Agric. Food Chem.*, 2001, 49, 2548-2551, se ozonolizan en 50 ml de acetato de etilo a -78 °C durante 2 horas. La reacción se monitorea mediante cromatografía en capa fina hasta que ha desaparecido el ácido anacárdico. Después de la evaporación del solvente, la mezcla obtenida se hidrogena en presencia de paladio sobre carbón al 5 % (0,24 g) en 50 ml de etanol durante 4 horas. El catalizador se filtra fuera a través de celita y el filtrado se agita al aire durante 72 horas. A continuación, el medio se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre el gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo con proporciones en volumen de 20/1 a 5/1) para dar como resultado 0,42 g del compuesto B en forma de un sólido blanco.

20 [0112] El espectro de RMN y el análisis elemental confirman la estructura del compuesto esperado.

Ejemplo 3: Evaluación de la actividad descamante de los compuestos A y B

25 [0113] El estudio tiene como objetivo detectar el potencial descamante de los agentes activos en la solución simple mediante la observación de la cohesión del estrato córneo.

[0114] Se evaluó el efecto queratolítico sobre la piel extirpada mantenida en condiciones de supervivencia al 5 % en peso en etanol. El estudio se llevó a cabo en la piel humana viable resultante de una cirugía plástica de reducción mamaria o abdominal (6 donantes).

30 [0115] El protocolo consiste en aplicar las soluciones de prueba a muestras de piel mantenidas en condiciones de supervivencia. Los productos evaluados se aplican en una proporción de 15 µl por 1 cm<sup>2</sup> de muestra y no se aclaran. La aplicación se realiza dos veces, en D0 y luego, 24 horas más tarde, en D1. La morfología del estrato córneo se analiza 48 horas después de la primera aplicación, en D2, en una biopsia.

35 [0116] Las soluciones aplicadas son las siguientes:

- compuesto A del ejemplo 1, al 5 % en peso en etanol, y
- compuesto B del ejemplo 2, al 5 % en peso en etanol.

40 [0117] A modo de comparación, no se aplica ninguna solución a algunas muestras, denominadas controles.

[0118] El análisis histológico de la capa córnea se realiza en un corte de piel después de teñirse con hemalaun-eosina (ampliación 400). La disminución de la cohesión del estrato córneo se expresa en forma de puntuación:

- puntuación 0: ausencia de modificación
- puntuación 1: ligera disminución
- puntuación 2: disminución moderada
- puntuación 3: gran disminución
- puntuación 4: disminución muy grande con exfoliación

[0119] Los resultados obtenidos aparecen en la siguiente tabla. Se utilizaron 6 muestras para cada una de las pruebas (control, compuesto **A** y compuesto **B**). Se realizó una prueba de Student pareada ( $p < 0,05$ ) para evaluar la significancia de la diferencia con respecto al control.

Producto	Puntuación (media $\pm$ sd, n=6)	Estadística
Ninguno (control)	1,20 $\pm$ 0,2	/
EtOH	0,98 $\pm$ 0,4	/
Compuesto <b>A</b> al 5 % en EtOH	1,85 $\pm$ 0,4	*p=0,008
Compuesto <b>B</b> al 5 % en EtOH	1,75 $\pm$ 0,2	*p=0,01
*p: diferencia significativa con respecto al control de piel no tratada (Student pareado, $p < 0,05$ )		

[0120] Por lo tanto, los compuestos **A** y **B** al 5 % realmente provocan una disminución de la cohesión del estrato córneo. Esta disminución es estadísticamente significativa con respecto a la piel de control e ilustra un efecto descamante a esta concentración.

[0121] Para validar las propiedades descamantes de los compuestos **A** y **B** y para evaluar la tolerancia de la piel a estos tratamientos, se comparó la morfología de una piel de control con la morfología de las muestras de piel tratadas con **A** y con **B** presentes en un contenido del 5 % en peso en etanol, según el protocolo anteriormente descrito.

[0122] Se estudió el aspecto del estrato córneo para evaluar las propiedades descamantes de **A** y **B** y se observó la morfología de la epidermis para determinar la tolerancia de la piel con respecto a estos compuestos.

[0123] Se observó una disminución de la cohesión del estrato córneo y también la preservación de la morfología de la epidermis, lo que ilustra claramente la propiedad descamante de los compuestos **A** y **B** en combinación con una buena tolerancia de la piel.

Ejemplo 4: Ejemplos de composición

[0124] Se preparan las tres composiciones que siguen para una aplicación tópica en el rostro.

