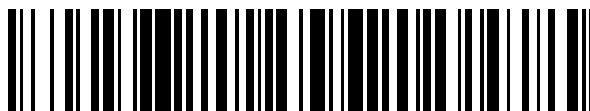


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 842**

51 Int. Cl.:

C07C 219/34 (2006.01)

C07C 309/42 (2006.01)

C07C 63/64 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.03.2006 PCT/EP2006/060886**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2017 WO06100225**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2006 E 06725177 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 1868984**

54 Título: **Compuestos de éster de ácido benzoico, usos y procedimientos relacionados con los mismos**

30 Prioridad:

21.03.2005 EP 05102228

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

20.11.2017

73 Titular/es:

**FERRER INTERNACIONAL, S.A. (100.0%)
Gran Via Carlos III, 94
08028 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**MIRALLES, RICARDO;
NONELL, SANTIAGO;
RAGA, MANUEL M.;
GIUGLIETTA, ANTONIO y
TEIXIDÓ, JORDI**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 642 842 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

Compuestos de éster de ácido benzoico, usos y procedimientos relacionados con los mismos

5 **Campo técnico**

Esta invención está dirigida a precursores fotoquímicos de absorbentes ultravioletas, especialmente a compuestos de éster de ácido benzoico.

10 **Antecedentes de la invención**

La sobreexposición a los rayos invisibles del sol, ultravioleta A (UVA, 320-400 nm) y ultravioleta B (UVB, 290-320 nm), puede causar daño en la piel. El daño puede ser inmediato y a largo plazo, con efectos que oscilan de quemadura solar, sarpullidos y daño celular y tisular a arrugas prematuras y cáncer de piel. Una forma particularmente mortal de cáncer de piel, el melanoma maligno, ha estado en auge en las últimas décadas, ya que el bronceado se ha vuelto más popular. Durante el mismo periodo, los científicos han prevenido que se está agotando la fina capa de ozono que protege la vida en la Tierra ante la radiación ultravioleta del sol (UV). Esto permite que pase más radiación UV, añadiéndose al riesgo de sobreexposición. Es más, muchos cambios de la piel que a menudo se identifican con el envejecimiento son realmente el resultado de daño por demasiado sol.

El protector solar es cualquier sustancia o material que protege la piel ante la radiación UV. Los protectores solares están disponibles en formas de loción, crema, pomada, gel o pulverizador tópicos que pueden aplicarse a la piel; un ungüento o barra que puede aplicarse a los labios, nariz y párpados; un hidratante en toallitas que puede frotarse con la piel; gafas de sol que protegen los ojos y un protector de película que puede fijarse a las ventanas de un coche, habitación u oficina.

Los protectores solares ayudan a prevenir las quemaduras solares y reducen los efectos dañinos del sol tal como envejecimiento prematuro de la piel y cáncer de piel. Pero cuánta protección proporcionan es tema de debate. Durante muchos años, los expertos pensaban que solo los UVB eran dañinos. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que los UVA pueden ser tan peligrosos como los UVB, aunque su efecto puede llevar más tiempo en mostrarse. En particular, los UVA pueden desempeñar un papel en causar melanoma. La mayoría de productos protectores solares contienen ingredientes que proporcionan una protección adecuada solo ante rayos UVB. Incluso aquellos protectores solares etiquetados como "de amplio espectro" pueden ofrecer solo una protección parcial ante la radiación UVA. Aquellos que contienen el ingrediente avobenzona (4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano) dan la máxima protección ante a rayos UVA.

Los protectores solares deberían aplicarse entre 30 minutos y 2 horas antes de la exposición al sol. En general, deberían reaplicarse después cada 80 minutos pasados en agua o cuando se sude mucho o cada 2 horas pasadas fuera del agua.

Los UVB (290-320 nm) son la radiación solar más eritemogénica que alcanza la superficie de la tierra. Son también un potente carcinógeno cutáneo en estudios animales. El factor de protección solar (FPS) indica el grado de protección ante el eritema inducido por UVB. La Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA) regula los productos protectores solares como fármacos sin receta. The Final Over-the-Counter Drug Products Monograph on Sunscreens (Federal Register 1999: 64: 27666-27963) establecía las condiciones de seguridad, eficacia y etiquetado de estos productos. El FPS se define como la dosis de radiación ultravioleta (RUV) requerida para producir 1 dosis eritematosa mínima (DEM) en piel protegida después de la aplicación de 2 mg/cm² de producto dividida entre la UVR requerida para producir 1 DEM en piel no protegida.

Todos los protectores solares tienen el FPS en sus etiquetas. El FPS representa el periodo de tiempo que puede exponerse la piel protegida con protector solar a rayos UV antes de aparecer un enrojecimiento (eritema) mínimo, en comparación con el periodo de tiempo que lleva en piel no protegida. En otras palabras, indica cuánto más tiempo puede exponerse la piel al sol antes de sufrir una quemadura solar. Por ejemplo, sin protector solar, un individuo podría sufrir una quemadura solar después de 20 minutos o menos al sol. Al aplicar un protector solar de FPS 15, el individuo podría pasar hasta 300 minutos al sol antes de quemarse, es decir 15 veces más tiempo que si no usa protección.

Los protectores solares con números de FPS mayores de 15 pueden funcionar mejor para personas de piel clara, que viven a gran altitud, trabajan o juegan en el exterior gran parte del día o sudan mucho. El nado y la sudoración reducen el valor de FPS real de muchos protectores solares, incluso aquellos que son resistentes al agua, así que

es conveniente reaplicar el producto a menudo.

La Tabla 1 muestra algunos compuestos protectores solares relevantes usados ampliamente.

5

Tabla 1

Nombre de fármaco	% de concentración	Absorbancia	Protección en nm
Avobenzona	2-3	UVA I ¹	320-400
Dioxibenzona	Hasta 3	UVB, UVA II ²	250-390
Oxibenzona	Hasta 6	UVB, UVA II ²	270-350
Sulisobenzona	Hasta 10	UVB, UVA II ²	260-375
¹ 340-400 m; ² 320-340 nm.			

La avobenzona (4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, Parsol 1789, documento US4387089) proporciona una protección superior para una gran porción del intervalo UVA, incluyendo UVA I. Potencialmente, una adición significativa a productos protectores solares para protección UV de amplio espectro ha planteado problemas respecto a su fotoestabilidad y su potencial de degradar otros ingredientes protectores solares en productos en que se usa.

La dioxibenzona (2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, documento US2853521) se usa principalmente como absorbente de UV para polímeros y recubrimientos. Se usa como estabilizante para película de poliéster. Es efectivo ante luz UVB y alguna UVA.

La oxibenzona (2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, documentos US2773903, US2861104, US2861105 y US3073866) absorbe bien los UVA II y puede considerarse como un absorbente de amplio espectro. Potencia significativamente la protección ante UVB cuando se usa en una fórmula dada.

20

La sulisobenzona (ácido 5-benzoil-4-hidroxi-2-metoxibencenosulfónico, documento GB1136525) extiende la cobertura más allá del intervalo de UVB y al intervalo de UVA, ayudando a obtener preparaciones protectoras solares de amplio espectro.

Las hidroxibenzofenonas aminosustituidas se han divulgado como filtros de UV fotoestables para usar en composiciones cosméticas y dermatológicas (documento US6409995).

Los protectores solares químicos "bloquean" la penetración de radiación UV a través de la epidermis actuando como filtros y absorbiendo y reflejando la UV de alta energía. Las moléculas protectoras solares absorben los fotones UV de alta energía causando que la estructura electrónica se desplace a un estado de mayor energía. Esta energía electrónica se disipa mediante conversión en energía vibracional y rotacional en la molécula, transfiriéndose en última instancia al entorno de la molécula como calor.

La FDA se ha posicionado contra el etiquetado continuo de las formulaciones de alto FPS, y ha afirmado que el FPS máximo no debería superar 30 debido a los costes y riesgos adicionales de las concentraciones aumentadas de ingredientes activos. Esto a pesar del hecho de que, además de la aparición esperada de reacciones cutáneas alérgicas, fototóxicas y fotoalérgicas ocasionales, no hay virtualmente evidencias publicadas de perjuicios por usar formulaciones protectoras solares de alto FPS.

Existen, de hecho, una serie de razones por la que las formulaciones de alto FPS (FPS > 30) pueden ser la mejor elección para individuos de alto riesgo, especialmente cuando se espera que la exposición al sol sea extensa. El frotamiento, sudoración e inmersión en agua disminuyen la efectividad de todos los protectores solares, requiriendo una frecuente reaplicación del producto incluso con formulaciones supuestamente resistentes al agua o resistentes al sudor. Otro factor que potencia los efectos dañinos de exposiciones prolongadas es una disminución dependiente del tiempo del efecto del FPS no relacionada con la retirada del producto por frotamiento o lavado. Los experimentos en el modelo de ratón lampiño encontraron una reducción significativa del FPS medido que aparece al cabo de las primeras pocas horas después de la aplicación del protector solar. Los estudios en seres humanos confirman que las aplicaciones individuales de un protector solar de FPS 25 son frecuentemente inadecuadas para prevenir el eritema, y que se requieren aplicaciones múltiples para suprimir completamente el eritema, incluso por exposición al sol de un solo día.

Un factor final que no puede compensarse completamente, siquiera con aplicación repetida, es el efecto de las exposiciones a UV múltiples días. Una exposición significativa múltiples días a la luz solar (p.ej. sábado y domingo todo el día) aumenta la sensibilidad de la piel al daño por UV el segundo día de exposición. Esto significa que,

incluso si el protector solar funciona como se predice por el FPS calificado para prevenir el eritema el primer día de exposición, la sensibilidad elevada el segundo y posteriores días de exposición puede conducir a un desarrollo de eritema que no se habría predicho basándose solamente en extrapolaciones del FPS. En tales aspectos, un protector solar con un FPS > 30 puede proporcionar una protección significativamente mejor del daño por UV, particularmente en individuos susceptibles.

Los productos protectores solares de mayor FPS han conducido al uso de múltiples agentes protectores solares individuales usados en combinaciones a concentraciones máximas que pueden interactuar.

10 El enfoque actual en el eritema como patrón frente al que se mide la potencia protectora solar puede haber conducido a la suposición de que la prevención de eritema es también el único objetivo importante de la protección solar, y en última instancia a la posición de la FDA contra protectores solares más potentes de FPS 30. Esta suposición ignora las evidencias experimentales de que aparece un daño inducido por UV significativo antes del desarrollo de enrojecimiento inducido por UV perceptible. La investigación en seres humanos usando células de quemadura solar como medida del daño por UV apoya la existencia de un daño de ADN suberitémico en la piel, y el valor de los protectores solares de alto FPS para prevenirlo.

