



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 264 985**

51 Int. Cl.:

A61K 8/58 (2006.01)

A61Q 19/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01945078 .2**

86 Fecha de presentación : **03.05.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1280506**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.02.2003**

54 Título: **Compuestos sililados como precursores para composiciones de autobronceado.**

30 Prioridad: **10.05.2000 EP 00810400**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2007

73 Titular/es: **Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.**
Klybeckstrasse 141
4057 Basel, CH

72 Inventor/es: **Ehlis, Thomas;**
Hüglin, Dietmar y
Röding, Joachim, Friedrich

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Compuestos sililados como precursores para composiciones de autobronceado.

El presente invento se refiere al empleo de compuestos sililados como precursores para composiciones de autobronceado y a formulaciones cosméticas que comprenden estos compuestos sililados.

Las sustancias de autobronceado de la piel son sustancias que producen colorantes pardos al contacto con la piel como resultado de una reacción química con la queratina de la piel sin la acción de luz natural o artificial (J. Eichler, Kontakte (Merck, Darmstadt), 1981, 3, 24). Típicamente estos compuestos contienen grupos de aldol, cetol o dicarbonilo en la molécula, siendo la dihidroxiacetona (DHA) el representativo mejor conocido.

Son también de importancia los compuestos siguientes:

gliceraldehído, 6-aldo-D-fructosa, hidroximetilglioxal, mu-condialdehído, malealdehído, succindialdehídos sustituidos, eritrolulosa, dihidroxiacetona (como monómero o dímero), metilglioxal (piruvaldehído), 4,4'-dihidroxipirazolin-5-onas sustituidas, como se describe en la EP-A-0903342.

Esos compuestos reaccionan con los grupos amino libres en la piel en una reacción de Mailred para dar sustancias de color pardo en el stratum corneum. Esta reacción se completa después de 4 a 12 horas. El bronceado obtenido no puede lavarse y se elimina solo con desesquemación de la piel normal, o sea toma aproximadamente de 5 a 15 días hasta que se ha decolorado por completo la piel.

Sin embargo, el empleo práctico de los ingredientes activos de auto bronceado, por ejemplo DHA, en composición de autobronceado tiene desventajas, tales como inadecuada estabilidad y alta reactividad con otros componentes de formulación (decoloración, formación de olores desagradables), pobre solubilidad en disolventes orgánicos apolares (virtualmente insolubles) y difícil formulabilidad.

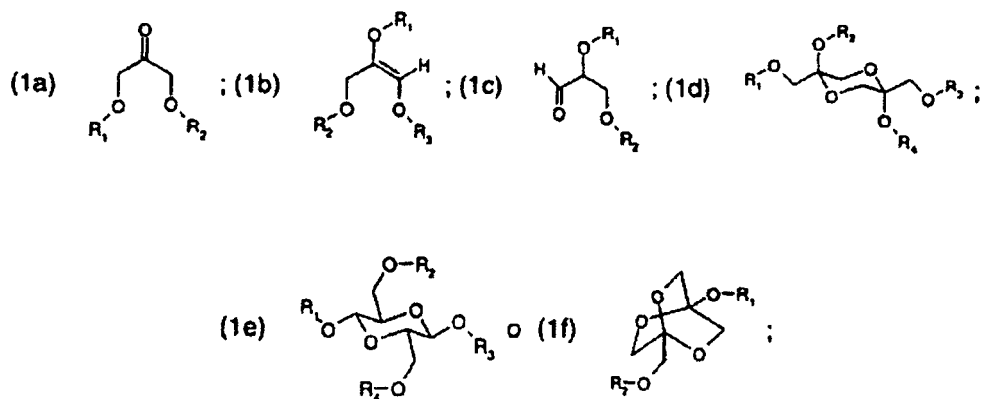
El documento JEONG L.S. *ET AL.*: NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, vol. 17, n° 8, 1998, paginas 1473-1478, XP000952971, describe la síntesis del derivado de t-butildimetilsililo de dihidroxiacetona. No se describen propiedades de bronceado de la piel.

Sorprendentemente se ha encontrado que sililando las sustancias de autobronceado de la piel antes indicadas, es posible preparar precursores de estas sustancias que dejan de tener estas desventajas. Después de la hidrólisis o disociación enzimática de estos precursores de ingrediente activo sobre la piel, se liberan de nuevo sustancias de auto bronceado.

En particular los derivados parcial o completamente sililados de las sustancias de autobronceado de la piel que siguen son de importancia:

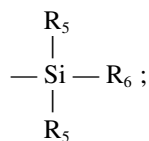
gliceraldehído, 6-aldo-D-fructosa, hidroximetilglioxal, mucondialdehído, malealdehído, succindialdehídos sustituidos, eritrolulosa, dihidroxiacetona (como monómero o dímero), metilglioxal (piruvaldehído), 4,4'-dihidroxipirazolin-5-onas sustituidas, como se describe en EP-A-0903342.