Composición 1:

[0125]

Componentes	Cantidad como porcentaje en peso
Carbómero	0,3
Conservantes	q.s.
Compuesto <b>A</b>	0,1
Agua	q.s. para 100

Composición 2

[0126]

Componentes	Cantidad como porcentaje en peso
Carbómero	0,3
Conservantes	q.s.
Compuesto <b>B</b>	1
Agua	q.s. para 100

Composición 3:

[0127]

5

Componentes	Cantidad como porcentaje en peso
Carbómero	0,3
Conservantes	q.s.
Compuesto <b>B</b>	5
Agua	q.s. para 100

[0128] Estas composiciones se pueden aplicar en el rostro a diario o a razón de una vez a la semana, según el efecto deseado.

## REIVINDICACIONES

5 1. Uso cosmético de al menos un derivado del ácido salicílico de la siguiente fórmula (I):



15 en la que:

15 L representa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que comprende del 1 a 12 átomos de carbono y que tiene o no una o más insaturaciones etilénicas, y  
 X representa un radical elegido de -OH y -CO<sub>2</sub>H,  
 20 y también sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos y sus isómeros, que son isómeros ópticos y/o isómeros geométricos, en una composición que comprende un medio fisiológicamente aceptable, como agente cosmético destinado a favorecer la descamación de la piel.

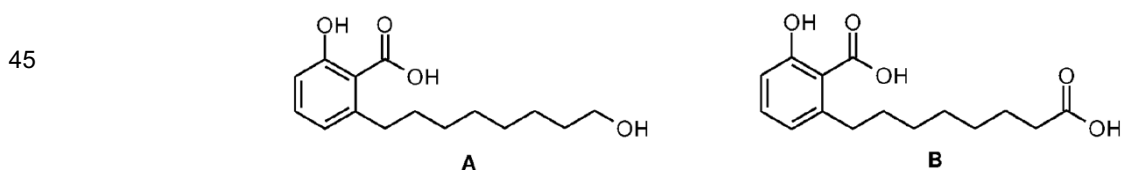
25 2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** dicha composición tiene como objetivo mejorar el aspecto y/o la textura de la piel.

30 3. Uso según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por el hecho de que** dicha composición tiene como objetivo combatir las imperfecciones de la piel, uniformizar el relieve de la piel, uniformizar la tez, cerrar los poros, eliminar las imperfecciones proporcionando un efecto alisador, reducir las irregularidades superficiales y el microrrelieve de la piel, mejorar la luminosidad de la tez o mejorar las propiedades de uso del maquillaje y/o favorecer la acción limpiadora y la eliminación de células muertas en la superficie del cuerpo o del rostro.

35 4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** L representa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que comprende de 6 a 10 átomos de carbono y que tiene o no una o más insaturaciones etilénicas.

50 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por el hecho de que** L representa un radical hidrocarbonado lineal saturado que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, preferiblemente un radical heptileno o un radical octileno.

40 6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por el hecho de que** dicho derivado de ácido salicílico se selecciona de los siguientes compuestos **A** y **B**, sus sales y/o solvatos:



50

7. Compuesto seleccionado de:

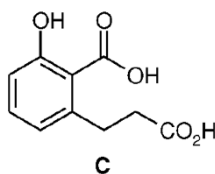
55 – un compuesto de la siguiente fórmula (Ia):



en la que:

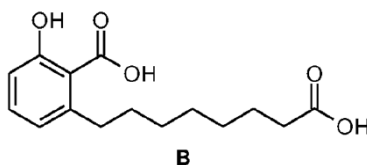
L<sub>1</sub> representa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que comprende de 3 a 12 átomos de carbono y que tiene o no una o más insaturaciones etilénicas, y también sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos y sus isómeros, que son isómeros ópticos y/o isómeros geométricos,

y  
 – el siguiente compuesto **C**:



y también las sales cosméticamente aceptables, los solvatos y los isómeros, que son isómeros ópticos y/o isómeros geométricos, del compuesto **C**.

8. Compuesto según la reivindicación anterior de la siguiente fórmula **B**:



y también sus sales cosméticamente aceptables y/o sus solvatos.

9. Composición, en particular composición cosmética, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un derivado del ácido salicílico, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, o una de sus mezclas.

10. Composición según la reivindicación precedente, que comprende al menos el compuesto **B**, como se define en la reivindicación 8.

11. Método de tratamiento cosmético destinado a favorecer la descamación, **caracterizado por el hecho de que** comprende la aplicación, sobre la piel, de al menos un derivado del ácido salicílico de fórmula (I), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o uno de sus sales y/o solvatos y/o isómeros, que son isómeros ópticos y/o isómeros geométricos, o una composición que los comprende.