El ensayo de FPS está diseñado para evaluar la protección ante el eritema producido por la luz solar natural y, por lo tanto, designa principalmente el grado de protección ante UVB, puesto que la cantidad de UVA recibida por la luz del sol no produce un eritema significativo. El único ingrediente aprobado por la FDA para protección ante la radiación UVA es la avobenzona. Sin embargo, si un producto contiene ingredientes que absorben UV de entre 290-320 nm, puede etiquetarse como protector solar de amplio espectro, lo que significa que proporcionará protección tanto ante radiación UVB como UVA de onda corta.

25 Las reacciones adversas ante protector solar comprenden problemas cutáneos, tales como reacciones de contacto alérgico, reacciones de fotocontacto y secado o retracción de la piel. Otros efectos secundarios son raros, pero posibles, a saber acné, quemadura, picor o escozor de la piel, enrojecimiento o hinchazón de la piel, sarpullido con o sin ampollas que supuran y se encostran, dolor en las partes vellosas del cuerpo y pus en folículos capilares.

30 Fotoestabilidad hace referencia a la capacidad de una molécula de permanecer intacta ante la irradiación. Una mala fotoestabilidad es potencialmente un problema con todos los filtros de UV, porque se seleccionan deliberadamente como moléculas absorbentes de RUV. Este tema se ha planteado específicamente con la avobenzona, con fotólisis demostrada especialmente en sistemas *in vitro*, que simultáneamente irradian y miden la transmitancia *in situ*. La fotoestabilidad de las moléculas depende también del disolvente o el vehículo usado.

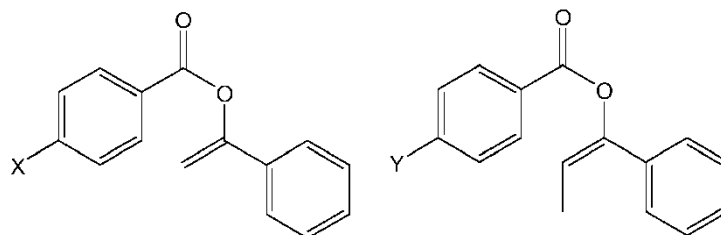
35 La irritación subjetiva asociada a quemadura o escozor sin eritema objetivo es la molestia por sensibilidad más común de los protectores solares. Esta irritación se observa más frecuentemente en el área ocular. Sin embargo, la dermatitis de contacto irritante objetiva persistente es un efecto secundario más común. Virtualmente todos los ingredientes de protectores solares que se ha reseñado que causan alergia de contacto podrían ser fotoalergenos.

40 Los principios activos de protectores solares parecen haberse convertido en la causa principal de reacciones alérgicas de fotocontacto. Los individuos con afecciones eccematosas preexistentes tienen una predisposición significativa a sensibilización asociada a su barrera cutánea alterada. Además, ciertos antibióticos, píldoras de control de la natalidad, diuréticos, antihistamínicos y antidepresivos están entre los fármacos usados comúnmente que pueden aumentar la sensibilidad a los rayos del sol.

45 Una declaración de resistencia al agua de 2 horas significa que el protector solar debería retener todo su FPS de protección incluso después de 2 horas en el agua. Incluso los protectores solares resistentes al agua deberían reaplicarse después de cualquier deporte acuático.

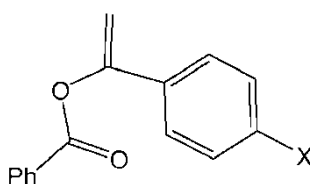
50 Es por lo tanto deseable descubrir nuevos compuestos protectores solares con un menor riesgo de efectos secundarios, fotoestabilidad aumentada y persistencia aumentada sobre la piel.

Yanagisawa M. et al ("Aldol Reaction of Enol Esters Catalyzed by Cationic Species Paired with Tetrakis(pentafluorophenyl)borate", Chem. Pharm. Bull. 2000, vol. 48, no. 11, páginas 1838-1840) divulga la reacción de aldol cruzada de enolésteres con aldehídos. Entre los enolésteres, se citan los siguientes:



donde X es metoxi, H o trifluorometilo e Y es metoxi.

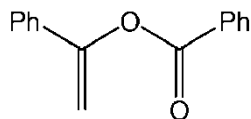
- 5 Huh, Tae-Song et al ("Kinetics and mechanism of the hydrolysis of enol ester in strong acid solution", Journal of the Korean Chemical Society 1994, 38(5), 391-6) investiga la cinética de la hidrólisis en solución de ácido fuerte de alfa-benzoiloxiestirenos de fórmula (I):



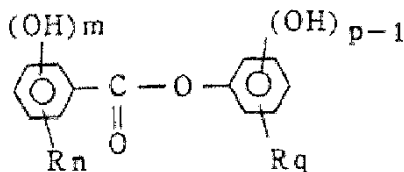
10

donde X es metilo, H, Cl o NO₂.

- Ruppin C. et al ("Synthesis of Enol Esters from Terminal Alkynes Catalyzed By Ruthenium Complexes" Tetrahedron Letters 1986, vol. 27, nº 52, páginas 6323-6324) divulga la formación de enoléster regioselectivo que es el resultado de la adición de ácidos carboxílicos saturados e insaturados a fenilacetileno. Como ejemplo, se prepara el siguiente compuesto:



- 20 El documento JP4065065(B2) divulga compuestos de fórmula (I)



- donde R es alquilo, alcoxi o halógeno; m y p son enteros 1-5; n y q son 0 o enteros 1-4; m+n es ≤ 5 y p+q es ≤ 5, incluyendo 2,4-dihidroxibenzoato de 3-hidroxifenilo, útiles como intermedios para hidroxibenzofenonas absorbentes de UV.

- Los documentos US4036951, US3751563 y WO02/095393 divulgan preparaciones protectoras solares que contienen fenilésteres de ácido aminosalicílico, ácido salicílico y ácido 4-aminobenzoico. El documento GB860939 divulga el monobenzoato de resorcinol como estabilizante para inhibir la degradación de poliésteres insaturados por luz ultravioleta y el documento US3033814 divulga salicilatos de fenilo como estabilizantes de composiciones de poli-alfa-olefinas frente al deterioro resultante de la exposición a luz solar o luz ultravioleta.

- La presente invención proporciona compuestos de éster de ácido benzoico para uso en un procedimiento para proteger un cuerpo vivo humano o animal ante la radiación ultravioleta, que comprende tratar dicho cuerpo vivo humano o animal con una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de éster benzoico con propiedades absorbentes de ultravioleta susceptible *per se* de convertirse fotoquímicamente *in situ* en otro compuesto protector solar con una mayor protección UV. También la presente invención proporciona un

procedimiento para proteger un material ante la radiación ultravioleta, que comprende tratar dicho material con una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de éster de ácido benzoico con propiedades absorbentes de ultravioleta susceptible *per se* de convertirse fotoquímicamente *in situ* en otro compuesto protector solar con mayor protección UV.

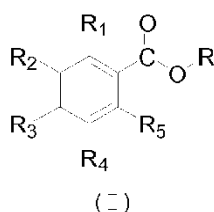
5

Breve descripción de los dibujos

- La Figura 1 muestra la cinética de fototransposición de 4-metoxibenzoato de 1-fenilvinilo;
 la Figura 2 muestra la cinética de fototransposición de 4-terc-butilbenzoato de 1-(4-metoxifenil)vinilo;
 10 la Figura 3 muestra la cinética de fototransposición de 4-metoxibenzoato de 1-(4-terc-butilfenil)vinilo;
 la Figura 4 muestra la cinética de fototransposición de ácido 4-benzoiloxi-2-metoxibencenosulfónico;
 la Figura 5 muestra la cinética de fototransposición de benzoato de 3-dietilaminofenilo y
 la Figura 6 muestra la cinética de fototransposición de benzoato de 3-metoxifenilo.

15 Descripción detallada de la invención

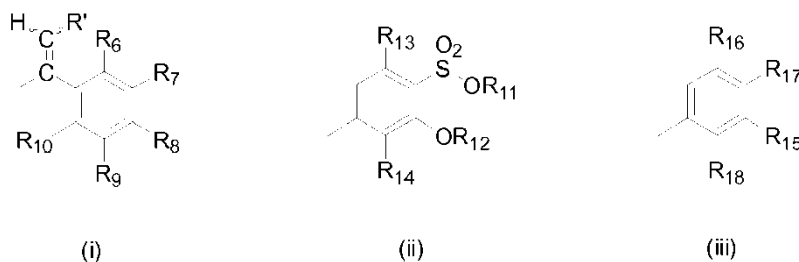
La presente invención se refiere a compuestos de éster de ácido benzoico de fórmula (I):



20

donde R₁-R₅ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, donde dichas dos porciones de alquilo de dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo seleccionado de entre pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo O-(CH₂)_m-O fusionado donde m es 1 o 2, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo CH=CH-CH=CH fusionado;
 R es un grupo seleccionado de entre (i), (ii) y (iii):

25



30

donde R' se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆;
 R₆-R₁₀ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino,
 35 donde dichas dos porciones alquilo de dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo seleccionado de pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo O-(CH₂)_n-O fusionado donde n es 1 o 2, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo CH=CH-CH=CH fusionado;

40

R₁₁ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆;
 R₁₂ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆;
 R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, donde dichas dos porciones alquilo de
 45 dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo

seleccionado de pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino;

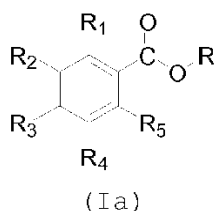
o el grupo OR₁₂ y R₁₄ forman un grupo O-(CH₂)_p-O fusionado donde p es 1 o 2; y

- 5 R₁₅ se selecciona de entre 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo y 1(4)-piperazinilo opcionalmente N-sustituidos con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino; y

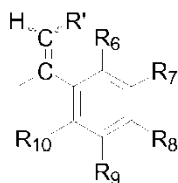
- R₁₆-R₁₈ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆,
 10 cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, donde dichas dos porciones alquilo de dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo seleccionado de entre pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo O-(CH₂)_q-O fusionado donde q es 1 o 2, o dos grupos en
 15 carbonos de anillo adyacentes forman un grupo CH=CH-CH=CH fusionado;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en la protección de un cuerpo vivo humano o animal ante la radiación ultravioleta.