Se da preferencia de conformidad con el invento al empleo de compuestos de las fórmulas



en donde

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical de la fórmula



(1g)

R_5 es alquilo C_1-C_5 ; arilo; arilo C_6-C_{10} ; y

R_6 es alquilo C_1-C_{15} ;

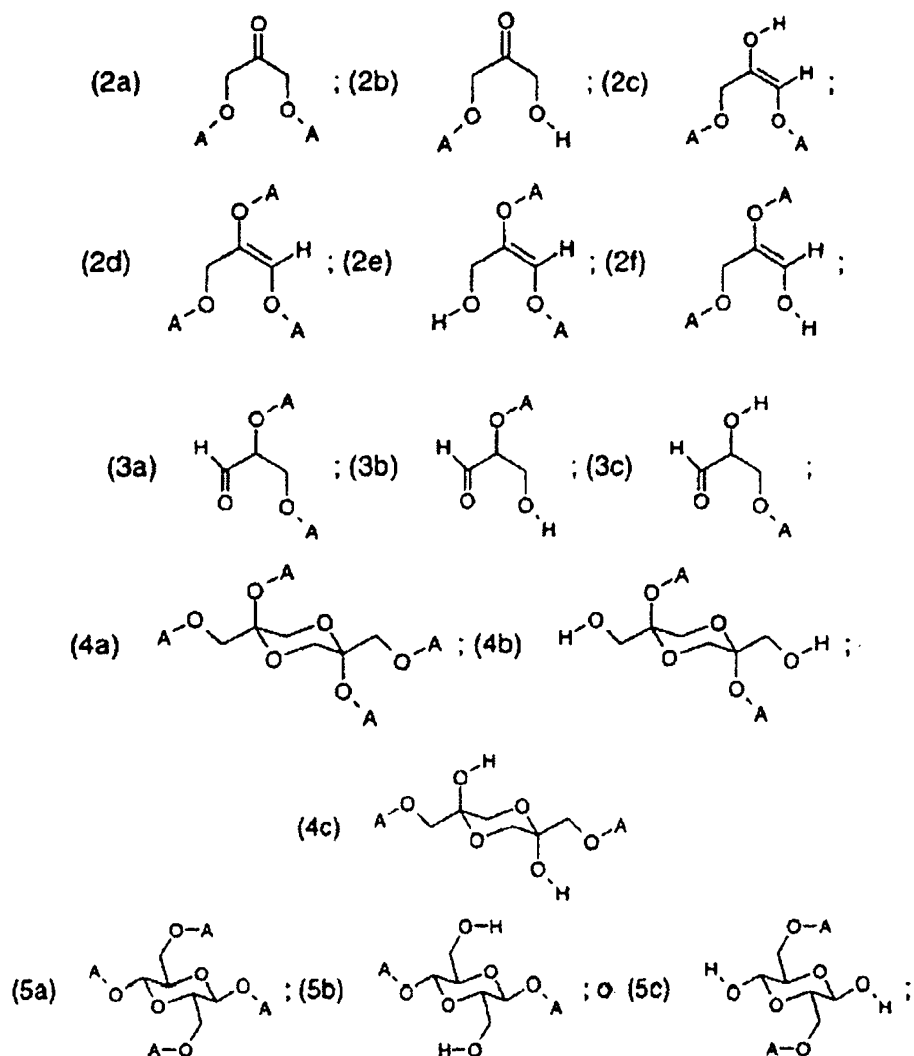
en donde

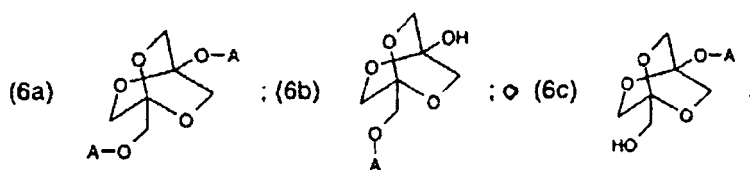
en las fórmulas (1a) a (1f) por lo menos uno de los radicales R_1 , R_2 , R_3 y R_4 es un radical de la fórmula (1g).

Alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_{16} son radicales de alquilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, amilo, isoamilo o ter-amilo, heptilo, octilo, isooctilo, nonilo, decilo, undecilo; dodecilo, tetradecilo, pentadecilo hexadecilo.

Arilo C_6-C_{10} es naftilo y de preferencia fenilo.

