

378794

16 AGO



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION	
CLASE <u>C01</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>K</u>

P.- 44.563

JD-Cde 15720

Serie N. 77 - "Prosebo"

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INTRODUCCION en ESPAÑA

por DIEZ años

A nombre de L'OREAL

sociedad anónima francesa

con domicilio en 14, rue Royale, Paris, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA COMPOSICION ANTI-
SEBORREICA"

(Clase Internacional C07c A61k)



El presente invento se refiere a un nuevo tipo de compuestos que presentan, en particular, una notable actividad antiseborreica.

5 Ya se conoce un número bastante grande de compuestos que presentan propiedades antiseborreicas.

En particular, la sociedad solicitante ya ha -- descrito, en solicitudes de patente anteriores, composiciones cosméticas antiseborreicas a base de derivados S-sustituídos de la cisteína y otras composiciones cosméticas antiseborreicas a base de derivados de la cisteami- -
10 na.

La sociedad solicitante acaba de descubrir que, por combinación de derivados S-sustituídos de la cisteína con ciertos derivados de la cisteamina, pueden obtenerse
15 nuevos compuestos los cuales, de manera sorprendente, son mucho más solubles que los compuestos de partida y poseen propiedades antiseborreicas netamente superiores a las de dichos compuestos.

El presente invento tiene como objeto nuevos -- compuestos químicos utilizables en particular como agentes antiseborreicos, caracterizados esencialmente por el hecho de que son sales obtenidas por reacción de al menos una - base constituida por un derivado S-sustituído de la ciste-
20 amina y al menos un ácido constituido por un derivado de la cisteína cuya función amina se encuentra bloqueada o -
25 cuya función tiol está sustituida por un radical que comprende una función de ácido carboxílico.

El presente invento tiene como objeto las sa- - les que corresponden a la fórmula general siguiente:

30

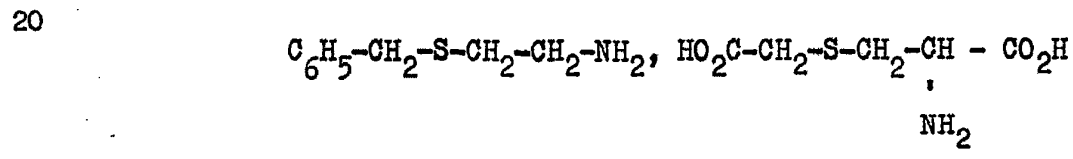
378794



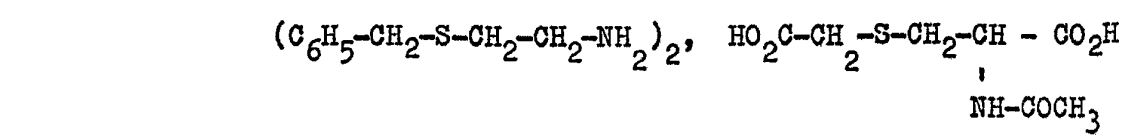
o ramificado, que comprende hasta 20 átomos de carbono y que presenta eventualmente en su cadena uno o varios heteroátomos y una o varias funciones alcohol una de las cuales puede ser terminal; R_4 representa: -bien un átomo de hidrógeno, en cuyo caso: R_5 representa un radical $-(CH_2)_m-CO_2H$, siendo m un número entero que varía de 1 a 5, e $\underline{y} = 1$ y $\underline{x} = 1$, si R_3 no contiene ningún grupo amino libre; $\underline{y} = 2$ y $\underline{x} = 1$, si R_3 contiene un grupo amino libre; -bien un radical acilo o sulfonilo, en cuyo caso R_5 puede ser igual a $(C_6H_5)_3 C-$, $(C_6H_5)_2 CH-$, $C_6H_5-CH_2-$; $\underline{y} = 1$ y $\underline{x} = 1$, si R_3 no contiene ningún grupo amino libre; $\underline{y} = 2$ y $\underline{x} = 1$, si R_3 contiene un grupo amino libre; bien igual a $-(CH_2)_m-CO_2H$; $\underline{y} = 1$ y $\underline{x} = 1$, si R_3 contiene un grupo amino libre; $\underline{y} = 1$ y $\underline{x} = 2$, si R_3 no contiene ningún grupo amino libre.