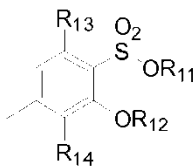
- 20 Algunos compuestos incluidos en la fórmula (I) no se han descrito anteriormente en la bibliografía. Por consiguiente, la presente invención se refiere a los nuevos compuestos de éster de ácido benzoico de fórmula (Ia):



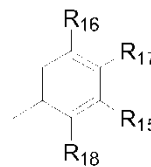
- 25 donde R es un grupo seleccionado de entre (i), (ii) y (iii):



(i)



(ii)



(iii)

- donde R₁-R₅ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-
 30 C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, donde dichas dos porciones alquilo de dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo seleccionado de entre pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo O-(CH₂)_m-O fusionado donde m es 1 o
 35 2, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo CH=CH-CH=CH fusionado;

R' es hidrógeno,

- R₆-R₁₀ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆,
 40 cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, donde dichas dos porciones alquilo de dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo seleccionado de entre pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo O-(CH₂)_n-O fusionado donde n es 1 o 2, o dos grupos en
 45 carbonos de anillo adyacentes forman un grupo CH=CH-CH=CH fusionado;

R₁₁ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆;

R₁₂ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆;

- R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, donde dichas dos porciones alquilo de dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo seleccionado de pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino; o el grupo OR₁₂ y R₁₄ forman un grupo O-(CH₂)_p-O fusionado donde p es 1 o 2;
- R₁₅ se selecciona de entre 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo y 1(4)-piperazinilo opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; y

- R₁₆-R₁₈ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, donde dichas dos porciones alquilo de dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo seleccionado de entre pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo O-(CH₂)_q-O fusionado donde q es 1 o 2, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo CH=CH-CH=CH fusionado;
- con la condición de que, cuando R₁, R₂ y R₄-R₁₀ sean cada uno hidrógeno, R₃ no pueda ser hidrógeno ni metoxi; y con la condición de que, cuando R₁-R₇, R₉ y R₁₀ sean cada uno hidrógeno, R₈ no pueda ser metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- Más preferiblemente, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de éster de ácido benzoico de fórmula (Ia) donde, en dichos compuestos, cuando R es (i), R₃ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ y cicloalcoxi C₃-C₆, R₈ se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ y cicloalcoxi C₃-C₆, y R₁, R₂, R₄-R₇, R₉ y R₁₀ son cada uno hidrógeno; cuando R es (ii), R₁-R₅, R₁₁, R₁₃ y R₁₄ son cada uno hidrógeno y R₁₂ es alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆; y cuando R es (iii), R₁₅ se selecciona de entre 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo y 1(4)-piperazinilo opcionalmente 4(1)-sustituidos con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ y R₁₆-R₁₈ son cada uno hidrógeno;

- con la condición de que, cuando R₁, R₂ y R₄-R₁₀ sean cada uno hidrógeno, R₃ no pueda ser hidrógeno ni metoxi; y con la condición de que, cuando R₁-R₇, R₉ y R₁₀ sean cada uno hidrógeno, R₈ no pueda ser metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- El término "sal farmacéuticamente aceptable" usado en la presente memoria engloba cualquier sal formada a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido bromhídrico, clorhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, acético, adipico, aspártico, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glutámico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, 1,5-naftalenodisulfónico, oxálico, piválico, propiónico, p-toluenosulfónico, succínico, tartárico y similares, o cualquier sal metálica donde el metal se selecciona de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, cinc, aluminio y similares, o sales de amonio o cualquier sal formada a partir de bases orgánicas tales como 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, benzatina, bencildimetilamina, cloroprocaína, colina, dibencildimetilamina, dietanolamina, diisopropanolamina, etilendiamina, dimetilestearamina, meglumina, 2-metil-2-amino-1-propanol, monoaminoglicoles, monoetanolamina, monoisopropanolamina, morfolina, N,N-dibenciletilendiamina, N,N-dimetil-2-amino-2-metil-1-propanol, N,N-dimetilanilina, procaína, piridina, quinolina, terc-butildimetilamina, trietanolamina, trietilamina, trihidroximetilaminometano, triisopropanolamina, trimetilamina y similares, y sales con aminoácidos tales como glicina, lisina, arginina, taurina, histidina, alanina, valina, cisteína y similares.

Se muestran a continuación los compuestos preferidos para usar en los usos de la presente invención.

- 4-metoxibenzoato de 1-fenilvinilo;
4-terc-butylbenzoato de 1-(4-metoxifenil)vinilo;
4-metoxibenzoato de 1-(4-terc-butylfenil)vinilo;
4-terc-butylbenzoato de 1-fenilvinilo;
ácido 4-benzoiloxi-2-metoxibencenosulfónico; y
benzoato de 3-(1-pirrolidinil)fenilo;

60

Se muestran a continuación los nuevos compuestos preferidos de la presente invención:

4-terc-butilbenzoato de 1-(4-metoxifenil)vinilo;

4-metoxibenzoato de 1-(4-terc-butilfenil)vinilo;

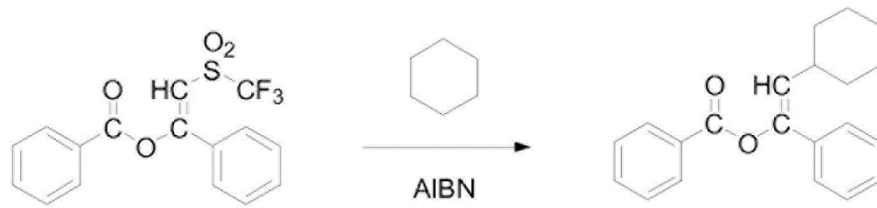
4-terc-butilbenzoato de 1-fenilvinilo;

- 5 ácido 4-benzoiloxi-2-metoxibencenosulfónico; y
benzoato de 3-(1-pirrolidinil)fenilo.

Los compuestos de fórmula (I) cuando R es (i) pueden contenerse mediante una gran variedad de procedimientos divulgados en la bibliografía.

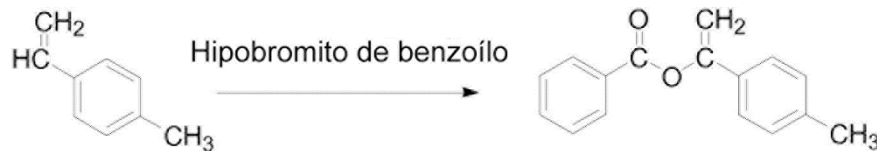
10

Los Esquemas 1a-1e ilustran algunos ejemplos sintéticos representativos de los mismos.



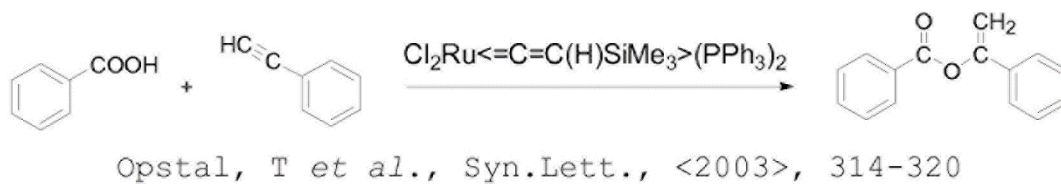
Xiang, J *et al.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, 119(18), <1997>, 4123-4129

Esquema 1a

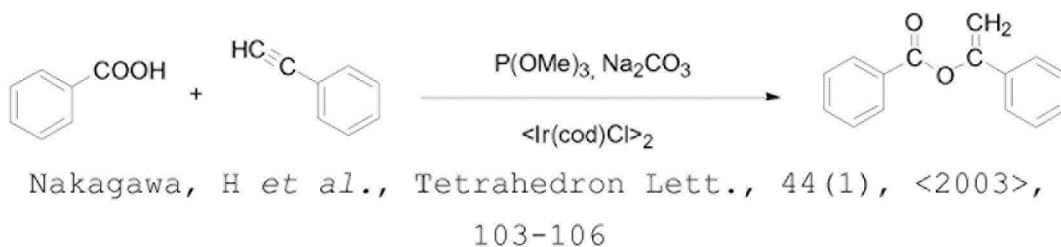


Edwards; Hodges, *J.Chem.Soc.*, <1954>, 761

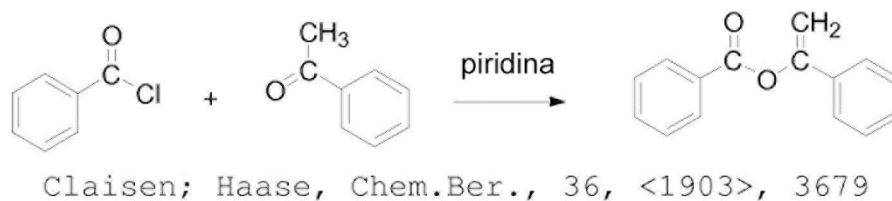
Esquema 1b



Esquema 1c



Esquema 1d



Esquema 1e

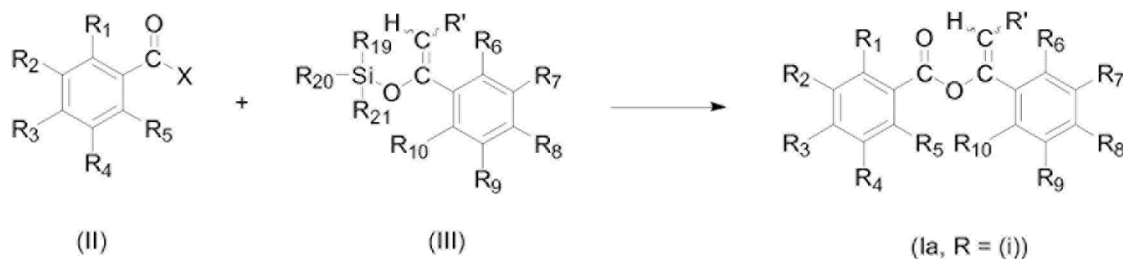
Los compuestos de fórmula (I) cuando R es (ii) no se han descrito todavía en la bibliografía, y en consecuencia la presente invención se refiere a dicho grupo de compuestos *per se*.