Se da particular preferencia de conformidad con el invento al empleo de compuestos de las fórmulas





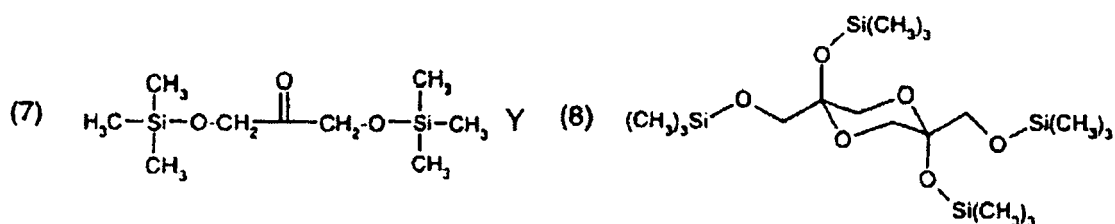
en donde, en las fórmulas antes indicadas,

A es un radical de la fórmula (1g).

Se da particular preferencia al empleo de compuestos en donde, en la fórmula (1g)

R₅ es metilo o etilo.

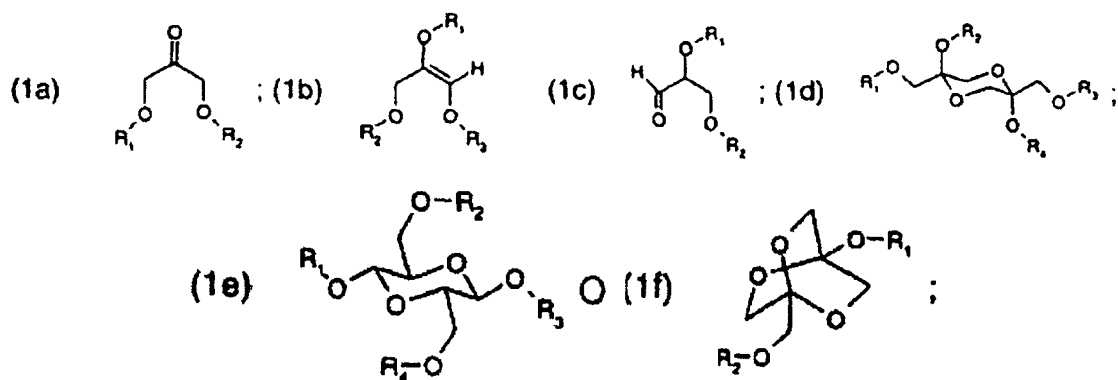
Se da muy particular preferencia de conformidad con el invento al empleo de los compuestos de las fórmulas



Los precursores solubles de sustancias de auto bronceado de la piel utilizados de conformidad con el invento se preparan en forma de por sí conocida. El procedimiento comprende sililar las sustancias de autobronceado de la piel, gliceraldehido, 6-aldo-D-fructosa, hidroximetilglioxal, mucondialdehido, malealdehido, succindialdehidos sustituidos, eritrola, dihidroxiacetona, metilglioxal (pirualdehido), 4,4'-dihidroxipirazolin-5-onas sustituidas con un agente sililante apropiado.

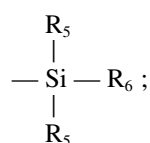
El procedimiento para la reparación de los compuestos de las fórmulas (1a) a (1f) comprende hacer reaccionar dihidroxiacetona en forma monomérica o dimérica con un reactivo sililante apropiado.

Algunos de los compuestos de las fórmulas (1) a (8) son los que tienen las fórmulas



en donde

R₁, R₂, R₃ y R₄ independientemente uno de otro son hidrógeno o un radical de la fórmula



(1g)

R₅ es alquilo C₁-C₅; arilo; alquilo C₆-C₁₀; y

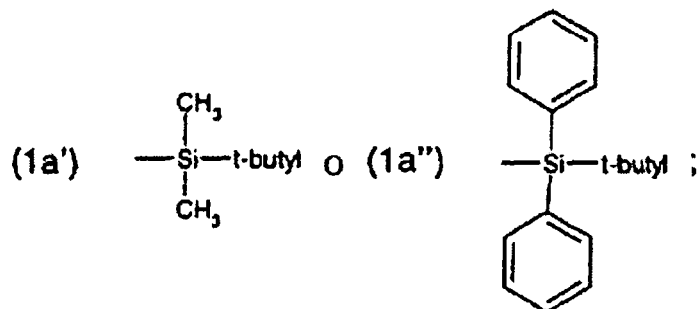
ES 2 264 985 T3

R₅ alquilo C₁-C₅;

en donde

en las fórmulas (1a) a (1f) por lo menos uno de los radicales R₁, R₂, R₃ y R₄ es un radical de la fórmula (1g), y no se incluyen los compuestos siguientes:

- compuestos de la fórmula (1a), en donde A y R₁ son al mismo tiempo un radical de la fórmula



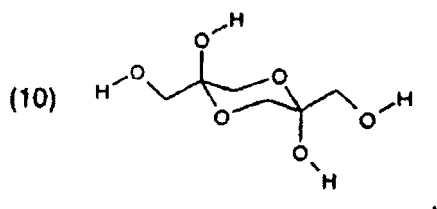
- compuestos de la fórmula (1a) en donde A es un radical de las fórmulas (1a') o (1a'') y R₁ es hidrógeno;

- compuestos de la fórmula (1c) en donde R₁ y R₂ son un radical de la fórmula (1a');

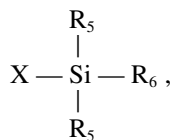
- compuestos de la fórmula (1d) en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son un radical de la fórmula



Los compuestos se preparan haciendo reaccionar dihidroxiacetona, que está en forma cristalina como un dímero de la fórmula



con un reactivo sililante de la fórmula



en donde

X es halógeno, -CN, -NHS(R₅)₂R₆, -OSi(R₅)₂R₆, N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -NH(CO)NHSi(R₅)₂R₆,

y

R₅ y R₆ son como se ha definido antes.

Mediante la elección apropiada de las condiciones de reacción durante la reacción de sililación es posible obtener los compuestos de las fórmulas (1a) a (1f).

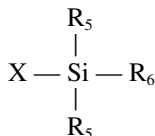
La temperatura de reacción se encuentra entre -40 y 150°C, de preferencia entre 0 y 100°C.

Los disolventes apropiados son hidrocarburos alifáticos y aromáticos halogenados, por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, triclorometano o tetraclorometano, disolventes apróticos dipolares, por ejemplo dimetilformamida, sulfolano o acetonitrilo, éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, dietil éter, ter-butil metil éter o dioxano, hidrocarburos aromáticos, por ejemplo tolueno, xileno o benceno, o hidrocarburos alifáticos, por ejemplo éter de petróleo o hexano.

Las reacciones pueden llevarse a cabo sin disolventes mediante el empleo de un exceso del reactivo sililante.

Bases auxiliares utilizadas son bases inorgánicas y/u orgánicas, por ejemplo trietilamina, trimetilamina, etildiisopropilamina, piridina o imidazol.

Reactivos sililantes



y métodos son generalmente conocidos y se describen en

E.P. Plueddemann, Kirk-Othmer, Encycl. Chem. Technol., 3ª ed., Vol. 20 John Wiley & Sons, New York, 1982; T.W. Greene, G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed., John Wiley & Sons, New York, 1999 y G. van Look, G. Simchen, J. Heberle, Silylating Agents, 2ª ed., Fluka Chemie AG, Buchs, 1995.

El invento proporciona además una formulación cosmética que comprende 2 a 15% en peso, de preferencia 5 a 10% en peso, de un precursor o dos o mas precursores de la fórmula (1) y vehículos o auxiliares cosméticos usuales.

Debido a sus propiedades fisicoquímicas, el precursor es sensible a hidrólisis y no puede utilizarse, por tanto, en las formulaciones de W/O u O/W utilizadas usualmente o en otras formulaciones cosméticas usuales en donde la fase acuosa entre en contacto directo con la fase que contiene el precursor.

Por consiguiente, de particular apropiabilidad, para la incorporación del precursor son las formulaciones exentas de agua o sistemas en donde la fase que contiene agua y la fase de ingrediente activo no están en contacto directo entre sí y se mezclan solo después de aplicación (2 cámaras o sistemas multicámara).

Los sistemas exentos de agua que pueden utilizarse son, por ejemplo, aceites basados en triglicéridos o aceites minerales, y también aceites de silicona en forma de pulverizaciones o como líquido. Los aceites de silicona pueden utilizarse también en forma semisólida, en la forma de "geles de silicona". Otra variante es los oleogeles que contienen triglicéridos espesados. Asimismo son apropiados polvos exentos de agua y aerosoles.

Los vehículos o auxiliares cosméticos usuales que están presentes en la composición cosmética de conformidad con el invento incluyen varios componentes oleosos, tal como grasas, aceites, aceite de silicona, etc., otras sustancias tal como alantoina, espesantes, conservantes exentos de agua, aceites de perfume, antioxidantes, por ejemplo vitamina E, carotinoides o compuestos HALS.