Entre los compuestos activos de este tipo que se pueden utilizar conforme al invento, pueden citarse:

amino-5-carboxi-5-tia-3-pentanoato de benciltio-2-etilamina, de fórmula



acetamido-5-tia-3-hexadnodioato de di (benciltio-2-etilamina), de fórmula

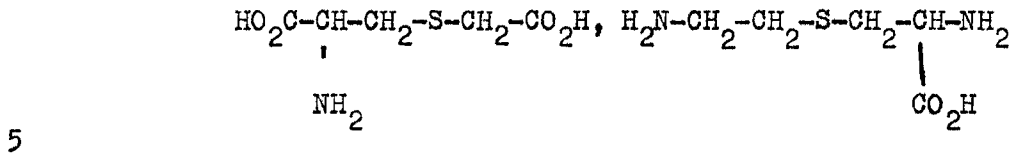


amino-5-carboxi-5-tia-3-pentanoato de S-(amino-

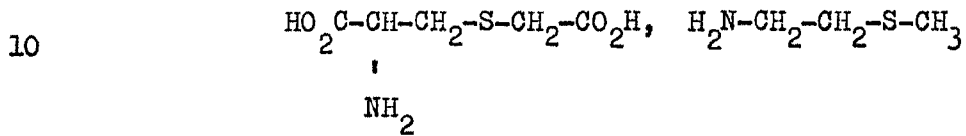
378794



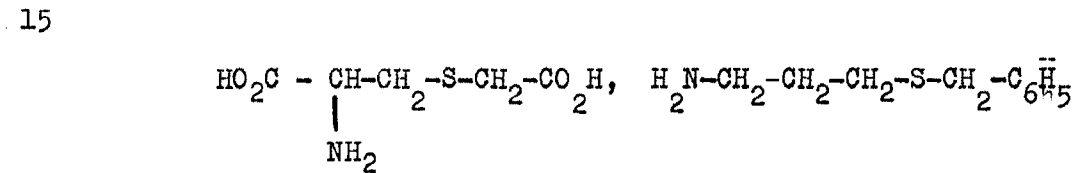
-2-etil)-2-cisteína, de fórmula



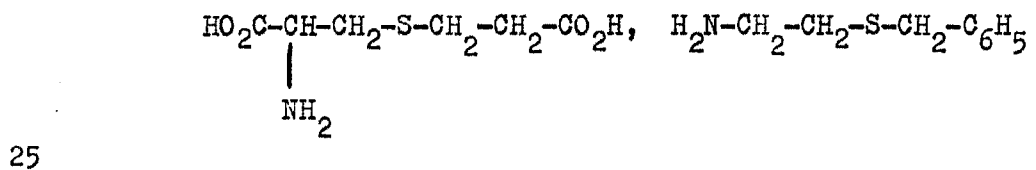
amino-5-carboxi-5-tia-3-pentanoato de metiltio-2-etilamina, de fórmula



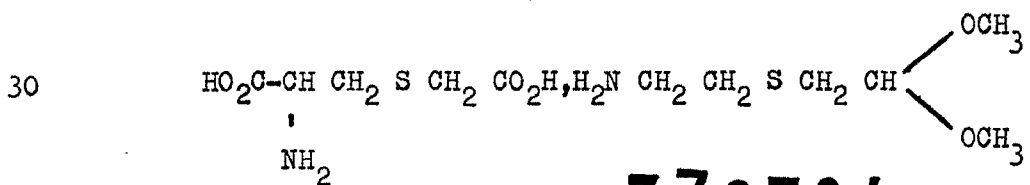
amino-5-carboxi-5-tia-3-pentanoato de benciltio-3-propilamina, de fórmula



amino-6-carboxi-6-tia-4-hexanoato de benciltio-2-etilamina, de fórmula



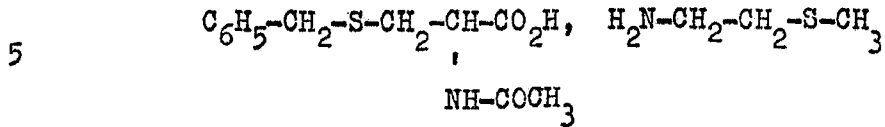
amino-5-carboxi-5-pentanoato de (dimetoxi-2,2-etiltio)-2-etilamina, de fórmula:



378794

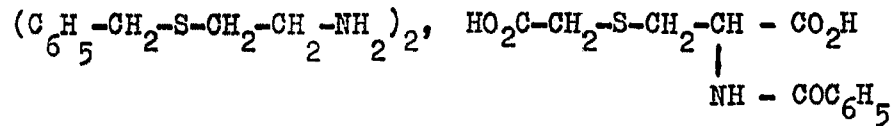


N-acetil-S-bencil-L-cisteinato de metiltio-2-
etilamina, de fórmula:



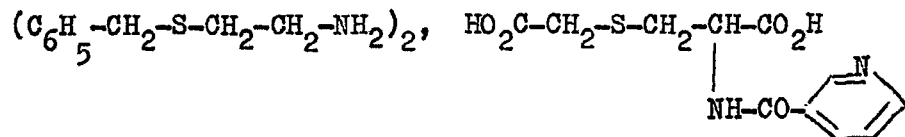
benzoilamino-5-tia-3-hexanodioato de di(bencil-
tio-2-etilamina) de fórmula:

10



nicotinilamino-5-tia-3-hexanodioato de di (ben-
ciltio-2-etilamina) de fórmula

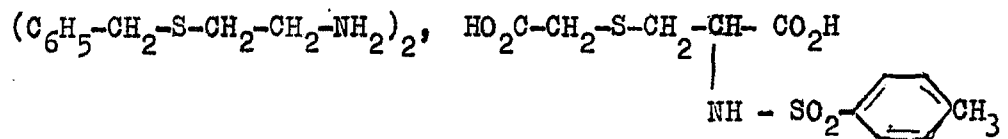
15



20

para-toluensulfonilamino-5-tia-3-hexanodioato de
di(benciltio-2-etilamina), de fórmula

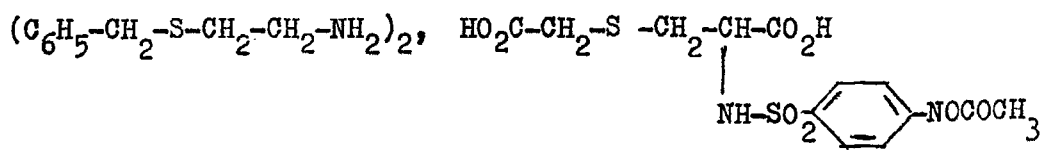
25



para-acetamidobencenosulfonilamino-5-tia-3-hexa-
nodioato de di(benciltio-2-etilamina) de fórmula

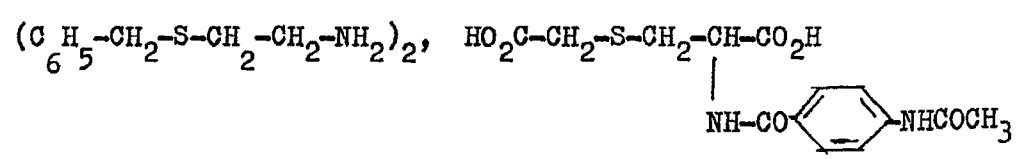
30

378794



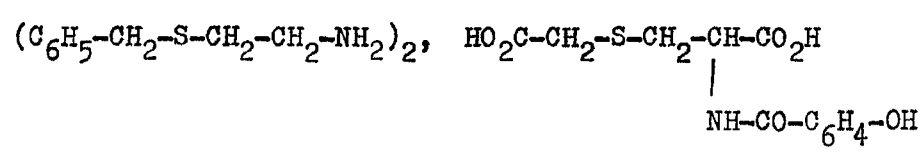
5

para-acetamidobenzoilamino-5-tia-3-hexanodioato de di(benciltio-2-etilamina) de fórmula:



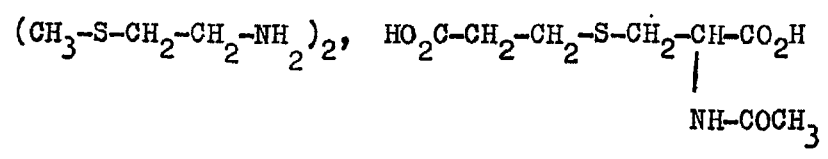
10

orto-hidroxibenzoilamino-5-tia-3-hexanodioato de di(benciltio-2-etilamina) de fórmula:



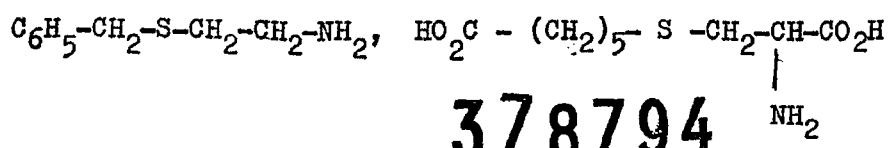
15

acetamido-2-tia-4-heptanodioato de di-(metiltio-2-etilamina), de fórmula



25

amino-9-carboxi-9-tia-7-nonanoato de benciltio-2-etilamina, de fórmula

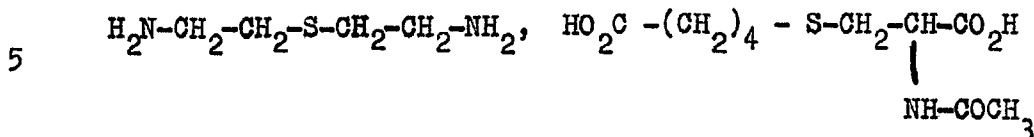


30

378794



acetamido-2-tia-4-nonanodioato de tio-2,2'-bis
(etilamina) de fórmula:



10 El presente invento tiene igualmente como objeto un procedimiento de preparación de los compuestos que responden a la fórmula general (I), caracterizado por el hecho de que se prepara una solución o una suspensión del derivado ácido de la cisteína o del derivado básico de la cisteamina en un disolvente de al menos uno de estos dos

15 constituyentes, porque se añade progresivamente el otro - constituyente bajo agitación, eventualmente calentando bajo reflujo, y porque se abandona la mezcla de reacción durante algunas horas a una temperatura comprendida entre -20 y +5° C. En estas condiciones, la sal formada precipita o cristaliza.

20

En un modo de puesta en práctica preferido del procedimiento según el invento, el derivado básico de la cisteamina es utilizado en proporción estequiométrica o en ligero exceso con relación al derivado ácido de la cisteína.

25

El presente invento tiene igualmente como objeto un producto cosmético antiseborreico, caracterizado por el hecho de que comprende al menos un compuesto de fórmula (I).

30

En un primer modo de realización, el producto -



cosmético según el invento se presenta bajo la forma de -
 una composición cosmética destinada a ser aplicada direc-
 tamente sobre el cuero cabelludo, que comprende los com-
 puestos activos antes citados en una concentración com-
 prendida entre 0,1 y 5% en peso, y que se presenta bajo -
 la forma de solución acuosa o hidroalcohólica o también -
 bajo la forma de gel, de crema o de aerosol.

Las composiciones cosméticas aplicables sobre -
 el cuero cabelludo pueden contener igualmente todos los -
 aditivos convencionales en este tipo de composiciones, ta
 les como perfumes, colorantes, agentes de penetración, --
 etc.

En un segundo modo de realización, el producto
 cosmético según el invento contiene, además de los com-
 puestos activos antiseborreicos antes citados, un deter--
 gente catiónico, aniónico, anfótero o no iónico, y cons--
 tituye un champú.

En un tercer modo de realización de los produc-
 tos cosméticos según el invento, éstos se presentan bajo
 la forma de composiciones líquidas o sólidas ingeribles -
 por vía oral y comprenden de 0,1 a 3% en peso de compues-
 tos activos, estandoacondicionadas estas composiciones de
 tal manera que contienen de 10 a 75 mg de compuesto acti-
 vo por unidad ingerible.

En un modo de realización particular, estas com-
 posiciones ingeribles por vía oral están acondicionadas -
 bajo forma de ampollas, encontrándose el compuesto antise-
 borreico en solución acuosa o hidroalcohólica.

Según otro modo de realización, las composicio-
 nes antiseborreicas ingeribles por vía oral según el inven

378794



teina en 95 cm³ de tetrahidrofurano, se introducen, bajo agitación, 16,7 g de benciltio-2-etilamina.

La mezcla es calentada hasta ebullición del disolvente y después se añade agua, gota a gota, hasta el desencadenamiento de una fuerte reacción exotérmica que es seguida por una coagulación de la mezcla de reacción. Se deja reposar a continuación durante una noche a 10² C.

Después de filtración, el precipitado que se ha formado es lavado con tetrahidrofurano y después con acetona, es filtrado con succión y es secado bajo vacío a 50² C.

Se obtienen así 31,2 g de amino-5-carboxi-5-tia-3-pentanoato de benciltio-2'-etilamina.

El compuesto obtenido funde entre 146 y 148²C.

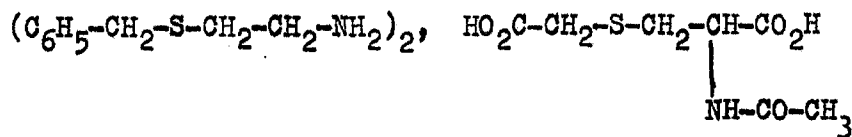
El análisis revela que contiene 18,5% en peso de azufre, siendo de 18,55% el porcentaje teórico de azufre.