5

Los compuestos de fórmula (I) cuando R es (iii) están comercialmente disponibles o pueden obtenerse como alternativa mediante procedimientos conocidos de química orgánica.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (Ia). Cuando R es (i), el procedimiento comprende hacer reaccionar un haluro de acilo de fórmula (II), donde R₁-R₅ son como se definen anteriormente, X es un átomo de halógeno seleccionado de entre el grupo consistente en flúor, cloro o bromo, preferiblemente cloro, con un silenol de fórmula (III), donde R' y R₆-R₁₀ son como se definen anteriormente y R₁₉-R₂₁ se seleccionan independientemente de entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y C₆H₅-(CH₂)_r, donde r es 1-4, o dos grupos pueden formar, conjuntamente con el átomo de silicio, un anillo seleccionado de entre silolano, 15

sililano y silepano (Esquema 2a)

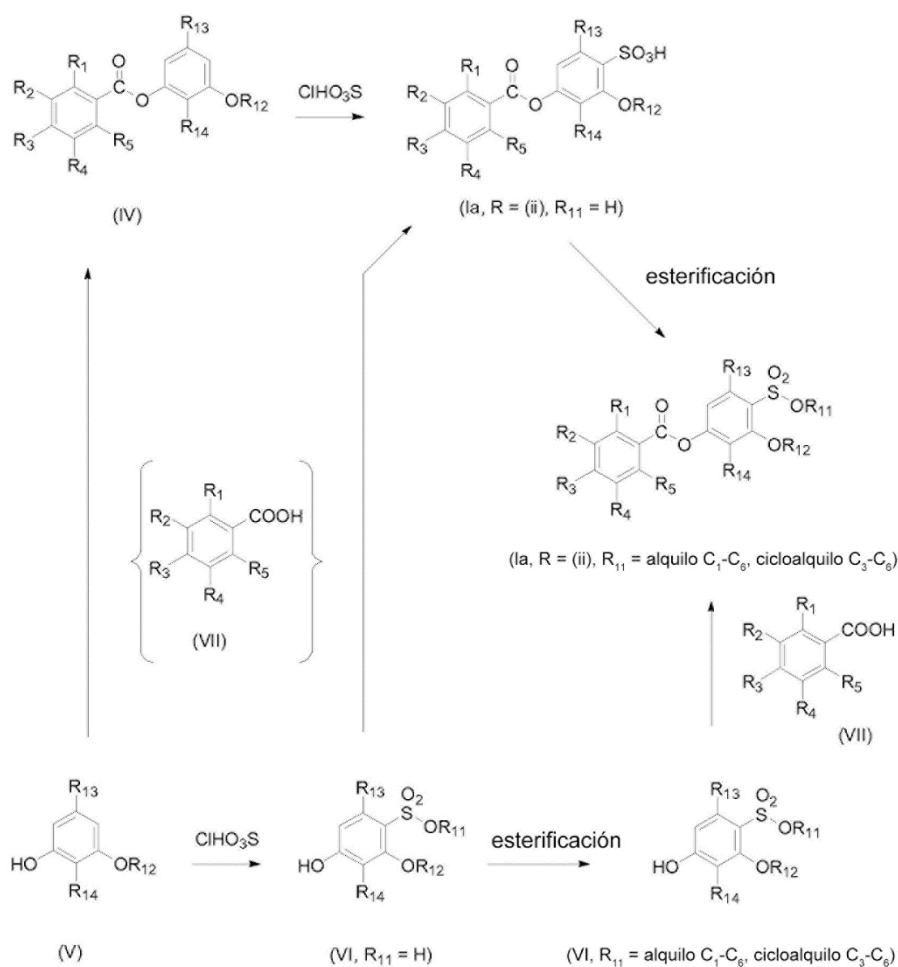


Esquema 2a

Dicha reacción ocurre convenientemente en presencia de un catalizador seleccionado de entre el grupo consistente en cloruro mercúrico, cloruro cuproso y mezclas de los mismos. Los disolventes opcionales pueden seleccionarse de entre N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, 1-metil-2-piperidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y similares, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente es 1,3-dimetil-2-imidazolidinona.

Los sililenoles intermedios de fórmula (III) pueden prepararse mediante procedimientos químicos estándares. Sin embargo, algunos sililenoles intermedios de fórmula (III) no se han descrito anteriormente en la bibliografía y se incluyen en la presente invención. Es un representante de los nuevos sililenoles intermedios el trimetilsililenol de 4-terc-butilacetofenona.

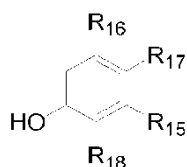
Cuando R es (ii), el procedimiento comprende hacer reaccionar un éster de ácido benzoico de fórmula (IV), donde R₁-R₅ y R₁₂-R₁₄ son como se definen anteriormente, con ácido clorosulfónico seguido de una reacción de esterificación opcional con alquil C₁-C₆-OH o cicloalquil C₃-C₆-OH, procurando los correspondientes compuestos finales de éster de ácido alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-sulfónico. Como alternativa, el procedimiento comprende en primer lugar sulfonar un fenol de fórmula (V) con ácido clorosulfónico, seguido de esterificación con un intermedio ácido (VII), donde R₁-R₅ son como se definen anteriormente. Igualmente, esterificar los intermedios de ácido sulfónico (VI) con alquilo C₁-C₆-OH o cicloalquilo C₃-C₆-OH proporciona los correspondientes ésteres de ácido alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-sulfónico de los mismos, que pueden esterificarse con (VII), procurando los correspondientes compuestos finales de éster de ácido alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-sulfónico (Esquema 2b).



Esquema 2b

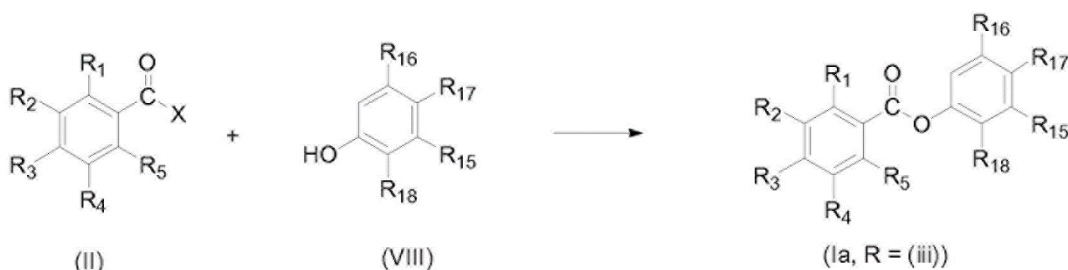
Quando R es (iii), el procedimiento comprende hacer reaccionar un haluro de acilo de fórmula (II), donde R₁-R₅ son como se definen anteriormente, X es un átomo de halógeno seleccionado de entre el grupo consistente en flúor, cloro o bromo, preferiblemente cloro, con un fenol de fórmula (VIII):

5



(VIII)

10 donde R₁₅-R₁₈ son como se definen anteriormente (Esquema 2c)



Esquema 2c

Se divulga también en la presente memoria el uso de compuestos de éster de ácido benzoico de fórmula (I) o sales de los mismos como precursores fotoquímicos de absorbentes ultravioletas.

La presente invención se refiere también a composiciones que contienen al menos un compuesto de éster de ácido benzoico de fórmula (Ia) o sales del mismo.

20 Se divulgan también en la presente memoria composiciones cosméticas o farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de al menos un compuesto de éster de ácido benzoico de fórmula (I), o una sal aceptable del mismo, susceptible de convertirse fotoquímicamente *in situ* en un compuesto protector solar con capacidad de protección ante UV potenciada.

25 Se divulga también en la presente memoria un procedimiento para proteger un cuerpo vivo humano o animal ante la radiación ultravioleta con una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos un compuesto de éster de ácido benzoico de fórmula (I), o una sal aceptable del mismo, susceptible de convertirse fotoquímicamente *in situ* en un compuesto protector solar con capacidad de protección ante UV potenciada.

30

Se divulga también en la presente memoria un procedimiento para proteger un cuerpo vivo humano o animal ante la radiación ultravioleta con una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos un compuesto de éster de ácido benzoico de fórmula (I), o una sal aceptable del mismo, susceptible de convertirse fotoquímicamente *in situ* en un compuesto protector solar con capacidad de protección ante UV potenciada, donde el cuerpo vivo humano o animal es un ser humano.

35

Tales composiciones oscilan típicamente de 0,01 a 40 % en peso basado en el peso total del protector solar. Más típicamente, la cantidad entra dentro del intervalo de 0,05 % en peso a 25 % en peso. La cantidad de compuesto protector solar orgánico de fórmula (I) oscila preferiblemente de aproximadamente 0,1 % en peso a

40

aproximadamente 15 % en peso de la formulación protectora solar.

Estas formulaciones protectoras solares pueden contener uno o más agentes protectores solares orgánicos adicionales para filtrar rayos UVB o UVA o pueden contener adicionalmente uno o más agentes protectores solares

de óxido metálico tales como dióxido de titanio u óxido de cinc.

5 Estas formulaciones protectoras solares pueden contener adicionalmente un vehículo y al menos un componente seleccionado de entre el grupo consistente en agentes dispersantes, conservantes, antiespumantes, perfumes, fragancias, aceites, ceras, propelentes, tintes, pigmentos, emulsionantes, tensioactivos, espesantes, humectantes, exfoliantes y emolientes. Estas formulaciones protectoras solares pueden estar en forma de una composición cosmética con un vehículo cosméticamente aceptable y uno o más adyuvantes cosméticos. La formulación protectora solar puede tener opcionalmente antioxidantes convencionales u otros estabilizantes sin características de absorción de UV.

10 Otros ingredientes a los que se hace referencia anteriormente y se discuten más particularmente a continuación se usan generalmente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de la formulación protectora solar. El resto comprende un vehículo cosmética o farmacéuticamente aceptable.

15 Los agentes dispersantes adecuados para formulaciones protectoras solares incluyen aquellos útiles para dispersar agentes protectores solares orgánicos u inorgánicos en fase acuosa, fase oleosa o parte de una emulsión incluyendo, por ejemplo, quitosano.

20 Los emulsionantes pueden usarse en formulaciones protectoras solares para dispersar uno o más de los compuestos de fórmula (I) u otros componentes de la formulación protectora solar. Los emulsionantes adecuados incluyen agentes convencionales tales como, por ejemplo, estearato de glicerol, alcohol estearílico, alcohol cetílico, fosfato de dimeticona-copolíol, D-glucósido de hexadecilo, D-glucósido de octadecilo, etc.

25 Los agentes espesantes pueden usarse para aumentar la viscosidad de la formulaciones protectoras solares. Los agentes espesantes adecuados incluyen carbómeros, copolímeros de acrilato/acrilonitrilo, goma de xantano y combinaciones de estos. Los espesantes de carbómero incluyen polímeros acrílicos reticulados. La cantidad de espesante en la formulación protectora solar, basada en sólidos sin agua, puede oscilar de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 %, preferiblemente de 0,01 a aproximadamente 1 % y óptimamente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 % en peso.