Además, la composición de conformidad con el invento puede comprender también otras sustancias de protección UV de las clases siguientes de sustancia:

1. derivados de ácido p-aminobenzoico, por ejemplo 2-etilhexil 4-dimetilaminobenzoato;
2. derivados de ácido salicílico, por ejemplo 2-etilhexil salicilato;
3. derivados de benzofenona, por ejemplo 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona y su derivado de ácido 5-sulfónico;
4. derivados de di benzoilmetano, por ejemplo 1-(4-ter-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propan-1,3-diona;
5. difenil acrilatos, por ejemplo 2-etilhexil 2-ciano-3,3-difenil acrilato y 3-benzofuranil 2-cianoacrilato;
6. ácido 3-imidazol-4-ilacrílico y ésteres;
7. derivados de benzofurano, en particular derivados de 2-(p-aminofenil)benzofurano, descritos en EP-A-582.189, US-A-5.338.539, US-A-5.518.713 y EP-A-613.893;
8. absorbedores UV poliméricos, por ejemplo los derivados de benciliden malonato descritos en EP-A-709.080.

ES 2 264 985 T3

9. derivados de ácido cinámico, por ejemplo el 2-etilhexil 4-metoxicinamato o isoamil 4-metoxicinamato descrito en US-A-5.601.811 y WO 97/00851;

10. derivados de canfor, por ejemplo 3-(4'-metil)ben-cilidenbornan-2-ona, 3-bencilidenbornan-2-ona, polímero de N-[2(y 4)-2-oxiborn-3-ilidenmetil] bencil]acril-amida, metilsulfato de 3-(4'-trimetilamonio)benciliden-2-ona, 3,3'-(1,4-fenilendimetin)bis(ácido 7,7-dimetil-2- oxobiciclo[2,2.1]heptan-1-metansulfónico y sales, 3-(4'-sulfo)bencxilidenbornan-2-ona y sales;

11. derivados de trianilino-s-triacina, por ejemplo 2,4,6-trianilino(p-carbo-2'-etil-1'-oxi)-1,3,5-triacina y los absorbedores UV descritos en US-A-5.332.568, EP-A-517.104, EP-A-507.691, WO 93/17002 y EP-A-570.838;

12. derivados de 2-hidroxifenil benzotriazol;

13. compuestos de hidroxifenil-s-triacina, por ejemplo los compuestos descritos en US-A-5.955.060;

14. ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sus sales;

15. o-aminobenzoato de mentilo;

16. TiO_2 (con varios revestimientos), ZnO y mica.

Los absorbedores de UV en "Sunscreens", Eds. N.J. Lowe, N.A. Shaath, Marcel Dekker, Inc., New York y Basle o en Cosmetics & Toiletries (107), 50 ff (1992) pueden utilizarse también como sustancias de protección UV adicionales en la composición cosmética de conformidad con el invento.

Para mejorar el tono del bronceado, las sustancias/formulaciones de conformidad con el invento pueden también utilizarse unto con aminoácidos (por ejemplo triptófano, cisteína, histidina, arginina, lisina, tirosina, ácido aspártico, metionina, prolina, fenilalanina, hidroxiprolina, leucina, glicina, isoleucina, treonina, serina, valina, alanina, cistina).

Los ejemplos que siguen ilustran el invento.

Procedimiento general

Se suspende 1 equivalente del compuesto de autobronceado de la piel en diclorometano. Se adiciona 1,1 equivalentes de trietilamina por grupo hidroxilo y se adiciona 1,1 equivalentes de trimetilclorosilano por grupo hidroxilo a gotas y a temperatura ambiente. Luego se agita la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente, se trata con cierto kieselguhr y se filtra. Se evapora el filtrado bajo presión reducida a 30°C. Se trata el residuo con hexano y se agita a fondo durante 30 minutos bajo un gas protector. Se separan por filtración los constituyentes insolubles y se evapora el filtrado a 30°C bajo presión reducida.

Esto proporciona sólidos, aceites o líquidos que liberan los ingredientes activos de autobronceado de la piel después de contacto con agua.

Ejemplo 1

Preparación de derivados de dihidroxiacetona

Se suspende dihidroxiacetona (45,1 g, 0,54 mol) en forma del dímero y trietilamina (106,3 g, 1,05 mol) en diclorometano (400 ml) y, a alrededor de 5°C, se adiciona lentamente, a gotas, una solución de trimetilclorosilano (108,6 g, 1,0 mol) en 100 ml de diclorometano. Luego se agita la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente, se trata con cierto kieselguhr y se filtra. Se concentra el filtrado mediante evaporación bajo presión reducida a 30°C. Se trata el residuo con 200 ml de hexano y se agita a fondo durante 30 minutos bajo un gas protector. Se separan por filtración los constituyentes insoluble y de concentra el filtrado mediante evaporación a 30°C a presión reducida.