El compuesto obtenido es insoluble en los alcoholes y en los disolventes usuales, incluso en caliente. Por el contrario, es muy soluble en agua y en medio hidrolcohólico.

EJEMPLO II

Preparación del acetamido-5-tia-3-hexanodioato de di(benciltio-2-etilamina) de fórmula:

378794



5 En un frasco cónico de 100 cm³, que contiene --
 0,05 moles-gramo de ácido acetamido-5-tia-3-hexanodioico,
 en solución en 30 cm³ de etanol absoluto, se añaden, gota
 a gota, 0,1 moles de benciltio-2-etilamina, y después se
 deja reposar la mezcla de reacción durante una noche a --
 10 -15° C.

El acetamido-5-tia-3-hexanodioato de di(bencil-
 tio-2'-etilamina) cristaliza bajo forma de finas agujas,-
 que se filtran, se lavan con alcohol absoluto y se secan
 bajo vacío en presencia de anhídrido fosfórico.

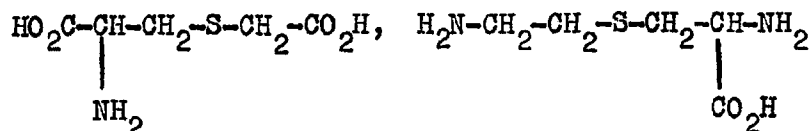
20 El rendimiento de la reacción es de 65%.

El producto obtenido se presenta bajo forma de
 agujas blancas que presentan un punto de fusión de 120°
 C.

20 Es insoluble en etanol, pero muy soluble en agua
 y en medio hidroalcohólico.

EJEMPLO III

25 Preparación del amino-5-carboxi-5-tia-pentanoa-
to de S-(amino-2-etil)-L-cisteína, de fórmula:



30

378794

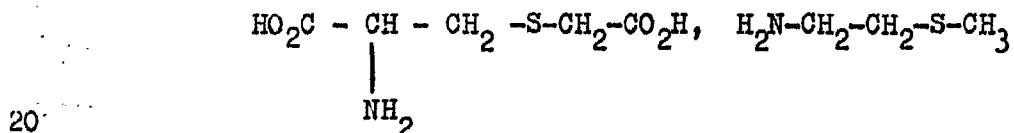


Se disuelven 16,4 g de S-(amino-2-etil)-L-cis--
 teína en una mezcla de 250 cm³ de metanol y 50 cm³ de --
 agua. En esta solución, bien agitada y calentada bajo re
 flujo, se introducen, en porciones, 17,9 g de S-carboxi-
 5 metil-cisteína. El producto de salificación precipita a
 medida que se forma. El precipitado es filtrado, es lava
 do con metanol absoluto, y después es secado. El rendi--
 miento es de 85%.

El compuesto obtenido es un sólido blanco que --
 10 funde a 186°C. Es soluble en agua pero insoluble en alco
 holes.

EJEMPLO IV

15 Preparación del amino-5-carboxi-5-tia-3-penta--
noato de metiltio-2-etilamina, de fórmula



Trabajando tal como se indica en el Ejemplo --
 III, se hacen reaccionar 9 g de S-carboxi-metil-cisteína
 con 5 g de metiltio-2-etilamina, efectuándose la reacción
 25 en etanol.

El producto obtenido es un sólido blanco que --
 funde a 205-210°C.

Es soluble en agua, insoluble en etanol y en --
 los disolventes usuales, pero soluble en caliente en meta
 30 nol.

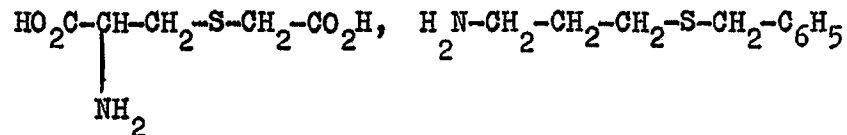
378794



EJEMPLO V

Preparación del amino-5-carboxi-5-tia-3-penta--
noato de benciltio-3-propilamina, de fórmula:

5



10

Trabajando tal como se indica en el Ejemplo I, se hacen reaccionar 8,9 g de S-carboxi-metil-cisteína con 9,1 g de benciltio-3-propil amina, efectuándose la reacción en etanol.

15

Se obtienen 16,5 g de un sólido blanco que funde a 129°C.