30 Los ingredientes auxiliares opcionales minoritarios para las formulaciones protectoras solares para aplicar a la piel o el cabello pueden incluir conservantes, agentes de resistencia al agua, fragancias, agentes antiespumantes, extractos vegetales (áloe vera, hamamelis, pepino, etc.), opacificantes, agentes acondicionadores cutáneos y colorantes, cada uno en cantidades efectivas para lograr sus respectivas funciones.

35 Las formulaciones protectoras solares pueden contener opcionalmente un ingrediente que potencie las propiedades de resistencia al agua tales como compuestos que formen una película polimérica, tales como fosfato de dimeticona-copolíol, siloxisilicato de diisosteatoiltrimetilopropano y siloxisilicato de dilauoiltrimetilopropano, quitosano, dimeticona, polietileno, polivinilpirrolidona (PVP), PVP/acetato de vinilo, copolímero de PVP/eicoseno, polímero
40 cruzado de ácidos adípicos/dietilenglicol/glicerina y similares. Los agentes de resistencia al agua pueden estar presentes a niveles de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso.

Las formulaciones protectoras solares pueden contener también opcionalmente uno o más agentes acondicionadores cutáneos. Estos incluyen humectantes, exfoliantes y emolientes.

45 Los humectantes son alcoholes polihidroxílicos destinados a hidratar, reducir la escamación y estimular la retirada de las escamas formadas de la piel. Típicamente, los alcoholes polihidroxílicos incluyen polialquilenglicoles y más preferiblemente alquilenpolioles y sus derivados. Son ilustrativos propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, 5-carboxilato de 2-pirrolidona, hidroxipropilsorbitol, hexilenglicol, etoxidiglicol, 1,3-
50 butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, glicerina, glicerina etoxilada, glicerina propoxilada y mezclas de los mismos. Lo más preferiblemente, el humectante es glicerina. Las cantidades de humectante pueden oscilar de cualquiera de 1 a 30 %, preferiblemente de 2 a 20 % y óptimamente de aproximadamente 5 a 10 % en peso de la composición protectora solar.

55 Los exfoliantes adecuados para uso en la presente invención pueden seleccionarse de alfa-hidroxiácidos carboxílicos, beta-hidroxiácidos carboxílicos y sales de estos ácidos. Los más preferidos son ácidos glicólico, láctico y salicílico y sus sales alcalinas, metálicas o de amonio.

Los emolientes adecuados incluyen aquellos agentes conocidos por suavizar la piel o el cabello, que pueden
60 seleccionarse de entre hidrocarburos, ácidos grasos, alcoholes y ésteres grasos. El petrolato es un agente

acondicionador emoliente de tipo hidrocarburo común. Otros hidrocarburos que pueden emplearse incluyen benzoatos de alquilo, aceites minerales, poliolefinas tales como polideceno y parafinas tales como isohexadecano. Los ácidos y alcoholes grasos tienen típicamente de aproximadamente 10 a 30 átomos de carbono. Son ilustrativos ácidos y alcoholes mirístico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, riconoleico, behénico y erúxico. Pueden ser emolientes de éster oleosos aquellos seleccionados de entre uno o más de los siguientes: ésteres de triglicérido, ésteres de acetoglicérido, glicéridos etoxilados, alquilésteres de ácidos grasos, eterésteres, ésteres de alcohol polihidroxílico y ésteres de cera. Los emolientes o agentes hidrófobos adicionales incluyen benzoatos de alquilo C₁₂ a C₁₅, adipato de dioctilo, estearato de octilo, octildodecanol, laurato de hexilo, neopentanoato de octildodecilo, ciclometicona, dicapriléter, dimeticona, feniltrimeticona, miristato de isopropilo, glicéridos caprílicos/cápricos, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol y oleato de decilo.

Las formulaciones protectoras solares pueden contener opcionalmente uno o más agentes protectores solares como se discute anteriormente, incluyendo dióxido de titanio tratado de superficie microfina y óxido de cinc no tratado microfino y tratado en superficie. El dióxido de titanio en las composiciones protectoras solares tiene preferiblemente un tamaño medio de partícula primaria de entre 5 y 150 nm y preferiblemente de 10 a 100 nm. El óxido de cinc en las composiciones protectoras solares tiene preferiblemente un tamaño medio de partícula primaria de entre 5 nm y 150 nm, preferiblemente entre 10 nm y 100 nm.

Las composiciones protectoras solares pueden contener también uno o más compuestos cromofóricos orgánicos monoméricos adicionales. Estos pueden ser filtros de UVA, UVB o banda ancha. Los ejemplos de protectores solares de UVA adecuados incluyen derivados de benzofenona, antranilato de mentilo, butilmetoxidibenzoilmetano y derivados de bencilidendioxoimidazolina. Los ejemplos de protectores solares de UVB adecuados incluyen derivados de cinamato, derivados de salicilato, derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de alcanfor, derivados de fenilbencimidazol y derivados de acrilato de difenilo. Los ejemplos de protector solar de banda ancha adecuados incluyen derivados de benzotriazol y derivados de triazina tales como anisotriazona. Otros incluyen etilhexiltriazona y dietilhexilbutamidotriazona. Los agentes protectores solares orgánicos particularmente útiles que pueden introducirse son avobenzona, p-metoxicinamato de 2-etilhexilo, oxibenzona, ácido octildimetil-p-aminobenzoico, dioxibenzona, 4-[bis(hidroxiopropil)]aminobenzoato de etilo, 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo, salicilato de 2-etilhexilo, p-aminobenzoato de glicerol, salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo, antranilato de metilo, ácido p-dimetilaminobenzoico, p-dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo, ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico, ácido 2-p-dimetilaminofenil-5-sulfonibenzoxazoico, sulisobenzona y mezclas de los mismos. Los ejemplos de agentes protectores solares orgánicos comercialmente disponibles útiles que pueden introducirse incluyen ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico, 2-(4-metilbenciliden)alcanfor y 4-isopropildibenzoilmetano. Aunque no se prefiere, la formulación protectora solar puede contener un antioxidante adicional. Los ejemplos de antioxidantes adecuados que proporcionan estabilidad incluyen ácido p-hidroxibenzoico y sus ésteres, salicilatos, derivados de cumarina, flavonas, benzofenonas sustituidas con hidroxilo o metoxi, ácido úrico o tánico y sus derivados, hidroquinona y benzofenonas.

Además de proporcionar actividad protectora solar a niveles que proporcionan absorción UV, los compuestos de fórmula (I) pueden introducirse en una formulación de cuidado de la piel, una formulación de cuidado del cabello u otras formulaciones de cuidado personal, tales como composiciones cosméticas o farmacéuticas, a niveles que proporcionen actividad antioxidante. Estos compuestos pueden usarse con o sin antioxidantes convencionales en formulaciones de cuidado personal tales como composiciones de cuidado del cabello, cuidado de la piel y cosméticas y farmacéuticas.

En el campo de los cosméticos, y en particular para composiciones de maquillaje tales como composiciones de base de maquillaje, cremas para teñir, máscaras, coloretes y sombras de ojos, lápices de labios y barnices de uñas, se buscan pigmentos que puedan conferir a estos diversos tipos de producto una paleta variada de coloraciones que sean reproducibles con el tiempo e insolubles en la mayoría de los medios cosméticos usados, tales como agua y disolventes cosméticamente aceptables. Estos pigmentos, además, deberían ser estables a los pH usados o encontrados habitualmente en el campo de los cosméticos.

Los productos cosméticos o farmacéuticos, tales como lociones cutáneas, cremas de colágeno, protector solar, maquillaje facial, etc. comprenden materiales sintéticos tales como antiespumantes, antioxidantes, antitranspirantes, colorante, tintes, emolientes, emulsionantes, exfoliantes, humectantes, lípidos, hidratantes, perfumes, fragancias, pigmentos, conservantes, propelentes, acondicionadores cutáneos, disolventes, tensioactivos, espesantes, agentes de resistencia al agua, etc.; así como productos naturales tales como colágeno, proteínas, aceite de visón, aceite de oliva, aceite de coco, cera de carnauba, cera de abeja, lanolina, manteca de cacao, goma xantana, áloe, etc.

Se divulga también en la presente memoria un procedimiento para mejorar la fotoestabilidad de una formulación

protectora solar que comprende añadir al menos un compuesto de éster de ácido benzoico de fórmula (I) o una sal aceptable del mismo a dicha composición protectora solar en una cantidad suficiente para mejorar la fotoestabilidad de dicho agente protector solar.

- 5 La presente invención se refiere también a una composición de cuidado personal que comprende al menos un compuesto de éster de ácido benzoico de fórmula (Ia) o una sal aceptable del mismo en una cantidad efectiva para fotoestabilizar los ingredientes de composición ante la radiación solar.

Las composiciones cosméticas, farmacéuticas y de cuidado personal pueden estar en forma de cremas, pomadas, 10 leches, suspensiones, polvos, aceites, lociones, geles, barras, espumas, emulsiones, dispersiones, pulverizadores y aerosoles y similares. Las formas más específicas incluyen lápices de labios, base de maquillaje, maquillaje, polvos sueltos o compactos, coloretes de ojos, sombras de ojos, máscaras, barnices de uñas, lacas de uñas y composiciones de tinte no permanente para el cabello y similares.

- 15 Se divulga también en la presente memoria el uso de compuestos de fórmula (I) para preparar composiciones cosméticas o farmacéuticas y composiciones de cuidado personal que, tras fototransformación, indican la cantidad de radiación UVB recibida.

Los compuestos de la presente invención se emplean típicamente en cantidades de aproximadamente 0,01 a 20 aproximadamente 30 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 % en peso, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso, basadas en el peso del material para estabilizar.

Los compuestos de la presente invención pueden incorporarse a tales materiales en una cualquiera de una variedad de procedimientos convencionales incluyendo, por ejemplo, mezclado o combinación física, opcionalmente con 25 enlace químico con el material (típicamente con un polímero), como componente en una composición fotoestabilizante o de oxidación tal como un recubrimiento o solución, o como componente en una composición protectora de UV tal como una composición protectora solar. Los cauchos naturales o sintéticos tales como látex natural o látex de copolímeros de estireno/butadieno carboxilados pueden formularse en forma de emulsiones acuosas.

30 Los tintes orgánicos engloban tintes azoicos (diazoicos, triazoicos y poliazoicos), antraquinonas, benzodifuranonas, tintes de carbonilo aromático policíclico, tintes indigoides, polimetinas, tintes de estirilo, tintes de diarilcarbonio y triarilcarbonio, ftalocianinas, quinoftalonas, tintes de azufre, tintes de nitro y nitroso, tintes de estilbena, tintes de formazano, quinacridonas, carbazoles y diimidazoles perilentetracarboxílicas.