Se utiliza destilación en bulbo-tubo en un alto vacío o destilación fraccionada en un alto vacío para aislar los compuestos individuales.

Además la separación en los componentes individuales puede llevarse a cabo mediante cromatografía de columna preparativa.

Se aísla 1,3-bis(trimetilsiloxi)-2-propanona en forma de líquido incoloro.

Rendimiento: 38%

punto de ebullición (0,46-0,27 mbar): 44-51°C

ES 2 264 985 T3

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): δ=0,01 (s, 18H, CH₃), 4,24 (s, 4H, CH₂)

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ=0,16 (CH₃), 67,43 (CH₂), 209 (C=O).

5 Ejemplo 2

Demostración de la acción

10 El desarrollo del color después de contacto con agua se demuestra en la prueba *in vitro* descrita por M. F. Bobin *et al.* (M.F. Bobin, M. C. Marftini, J. Cotte, J. Soc. Cosmet. Chem., 1984, 35, 265).

15 Se disuelven 0,02 mol/l de lisina en un sistema de tampón fosfato de conformidad con DIN 19268 (pH 7). Se tratan 10 ml de esta solución con 0,002 mol de 1,3-bis(trimetilsiloxi)-2-propanona y se agita la mezcla a 32-35°C durante 72 horas.

15 Como comparación se tratan 10 ml de solución de lisina con 0,002 mol de dihidroxiacetona y se agita a 32-35°C durante 72 horas.

20 En ambos casos se obtiene una coloración parda comparable después de 72 horas. En el caso del empleo de 1,3-bis(trimetilsiloxi)-2-propanona, la coloración parda de desarrolla muy lentamente.

25 Se obtienen también coloraciones pardas comparables si, en lugar de 1,3-bis(trimetilsiloxi)-2-propanona, se utiliza el producto crudo de la reacción entre dihidroxiacetona y trimetilclorosilano líquido (mezcla de varios productos de sililación de dihidroxiacetona).

25 Ejemplo 3

Formulaciones exentas de agua

30 En lugar de 1,3-bis(trimetilsiloxi)-2-propanona es también posible utilizar el producto crudo de la reacción entre dihidroxiacetona y trimetilclorosilano (mezcla de diferentes productos de sililación de dihidroxiacetona).

A.

35	Marca	INCI/EU	%
	Vaselina	Petrolato	50-80
40	Lanolina	Lanolina	10-30
	Aceite mineral	<i>Paraffinum liquidum</i>	10-30
	1,3-bis(trimetil-siloxi)-2-propano		5-10
45	Tocoferol	Tocoferol	0,1-1,0
	Aceite de germen de maíz	<i>Zea Mays</i>	1-5
50	Aceite de ricino	Aceite de ricino	1-5

B.

55	Marca/proveedor	INCI/EU	%
	Permethyl 99A/High-Point Chem. USA	Isododecano	53
60	1,3-bis(trimetilsililoxi)-2-propanona		5
	Permethyl 106A/High-Point Chem. USA	Poliisobuteno	2
65	Gel Base/Brooks	Isododecano & copolímero de etileno mixto	Hasta 100

ES 2 264 985 T3

C.

5	Marca	INCI/EU	%
	Aceite de caléndula	<i>Caléndula officinalis</i>	3,00
	Aceite mineral	<i>Paraffinum liquidum</i>	30-90
10	1,3-bis(trimetil-siloxi)-2-propano		5,0
	Extracto de paprika, liposoluble	<i>Capsicum annuum</i>	0,10
15	Cetiol HE	PEG-7 gliceril cocoate	29,00
	glicerol	glicerina	29,00
20	Algen líquido NV	Propilenglicol & extracto de algas	2,80
	perfume		0,20

D.

30	Marca/proveedor	INCI/EU	%
	Aceite de soja	Soja de glicina	60-80
	Myritol 318	Triglicérido caprílico/cáprico	15-30
35	Aceite de girasol	<i>Helianthus annuus</i>	10-20
	1,3-bis(trimetilsiloxi)-2-propanona		5-15
40	Aceite de germen de maíz	Zea Mays	1-5

E.

45	Marca	INCI/EU	%
	IPP	isopropil palmitato	50-70
	DC 345	ciclometicona	20-40
50	1,3-bis(trimetil-siloxi)-2-propano		5,0
	Aceite de colza	<i>Brassica oleifera</i>	1-5
55	tocoferol	tocoferol	0,1-1,0
	Aceite de azafrán	<i>Carthamus tinctorius</i>	0,1-1,0
60	bisabolol	bisabolol	0,1-0,5
	Aceite de soja	Soja de glicina	0,1-0,5

ES 2 264 985 T3

F.