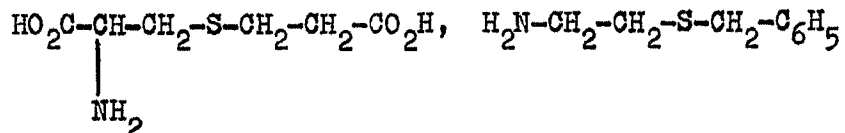
Es soluble en agua y soluble en caliente en etanol.

EJEMPLO VI

20

Preparación del amino-6-carboxi-6-tia-4-hexanoa
to de benciltio-2-etilamina, de fórmula:

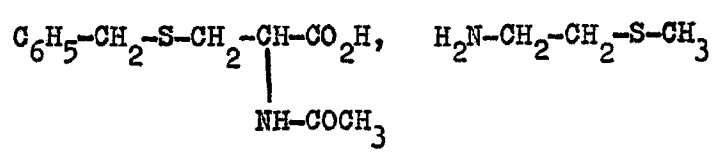
25



30

Trabajando tal como se indica en el Ejemplo I, se hacen reaccionar 38,6 g de S-carboxi-etil-cisteína con 33,4 g de benciltio-2-etilamina, efectuándose la reacción

378794



5 Trabajando tal como se indica en el Ejemplo II, se hacen reaccionar 25,3 g de N-acetil-S-bencil-L-cisteína con 9,1 g de metiltio-2 etilamina, efectuándose la -- reacción en etanol.

10 Se obtienen 24 g de un producto que se presenta bajo la forma de agujas blancas que funden a 131°C, y es soluble en agua y en alcoholes.

Ensayos de actividad del amino-5-carboxi-5-tia-3-pentanoato de benciltio-2-etilamina.

15

A.- Utilización por vía externa.

20 Se dispone de un grupo de 40 ratas de raza Wistar y de peso medio de 150 g ± 10, todas las cuales provienen de la misma cría. Este grupo contiene 20 ratas machos y 20 ratas hembras. Todas las ratas han sido sometidas -- previamente aun régimen carente de biotina de manera que se provoca un estado seborreico marcado: pelo pegajoso, --
 25 tupido, en forma de mechales, y caída de pelos en diferentes puntos del cuerpo.

30 El grupo de 40 ratas ha sido dividido en cuatro lotes de 10, respectivamente I-II-III-IV; comprendiendo -- los lotes I y III las ratas machos y los lotes II y IV -- las ratas hembras.

378794



Durante 14 días se han aplicado cotidianamente, a cada una de las ratas de los grupos I y II, 0,5 ml de una solución acuosa del compuesto antes citado en una concentración de 40 milimoles por litro, siendo de 5,8 el pH de dicha solución.

5

Durante el mismo tiempo, se han aplicado, a las ratas de los lotes III y IV los volúmenes correspondientes de agua. Las aplicaciones se han efectuado con la ayuda de un pincel sobre un área dorsal de 3 x 5 cm, previamente depilada.

10

Además, las ratas de otro lote de la misma raza y de la misma cría pero no seborreicas, y que comprenden 10 machos y 10 hembras, recibían igualmente cada día el mismo volumen de agua.

15

Al final de la experiencia y al cabo de 14 aplicaciones después de examen clínico, los animales han sido muertos, las pieles han sido quitadas del área de aplicación con fines de examen histológico y análisis bioquímico (valoraciones de los lípidos, del colesterol, medición de la velocidad de síntesis de los lípidos).

20

B.- Administración por vía oral.

Se dispone de dos lotes I y II de ratas de raza Wistar, comprendiendo cada uno de los lotes 10 machos y 5 hembras. Todos los animales han sido hechos seborreicos siguiendo el mismo procedimiento que el que se describe arriba. Las ratas del lote I han recibido cotidianamente, durante 16 días, 10 ml de una solución del producto antes citado, en una concentración tal que la dosis de

30



producto administrado cotidianamente corresponde sensible-
mente a 75 mg por kg de animal.

5 La administración del producto se ha efectuado
con la ayuda de una sonda de esófago, estando el animal -
en ayunas.

Paralelamente, las ratas testigo II no han re-
cibido más que un volumen correspondiente de agua.

10 Además, otro lote de animales no seborreicos,-
idénticos a los precedentes y que provienen de la misma -
cría, que sirven de testigos han recibido igualmente el -
volumen correspondiente de agua.

16 Al final de la experiencia, los animales han si-
do muertos, después de examen clínico han sido sometidos
a autopsia, y se han quitado fragmentos de piel con fines
de examen, de la misma manera que se indica más arriba. -
Además, tomas biópsicas efectuadas a partir del hígado y
del riñón han servido para el examen histológico, después
de fijación, inclusión y coloración, siguiendo los proce-
dimientos clásicos.