35 Cuando las composiciones se usan en forma de emulsiones, pueden contener adicionalmente agentes tensioactivos que son bien conocidos en el estado de la técnica, tales como agentes tensioactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos o anfotéricos o mezclas de los mismos.

40 Estas composiciones pueden contener también sustancias grasas, disolventes orgánicos, siliconas, agentes espesantes, agentes suavizantes, tensioactivos, agentes protectores solares, agente antirradicales libres, agentes antiespumantes, agentes hidratantes, fragancias, agentes conservantes, antioxidantes, filtros, agentes secuestrantes, agentes de tratamiento tales como polímeros no iónicos, catiónicos, aniónicos o anfotéricos o mezclas de los mismos, propelentes y agentes alcalinizantes o acidificantes, u otros pigmentos.

45 Las sustancias grasas pueden consistir en un aceite o una cera o mezclas de los mismos, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácido graso, vaselina, parafina, lanolina, lanolina hidrogenada o lanolina acetilada.

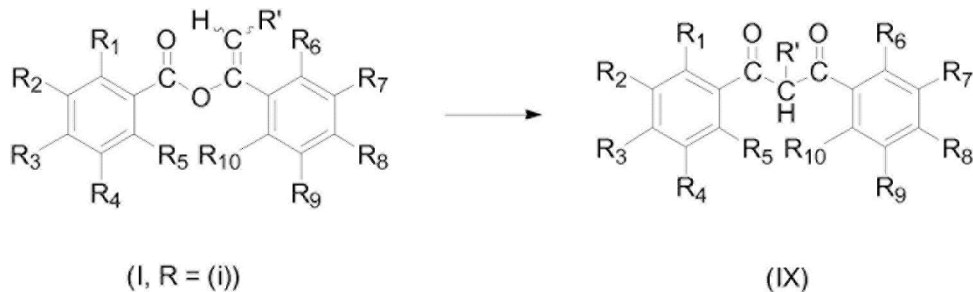
Los aceites se eligen de aceites animales, aceite vegetales, aceites minerales o aceites sintéticos, y especialmente 50 aceite de palma hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, parafina líquida, aceite de parafina, aceite de purcelina y aceites de silicona.

Las ceras se eligen de ceras animales, ceras fósiles, ceras vegetales, ceras minerales y ceras sintéticas. Pueden mencionarse más particularmente cera de abejas, cera de carnauba, cera de candelilla, cera de caña de azúcar, 55 cera de Japón, ozoqueritas, cera de Montana, ceras microcristalinas y ceras de parafina.

La actividad protectora solar de los compuestos de éster de ácido benzoico de la presente invención está basada en reacciones de fototransposición eficientes que muestran un alto rendimiento químico.

- 60 La fototransposición de compuestos de fórmula (I) donde R es (i) proporciona compuestos de dibenzoilmetano de

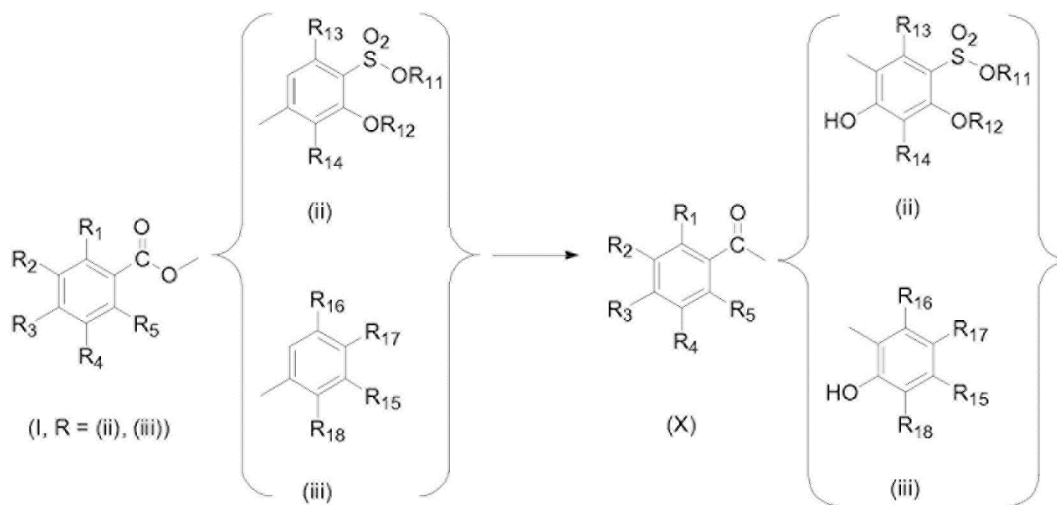
fórmula (IX) de acuerdo con el Esquema 3.



Esquema 3

5 Tales compuestos de dibenzoilmetano constituyen una serie de protectores solares químicos reconocidos, siendo la avobenzona el más representativo. Por tanto, la fototransposición tanto de 4-*tert*-butilbenzoato de 1-(4-metoxifenil)vinilo como de 4-metoxibenzoato de 1-(4-*tert*-butilfenil)vinilo facilita el compuesto protector solar avobenzona autorizado y ampliamente usado.

10 La fototransposición de Fries de compuestos de fórmula (I) donde R es (ii) o (iii) proporciona compuestos de benzofenona de fórmula (X) de acuerdo con el Esquema 4:



Esquema 4

15 Tales compuestos de benzofenona constituyen una serie de protectores solares químicos reconocidos y ampliamente usados. Dioxibenzona, oxibenzona y sulisobenzona son los compuestos más representativos de dicha serie. La fototransposición tanto de salicilato de 3-metoxifenilo como de 4-metoxisalicilato de fenilo proporciona dioxibenzona. La fototransposición de benzoato de 3-metoxifenilo conduce a oxibenzona. Y la fototransposición de ácido 4-benzoiloxi-2-metoxibencenosulfónico conduce a sulisobenzona.

20

La fototransposición de Fries de compuestos de fórmula (I) donde R₁₅ es un grupo dialquilamino proporciona una serie reciente de benzofenonas protectoras solares, siendo 4-dietilamino-2-hidroxibenzofenona y 2-hidroxi-4-(1-pirrolidinil)benzofenona los compuestos más representativos de dicha serie. La fototransposición de benzoato de 3-dietilaminofenilo y benzoato de 3-(1-pirrolidinil)fenilo proporciona 4-dietilamino-2-hidroxibenzofenona y 2-hidroxi-4-(1-pirrolidinil)benzofenona, respectivamente.

- Los compuestos de fórmula (I) muestran una protección ante UV progresiva dependiendo del tiempo de exposición al sol y del grado de radiación solar. Esta propiedad de protección ante UV progresiva se evidencia por su capacidad de protección ante UVB y particularmente UVA. En consecuencia, las composiciones que contienen los compuestos de fórmula (I) constituyen un procedimiento más seguro para tomar el sol y producen un bronceado más uniforme y glamuroso que los protectores solares convencionales. Además, los compuestos resultantes de las fototransposiciones pertenecen a series protectoras solares químicas reconocidas, lo que asegura la conveniencia del procedimiento.
- 10 Por consiguiente, se da a conocer también en la presente memoria el uso de compuestos de fórmula (I) para preparar composiciones cosméticas o farmacéuticas, composiciones de cuidado personal y composiciones industriales caracterizadas por una protección ante UV progresiva dependiendo del tiempo de exposición al sol y del grado de radiación solar.
- 15 Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran el alcance de la presente invención.

Ejemplo de preparación 1: Trimetilsilileno de 4-metoxiacetofenona

- Se añadió una solución de 0,82 g (5,5 mmol) de 4-metoxiacetofenona en 3,4 ml de tetrahidrofurano a 7 mmol de diisopropilamido de litio (LDA) generado *in situ*. Después de agitar la solución durante 30 minutos, se añadieron 4,5 ml de cloruro de trimetilsililo y se agitó la mezcla durante 17 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió entonces pentano, se filtró la mezcla para retirar las sales de litio y se evaporó el disolvente hasta sequedad bajo presión reducida. El producto bruto obtenido contenía un 78 % (RMN-¹H) de trimetilsilileno de 4-metoxiacetofenona.
- 20 RMN-¹H: 3,78 (s, 3H), 4,32 (d, 1H, J= 2 Hz), 4,79 (d, 1H, J= 2 Hz), 6,85 (d, 2H, J= 9 Hz), 7,52 (d, 2H, J= 9 Hz) Preparación de LDA: Se disolvieron bajo atmósfera de nitrógeno 0,97 ml de diisopropilamina destilada en 7 ml de tetrahidrofurano anhidro a 0 °C. Se añadieron entonces 4,4 ml de butil-litio 1,6 M en hexano y se agitó la mezcla durante 20 minutos.

30 Ejemplo de preparación 2: Trimetilsilileno de 4-terc-butilacetofenona

- Se añadió una solución de 1,25 ml (6,7 mmol) de 4-terc-butilacetofenona en 4 ml de tetrahidrofurano a LDA (7 mmol) generado *in situ*. Después de agitar la solución durante 30 minutos, se añadieron 4,5 ml de cloruro de trimetilsililo y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió entonces pentano, se filtró la mezcla para retirar las sales de litio y se evaporó el disolvente hasta sequedad bajo presión reducida. El producto bruto obtenido contenía 100 % (RMN-¹H) de trimetilsilileno de 4-terc-butilacetofenona. RMN-¹H: 1,32 (s, 9H), 4,38 (d, 1H, J= 2 Hz), 4,87 (d, 1H, J= 2 Hz), 7,34 (d, 2H, J= 9 Hz), 7,52 (d, 2H, J= 9 Hz).

40 Ejemplo de preparación 3: 4-terc-Butilbenzoato de 1-fenilvinilo;

- Se calentó a 100 °C durante 2 h una mezcla de 4,16 g (21,62 mmol) de trimetilsilileno de acetofenona, 4,33 g (22,01 mmol) de cloruro de 4-terc-butilbenzoilo y 136 mg de cloruro mercúrico. Se dejó enfriar entonces la mezcla, se añadió agua sobre el producto bruto de reacción y se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se retiró el disolvente bajo presión reducida. Se purificó una muestra de 2,12 g por cromatografía ultrarrápida (hexano:diclorometano 3:1), dando 1,17 g de 4-terc-butilbenzoato de 1-fenilvinilo. Rendimiento 57 %.
- 45 RMN-¹H: 1,36 (s, 9H), 5,14 (d, 1H, J= 2 Hz), 5,58 (d, 1H, J= 2 Hz), 7,32 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 8,13 (dt, 2H, J= 9 Hz, 2 Hz).
- 50 RMN-¹³C: 164,63/s -CO-, 157,23/s -C=CH₂, 153,03/s -C-C-(CH₃)₃, 134,28/s -C-C=CH₂, 129,94/d 2 CH aromático, 128,81/d 1 CH aromático, 128,41/d 2 CH aromático, 126,55/s -C-CO-, 125,50/d 2 CH aromático, 124,81/d 2 CH aromático, 102,14/t CH₂, 35,26/s -C-(CH₃)₃, 31,18/c 3 CH₃.
- IR: 1737, 1642, 1607, 1249 cm⁻¹.