5	Marca	INCI/EU	%
	Cetiol HE	PEG-7 Gliceril cocoate	70,00
	Myritol 318	Triglicérido caprílico/Cáprico	21,50
10	1,3-bis(trimetil-siloxi)-2-propano		5,0
	Aerosil 200	Sílice	3,00
15	Perfume		0,50

G.

20	Marca	INCI/EU	%
	DC 345	ciclometicona	80-90
25	Polvo de DC 9506	Dimeticona/vinil dimeticona crosspolímero	10-20
	1,3-bis(trimetil-siloxi)-2-propano		2-15
30	Perfume		0,5-2,0

H.

35	Marca	INCI/EU	%
	Talco	Talco	94
40	Carbonato de magnesio	Carbonato de magnesio	1
	1,3-bis(trimetil-siloxi)-2-propano		5

45

50

55

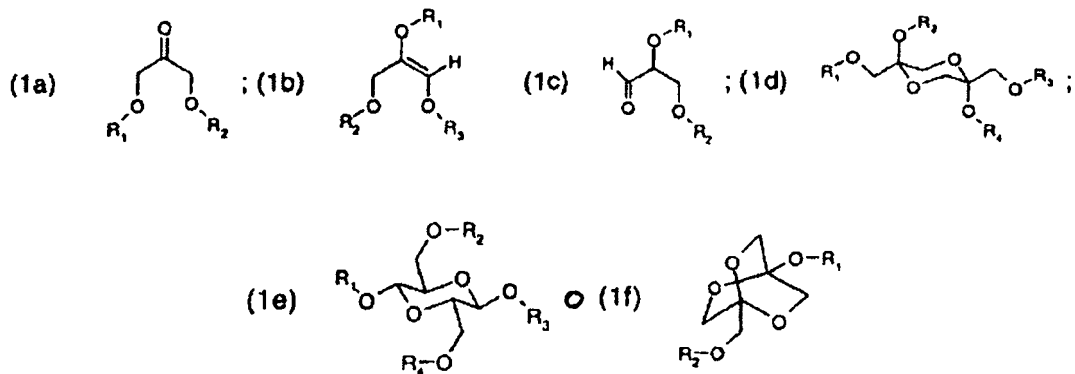
60

65

REIVINDICACIONES

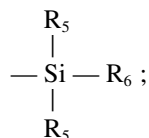
1. El empleo de derivados sililados de gliceral-dehído, 6-aldo-D-fructosa, hidroximetilglioxal, mucondial-dehído, malealdehído, succindialdehídos sustituidos, eritrola, dihidroxiacetona, metilglioxal (piruvaldehído) y 4,4'-di-hidroxipirazolin-5-onas sustituidas, como precursores de sustancias de autobronceado de la piel en composiciones de autobronceado.

2. El uso, de conformidad con la reivindicación 1, que se refiere a compuestos de las fórmulas



en donde

R₁, R₂, R₃ y R₄ son, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical de la fórmula



(1 g)

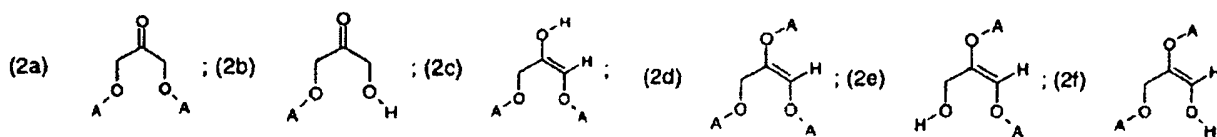
R₅ es alquilo C₁-C₅; arilo; arilo C₆-C₁₀; y

R₆ es alquilo C₁-C₁₅;

en donde

en las fórmulas (1a) a (1f) por lo menos uno de los radicales R₁, R₂, R₃ y R₄ es un radical de la fórmula (1g).

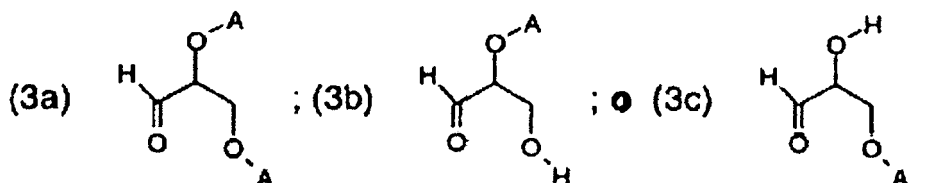
3. El uso, de conformidad con la reivindicación 2, que se refiere a compuestos de las fórmulas



en donde

A es un radical de la fórmula (1g).