20

C.- Resultados.

25 Estos diversos exámenes han permitido compro-
bar que, tanto en los animales tratados por vía externa -
como en los animales tratados por vía oral, la cantidad -
de lípidos cutáneos por gramo de piel así como el grado -
de colesterol por gramo de lípidos eran netamente inferio-
res a los presentados por los animales testigos (seborrei-
cos no tratados), y se aproximaban sensiblemente a los de
30 los testigos en blanco (no seborreicos).

378794



Además, las glándulas sebáceas observadas sobre
sección histológica después de coloración presentaban, en
el caso de los animales tratados, una imagen de órganos -
netamente disminuídos en cuanto al número y en cuanto al
volumen con relación a los de los animales testigos.

Hay que subrayar no obstante el hecho de que --
las glándulas sebáceas de los animales seborreicos trata-
dos por vía oral con el producto presentaban una imagen -
casi fisiológica desde el punto de vista citológico mien-
tras que las glándulas sebáceas de los animales tratados
por aplicación llevaban todavía en su mayoría los signos
de la hipertrofia lipóidica corrientemente observada en -
el curso de la seborrea.

Finalmente, se ha podido comprobar que la velo-
cidad de síntesis de los lípidos era, en general, para --
los animales tratados con ayuda del producto según el in-
vento, más próxima a los valores encontrados en los anima-
les testigos en blanco no seborreicos, y por lo tanto --
bien inferior a las encontradas en los animales seborrei-
cos testigos no tratados, siendo igualmente mayor la dis-
minución de la velocidad de síntesis de los lípidos para -
los animales tratados por vía oral.

Ejemplos de champús antiseborreicos según el -
invento.

Ejemplo 1.-

Se prepara un champú antiseborreico que tiene -
la composición siguiente:

378794



- Laurilsulfato de trietanolamina técnico (100%) 4 g
- Dietanolamida laúrica 2 g
- Amino-5-carboxi-5-tia-3-pentanoa to de benciltio-2-etilamina 1 g
- 5 - Carboximetilcelulosa 0,2 g
- Perfume 0,3 g
- Agua c.s. para 100 g

Ejemplo 2.-

10

Se prepara un champú antiseborreico que tiene -
la composición siguiente:

- 15 -Alcohilsulfato de sodio OE técnico (100%) 5 g
- Monolaurilsulfosuccinato de sodio puro 1 g
- Diestereato de polietilénglicol 1,5 g
- Dietanolamida laúrica 2,5 g
- 20 -Amino-5-carboxi-5-tia-3-pentanoa to de benciltio-2-etilamina 2 g
- Perfume 0,3 g
- Acido láctico c.s. para pH = 6,5
- Agua c.s. para 100 g

25

Ejemplo 3.-

Se prepara un champú antiseborreico que tiene -
la composición siguiente:

- 30 - Alcohilsulfato de sodio en forma de pasta (al 100%) 15 g

378794

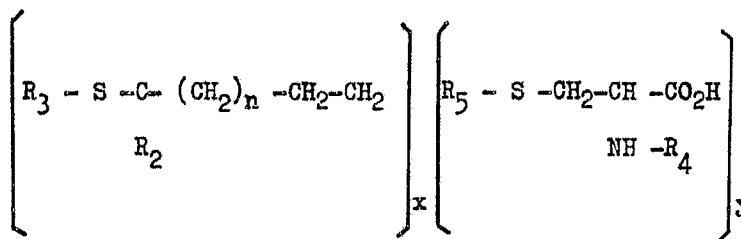
16



REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia, no nueva, practicada ni divulgada, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Introducción, en España, por DIEZ años, son los siguientes:

1.- Procedimiento de preparación de una composición antiseborreica, caracterizado por el hecho de que a un vehículo apropiado se añade al menos una sal resultante de la combinación de un derivado básico S-sustituido de la cisteamina y de un derivado ácido de la cisteína, teniendo dicha sal como fórmula:



en la cual: $n = 0 \text{ ó } 1$; R_1 y R_2 , idénticos o diferentes,



en cuyo caso R_5 representa un radical $-(CH_2)_m - CO_2H$,
 siendo m un número entero que varía de 1 a 5, e $\underline{y} = 1$ y
 $\underline{x} = 1$, si R_3 no contiene ningún grupo amino libre, $\underline{y} = 2$
 y $\underline{x} = 1$, si R_3 contiene un grupo amino libre, bien un ra-
 5 dical acilo o sulfonilo, en cuyo caso R_5 puede ser igual
 a $(C_6H_5)_3 C-$, $(C_6H_5)_2 CH-$, $C_6H_5-CH_2-$, $\underline{y} = 1$ y $\underline{x} = 1$, si R_3
 no contiene ningún grupo amino libre, $\underline{y} = 2$ y $\underline{x} = 1$, si R_3
 contiene un grupo amino libre, bien igual a $-(CH_2)_m CO_2H$,
 $\underline{y} = 1$ y $\underline{x} = 1$ si R_3 contiene un grupo amino libre, $\underline{y} = 1$ y
 10 $\underline{x} = 2$, si R_3 no contiene ningún grupo amino libre.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,
 caracterizado por el hecho de que se añade al menos una
 sal escogida del grupo constituido por: amino-5-carboxi-
 -5-tia-3-pentanoato de benciltio-2-etilamina; acetamido-5-
 15 -tia-3-hexanodioato de di(benciltio-2-etilamina); amino-
 -5-carboxi-5-tia-3-pentanoato de S-(amino-2-etil)-L-cisteí-
 na; amino-5-carboxi-5-tia-3-pentanoato de metiltio-2-eti-
 lamina; amino-5-carboxi-5-tia-3-pentanoato de benciltio-
 -3-propilamina, amino-6-carboxi-6-tia-4-hexanoato de ben-
 20 ciltio-2-etilamina, amino-5-carboxi-5-pentanoato de (di-
 metoxi-2,2-etiltio)-2-etilamina, N-acetil-S-bencil-cistei-
 nato de metiltio-2-etilamina, acetamido-5-tia-3-heptanodioa-
 to de di(metiltio-2-etilamina), amino-9-carboxi-9-tia-
 -7-nonanoato de benciltio-2-etilamina, acetamido-2-tia-
 25 -4-monodioato de tio-2,2'-bis(etilamina), benzoilamino-
 -5-tia-3-hexanodioato de di(benciltio-2-etilamina), nicoti-
 nilamino-5-tia-3-hexanodioato de di(benciltio-3-etilami-
 na), para-toluénsulfonilamino-5-tia-3-hexanodioato de di-
 (benciltio-2-etilamina), para-acetamidobencenosulfonila-
 30 mino-5-tia-3-hexanodioato de di(benciltio-2-etilamina),

378794



para-acetamidobenzoilamino-5-tia-3-hexanodioato de di(benciltio-2-etilamina), orto-hidroxibenzoilamino-5-tia-3-hexanodioato de di(benciltio-2-etilamina).

3.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que se añade la sal en una concentración comprendida entre 0,1 y 5% en peso.

4.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que el vehículo apropiado es un vehículo cosmético convencional, presentándose la composición bajo forma de solución acuosa o hidroalcohólica o también bajo forma de gel de crema o de aerosol y constituye una composición cosmética aplicable sobre el cuero cabelludo.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se añade igualmente un detergente aniónico, catiónico, no iónico o anfótero, constituyendo la composición obtenida un champú anti-seborroico.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el vehículo apropiado es un excipiente sólido ingerible presentándose la composición obtenida bajo forma de píldoras, comprimidos, granulados o grageas que contienen entre 10 y 75 mg de sal por unidad ingerible.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el vehículo apropiado es una solución acuosa o hidroalcohólica, presentándose la composición obtenida bajo forma de ampollas.

8.- Procedimiento según la reivindicación

[Handwritten signature or scribble]



1, caracterizado por el hecho de que el vehiculo apropiado es un liquido alimenticio, presentándose la composición obtenida bajo forma de cápsulas ingeribles.

9.- Procedimiento de preparación de
5 una composición antiseborreica.


Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

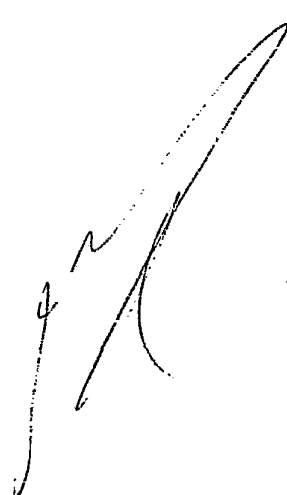
Esta Memoria consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid, 16 AGO. 1972

P.A.


Alberto de Elzaburu
for Bides


10.8.72 FC

- 26 -

378794