55 Ejemplo de preparación 4: 4-Metoxibenzoato de 1-fenilvinilo

- Se calentó a 100 °C durante 2 h una mezcla de 2,38 g (12,37 mmol) de trimetilsilileno de acetofenona, 2,15 g (12,60 mmol) de cloruro de 4-metoxibenzoilo y 93 mg de cloruro mercúrico. Se dejó enfriar entonces la mezcla a temperatura ambiente, se añadió entonces agua sobre el producto bruto de reacción y se extrajo con diclorometano.
- 60 Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se retiró el disolvente bajo presión reducida. El producto bruto

obtenido contenía un 75-85 % de 4-metoxibenzoato de 1-fenilvinilo como se determina por RMN-¹H.

Ejemplo de preparación 5: 4-terc-Butilbenzoato de 1-(4-metoxifenil)vinilo;

- 5 Se añadieron cloruro de 4-terc-butilbenzoilo (1,78 g, 9 mmol), 0,47 g de cloruro cuproso y 4 ml de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona a trimetilsililenol de 4-metoxiacetofenona bruto (4,3 mmol). Después de agitar la solución durante 21 horas a temperatura ambiente, se añadieron 1 ml de trietilamina y 10 ml de cloroformo. Se sometió entonces la solución a cromatografía a través de columna de sílice ultrarrápida (hexano/acetato de etilo 10:1). Se purificó la primera fracción recogida por cromatografía ultrarrápida (hexano/diclorometano 3:2) dando 0,34 g de 4-terc-butilbenzoato de 1-(4-metoxifenil)vinilo. Rendimiento 25%.
- 10 RMN-¹H: 1,37 (s, 9H), 3,80 (s, 3H), 5,03 (d, 1H, J= 2 Hz), 5,46 (d, 1H, J= 2 Hz), 6,85 (dt, 2H, J= 2 Hz, 9 Hz), 7,46 (dt, 2H, J= 2 Hz, 9 Hz), 7,52 (dt, 2H, J= 2 Hz, 9 Hz), 8,12 (dt, 2H, J= 2 Hz, 9 Hz).
- RMN-¹³C: 164,69/s -CO-, 159,99/s -C-OCH₃, 157,18/s -C=CH₂, 152,83/s -C-C-(CH₃)₃, 129,93/d 2 CH aromático, 126,94/s 1 CH aromático, 126,63/s 1 CH aromático, 126,25/d 2 CH aromático, 125,50/d 2 CH aromático, 113,84/d 2
- 15 CH aromático, 100,27/t CH₂, 55,33/c CH₃-O, 35,26/s -C-(CH₃)₃, 31,18/c 3 CH₃.
- IR: 1735, 1608, 1512, 1245, 1176, 1095 cm⁻¹.
- Pf: 87-89 °C

Ejemplo de preparación 6: 4-Metoxibenzoato de 1-(4-terc-butilfenil)vinilo

- 20 Se añadieron cloruro de 4-metoxibenzoilo (2,35 g, 13,8 mmol), 0,65 g de cloruro cuproso y 5,6 ml de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona a trimetilsililenol de 4-terc-butilacetofenona bruto (6,7 mmol). Después de agitar la solución durante 20 horas a temperatura ambiente, se añadieron 1,4 ml de trietilamina y 10 ml de cloroformo. Se sometió entonces la solución a cromatografía a través de columna de sílice ultrarrápida (hexano/acetato de etilo 10:1). Se purificó la
- 25 primera fracción recogida dos veces por cromatografía ultrarrápida (hexano/diclorometano 3:2 y a continuación hexano/diclorometano 4:1), dando 0,14 g de un aceite incoloro correspondiente a 4-metoxibenzoato de 1-(4-terc-butilfenil)vinilo. Rendimiento 7%.
- RMN-¹H: 1,29 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 5,09 (d, 1H, J= 2 Hz), 5,53 (d, 1H, J= 2 Hz), 6,97 (2H), 7,35 (dt, 2H, J= 2 Hz, 9 Hz), 7,46 (dt, 2H, J= 2 Hz, 9 Hz), 8,15 (dt, 2H, J= 2 Hz, 9 Hz).
- 30 RMN-¹³C: 164,37/s -CO-, 163,63/s -C-OCH₃, 153,01/s -C=CH₂, 151,80/s -C-C-(CH₃)₃, 132,06/d 2 CH aromático, 131,42/s -C-C=CH₂, 125,32/d 2 CH aromático, 124,48/d 2 CH aromático, 121,67/s C-CO, 113,72/d 2 CH aromático, 101,29/t CH₂, 55,44/c CH₃-O, 34,62/s -C-(CH₃)₃, 31,21/c 3 CH₃.
- IR: 1732, 1606, 1510, 1246, 1167, 1090 cm⁻¹.

35 Ejemplo de preparación 7: Ácido 4-benzoiloxi-2-metoxibencenosulfónico

- Se añadió gota a gota una solución de 0,47 ml (7,01 mmol) de ácido clorosulfónico en 7 ml de diclorometano a una solución de 1,6 g (7,01 mmol) de benzoato de 3-metoxifenilo en 12 ml de diclorometano a 0 °C. Una vez se completó la adición, se dejó reaccionar la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Se filtró el precipitado formado,
- 40 dando 300 mg de ácido 4-benzoiloxi-2-metoxibencenosulfónico. Rendimiento 15%.
- RMN-¹H: 3,76 (s, 3H), 6,77 (dd, 1H, J= 2 Hz, 8 Hz), 6,94 (d, 1H, J= 2 Hz), 7,62 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 8,15 (m, 2H).
- RMN-¹³C: 164,23/s CO, 156,84/s C-OCH₃, 151,87/s C-OCOPh, 133,89/d 1 CH aromático, 133,21/s C-COO, 129,64/d 2 CH aromático, 128,89/d 1 CH aromático, 128,81/d 2 CH aromático, 128,73/s C-SO₃H, 112,03/d 1 CH aromático, 106,04/d 1 CH aromático, 55,84/d CH₃.
- 45 IR: 3500, 1727, 1264, 1198 cm⁻¹.

Ejemplo de preparación de referencia 8: Benzoato de 3-dietilaminofenilo (no de acuerdo con la invención)

- Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla de 1,53 g (9,3 mmol) de 3-dietilaminofenol, 1,35 ml (11,8 mmol) de cloruro de benzoilo y 1 ml de piridina en 50 ml de tolueno. Se dejó enfriar entonces la mezcla y se retiró el disolvente por destilación bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo 7:1), proporcionando una fracción de aceite rojo (235 mg) que contenía principalmente benzoato de 3-dietilaminofenilo.

55 Ejemplo de preparación de referencia 9: Benzoato de 3-metoxifenilo

- Se añadió oxiclورو de fósforo (3,16 ml) a una mezcla de 2,95 g (24,16 mmol) de ácido benzoico y 3 g (24,16 mmol) de 3-metoxifenol, y se calentó la mezcla resultante a 125 °C durante 45 minutos bajo atmósfera de argón. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se añadió agua al producto bruto de reacción y se extrajo con dietiléter. Se secó
- 60 la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se retiró el disolvente bajo presión reducida, facilitando 5,0 g de un

aceite rojo oscuro. Se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo 10:1), procurando 2,10 g de benzoato de 3-metoxifenilo. Rendimiento 38%.

Ejemplo de preparación de referencia 10: 4-Metoxisalicilato de fenilo

5

Se añadió oxiclورو de fósforo (2 ml) a una mezcla de 2,00 g (11,89 mmol) de ácido 4-metoxisalicílico y 2,13 g (22,65 mmol) de fenol, y se calentó la mezcla resultante a 115 °C durante 15 min bajo atmósfera de argón. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se añadió agua al producto bruto de reacción y se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se retiró el disolvente bajo presión reducida, facilitando 4,5 g de un aceite rojo oscuro. Se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo 8,5:1), procurando 1,97 g de 4-metoxisalicilato de fenilo. Rendimiento 65%.

10

Ejemplo de preparación de referencia 11: Salicilato de 3-metoxifenilo

15 Se añadió oxiclورو de fósforo (2 ml) a una mezcla de 2,00 g (14,48 mmol) de ácido salicílico y 3,3 ml (28,96 mmol) de 3-metoxifenol, y se calentó la mezcla resultante a 115 °C durante 15 minutos bajo atmósfera de argón. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se añadió agua al producto bruto de reacción y se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se retiró el disolvente bajo presión reducida, facilitando 4,0 g de un aceite negro. Se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo 9:1), procurando 2,36 g de salicilato de 3-metoxifenilo. Rendimiento 85 %.

20

Ejemplo de preparación 12: Benzoato de 3-(1-pirrolidinil)fenilo

Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla de 1,52 g (9,3 mmol) de 3-(1-pirrolidinil)fenol, 1,35 ml (11,8 mmol) de cloruro de benzoilo y 1 ml de piridina en 50 ml de tolueno. Se dejó enfriar entonces la mezcla y se retiró el disolvente por destilación bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo 7:1), proporcionando una fracción de aceite rojo (233 mg) que contenía principalmente benzoato de 3-(1-pirrolidinil)fenilo.

25

30 Ejemplo de fototransposición 1: Fototransposición de 4-metoxibenzoato de 1-fenilvinilo

Se irradió una solución de 5 mg de 4-metoxibenzoato de 1-fenilvinilo en 10 ml de metanol con lámparas UVB (60 W·m⁻²) durante 20 minutos a 35 °C. El espectro de reacción bruto mostró una nueva banda de absorción en la zona UVA debido al fragmento de dibenzoilmetano. Se observó la conversión en benzoil-4-metoxibenzoilmetano desde el inicio, siendo la conversión completa en 5 minutos. Se muestra la cinética de fototransposición en la Figura 1.