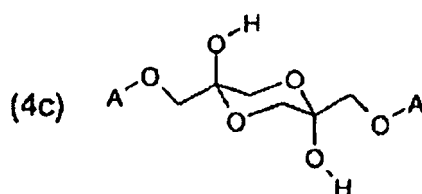
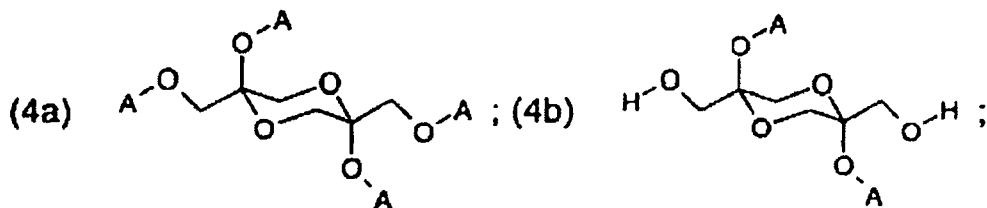
4. El uso, de conformidad con la reivindicación 2, que se refiere a compuestos de las fórmulas



en donde

A es un radical de la fórmula (1g).

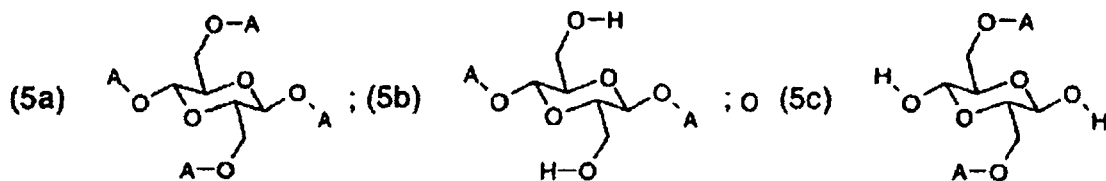
5. El uso, de conformidad con la reivindicación 2, que se refiere a compuestos de las fórmulas



en donde

A es un radical de la fórmula (1g).

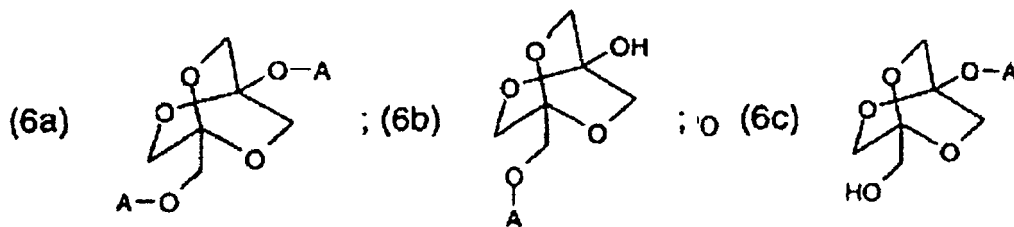
6. El uso, de conformidad con la reivindicación 2, que se refiere a compuestos de las fórmulas



en donde

A es un radical de la fórmula (1g).

7. El uso, de conformidad con la reivindicación 2, que se refiere a compuestos de las fórmulas



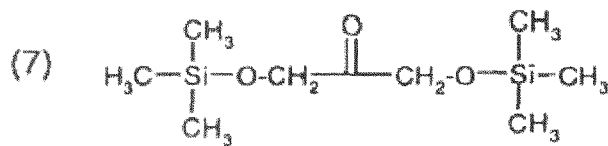
en donde

A es un radical de la fórmula (1g).

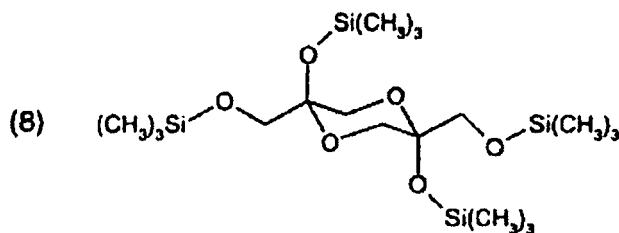
8. El uso, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en donde, en la fórmula (1g)

R₅ es metilo o etilo.

9. El uso, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, que se refiere al compuesto de la fórmula



10. El uso, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, que se refiere al compuesto de la fórmula



11. Una formulación cosmética que comprende de 2 a 15% en peso de un precursor, de conformidad con la reivindicación 1, y vehículos o auxiliares cosméticos usuales.

12. Una formulación cosmética de conformidad con la reivindicación 11, que está exenta de agua.

13. Una formulación cosmética de conformidad con la reivindicación 11 o 12, que comprende adicionalmente un filtro UV.