35

Ejemplo de fototransposición 2: Fototransposición de 4-terc-butilbenzoato de 1-(4-metoxifenil)vinilo

Se irradió una muestra de 4 ml de una solución que contiene 0,231 mg de 4-terc-butilbenzoato de 1-(4-metoxifenil)vinilo en 50 ml de metanol con lámparas UVB (60 W·m⁻²) durante 10 minutos a 35 °C. Se completó la conversión en avobenzona en 5 minutos. Se muestra la cinética de fototransposición en la Figura 2.

40

Ejemplo de fototransposición 3: Fototransposición de 4-metoxibenzoato de 1-(4-terc-butilfenil)vinilo

45 Se irradió una muestra de 4 ml de una solución que contiene 0,400 mg de 4-metoxibenzoato de 1-(4-terc-butilfenil)vinilo en 50 ml de metanol con lámparas UVB (60 W·m⁻²) durante 10 minutos a 35 °C. Se completó la conversión en avobenzona en 5 minutos. Se muestra la cinética de fototransposición en la Figura 3.

45

Ejemplo de fototransposición 4: Fototransposición de ácido 4-benzoiloxi-2-metoxibencenosulfónico

50 Se irradió una solución que contiene 5 mg de ácido 4-benzoiloxi-2-metoxibencenosulfónico en 10 ml de metanol con lámparas UVB (60 W·m⁻²) durante 20 minutos a 35 °C. Se registró entonces el espectro de absorción minuto a minuto. Se completó la conversión en sulisobenzona en 10 minutos. Se muestra la cinética de fototransposición en la Figura 4.

50

55

Ejemplo de fototransposición 5: Fototransposición de benzoato de 3-dietilaminofenilo

Se irradió una muestra de 4 ml de una solución que contiene 0,395 mg de benzoato de 3-dietilaminofenilo en 50 ml de metanol con lámparas UVB (60 W·m⁻²) durante 20 minutos a 35 °C. Se completó la conversión en 4-dietilamino-2-hidroxibenzofenona en 10 minutos. Se muestra la cinética de fototransposición en la Figura 5.

60

Ejemplo de fototransposición 6: Fototransposición de benzoato de 3-metoxifenilo

Se irradió una muestra de 5 mg de benzoato de 3-metoxifenilo en 10 ml de polidimetilsiloxano (viscosidad de 10000 cSt) con lámparas UVB ($60 \text{ W}\cdot\text{m}^{-2}$) durante 15 horas y 20 minutos a $35 \text{ }^\circ\text{C}$. Se completó la fototransformación en oxibenzona en 40 minutos. Se muestra la cinética de fototransposición en la Figura 6.

Ejemplo de fototransposición 7: Fototransposición de 4-terc-butilbenzoato de 1-fenilvinilo

10 Se irradió una solución de 5 mg de 4-terc-butilbenzoato de 1-fenilvinilo en 10 ml de terc-butanol con lámparas UVB ($60 \text{ W}\cdot\text{m}^{-2}$) durante 5 horas a $35 \text{ }^\circ\text{C}$. Se detectaron algunos compuestos diferentes por cromatografía en capa fina (hexano/acetato de etilo 2:1), siendo uno de dichos compuestos benzoil-4-terc-butilbenzoilmetano, o desmetoxiavobenzona, identificada por RMN- ^1H .

15

Ejemplo de composición 1: Composición protectora solar 1

Fase A		Fase B	
Agua desionizada	60,0 %	Ingrediente activo	8,75 %
EDTA disódico	0,10 %	Salicilato de octilo	5 %
Glicerina	1,5 %	Estearato de aluminio	5 %
NaCl	3,0 %	Ciclometicona + dimeticona	10 %
Butilenglicol	2,5 %	Cetildimeticona	1 %
		Ciclometicona	2 %
		ABIC-EM 97	1 %
		Fragancia	0,15 %
TOTAL			100,00 %

Procedimiento

Se combinaron los ingredientes de la fase B. Se agitó la mezcla y se calentó a $70\text{-}75 \text{ }^\circ\text{C}$. Se combinaron los ingredientes de la fase A. Se calentó la mezcla a $70\text{-}75 \text{ }^\circ\text{C}$ con agitación. Se añadió la fase B a la fase A con agitación. Se añadió conservante. Se agitó la mezcla, dejando enfriar a temperatura ambiente.

Ejemplo de composición 2: Aceite protector solar/loción pulverizadora acuosa

<u>Fase A-1</u>		% p/p
Ingrediente activo 1		7,50 %
Ingrediente activo 2		2,50 %
Dicapriléter		4,50 %
Dimeticona		2,00 %
Alcohol estearílico		0,60 %
PPG-2 Ceteareth-9 ¹		0,40 %
Steareth-10		0,50 %
Estearato de glicerilo + estearato de PEG-100 ²		2,80 %
<u>Fase A-2</u>		
Dióxido de titanio + simeticona + alúmina ³		5,00 %
<u>Fase B-1</u>		
Agua desmineralizada		66,10 %
Quitosano + agua ⁴		2,00 %
Glicerina USP		2,50 %
Fosfato de dimeticona-copoliol		2,50 %
<u>Fase B-2</u>		
Policuaturnio 37 + aceite mineral + PPG-1 trideceth-6 ^b		0,40 %
<u>Fase C</u>		
Propilenglicol + DMDM hidantoína + metilparabeno + propilparabeno ⁶		0,70 %
TOTAL		100,00 %
¹ Eumulgin® L (Henkel)		
² Ariacel® 165 (ICI)		
³ Eusolex® T-2000 (Rona)		
⁴ Hydagen® CMF (Henkel)		

⁵ Salcare® SC 95 (Ciba)

⁶ Paragon® II (McIntyre)

Procedimiento

Se combinaron los ingredientes A-1; se agitó la mezcla y se calentó a 60 °C hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se dispersó A-2 en A-1 con agitación. Se combinaron los ingredientes B-1, se agitó la mezcla y se calentó a 60 °C. Se dispersó B-2 en B-1 con agitación. Se añadió A a B con agitación vigorosa. Se homogeneizó suavemente la mezcla dejando enfriar a 40 °C. Se añadió C a A/B y se homogeneizó suavemente la mezcla hasta que la mezcla fue uniforme. Se agitó la mezcla con otro mezclador, dejando que la mezcla alcanzara 25 °C antes del envasado. Se realiza convenientemente la dispensación por un dispositivo pulverizador por bomba de alta cizalladura.

10

Ejemplo de composición 3: Crema protectora solar

Fase A		% p/p
Agua desionizada		39,73 %
Carbómero (solución ac. al 2 %)		15,00 %
Propilenglicol		5,00 %
Metilparabeno		0,20 %
Propilparabeno		0,10 %
Trietanolamina (al 99 %)		0,45 %
EDTA tetrasódico		0,02 %
Fase B		
Ingrediente activo 1		5,00 %
Ingrediente activo 2		3,00 %
Ingrediente activo 3		4,50 %
Estearato de glicerilo + estearato de PEG-100 ¹		1,00 %
Ciclometicona		5,00 %
Estearato de glicerilo		4,00 %
Ácido esteárico		2,50 %
Isoestearato de isoestearilo		10,00 %
Aceite de ricino hidrogenado		2,00 %
Benzoatos de alcohol C ₁₂₋₁₅ ²		2,50 %
TOTAL		100,00 %
¹ Ariacel® 165 (ICI)		
² Finsolv® TN (Finetex)		

Procedimiento

15

Se añadieron los ingredientes de la fase A a un recipiente principal bajo agitación por impulsor. Se calentó la mezcla a 75-80 °C. Se combinaron los ingredientes de la fase B, se calentó la suspensión y se mezcló a 85 °C. Se añadió la fase B lentamente por lotes y se mezcló durante 15 minutos a 85 °C. Después de retirar la mezcla del calor, se cambió a mezclado con paletas y se enfrió a temperatura ambiente.

20

Ejemplo de composición 4: Loción protectora solar de amplio espectro de agua/aceite

	% p/p
Ingrediente activo 1	7,50 %
Ingrediente activo 2	5,00 %
Estearato de octilo	2,00 %
Dicapriléter	3,00 %
Ciclometicona	4,00 %
Dimeticona	2,00 %
Dipolihiidroxiestearato de PEG-30 ¹	1,30 %
Laurilmetilcona-copoliol	2,30 %
Behenato de behanamidopropildimetilamina	0,50 %
Dióxido de titanio + alúmina + simeticona ²	8,00 %
Agua desionizada cs	61,00 %
Propilenglicol	2,00 %
NaCl	0,80 %

Propilenglicol + DMDM hidantoína + metilparabeno + propilparabeno ³	0,60 %
TOTAL	100,00 %
¹ Ariacel® P135 (ICI)	
² Eusolex® T-2000 (Rona)	
³ Paragon® II (McIntyre)	

Ejemplo de composición 5: Crema de protección solar de UVA/UVB con avobenzona

Fase A-1	% p/p
Agua (desmineralizada)	67,80 %
EDTA disódico	0,05 %
Propilenglicol	3,00 %
Metilparabeno	0,15 %
Fase A-2	
Carbómero	0,20 %
Fase B	
Miristato de isopropilo	2,00 %
Alcohol cetílico + estearato de glicerilo + estearato de PEG-75 + Cetetch 20 + Steareth 20 ¹	4,00 %
Ingrediente activo	3,50 %
Salicilato de homometilo	7,00 %
Salicilato de octilo	7,00 %
Avobenzona	3,00 %
Dimeticona	1,00 %
Olefina C30-38 + maleato de isopropilo + copolímero de MA	1,00 %
Fase C	
Trietanolamina (al 99 %)	0,30 %
Fase D	
Conservantes	cs
TOTAL	100,00 %
¹ Emulium	Delta® (Gattefosse)
² Performa® V 1608 (New Phase Technologies)	

5

Procedimiento

Se combinaron los ingredientes de la fase A-1, se calentó la mezcla a 50 °C con agitación hasta disolver el metilparabeno. Se dispensó A-2 en A-1 con un tamiz. Se calentó la mezcla A resultante a 65 °C. Se combinaron los ingredientes de la fase B, se calentó la mezcla a 65-70 °C con agitación hasta que se disolvieron los sólidos. Se añadió B a A. Se homogeneizó la mezcla y se añadió C a 55-60 °C. Se continuó la homogeneización, dejando que la mezcla se enfriara a 40-45 °C. Se añadió la fase D, se agitó la mezcla con un mezclador por hélice hasta uniformidad. Se ajustó el pH a 6,5-7,0 con trietanolamina.

15

Ejemplo de composición 6: Loción protectora solar de aceite/agua

Fase A	% p/p
Ingrediente activo	3,00 %
Miristato de isopropilo	4,00 %
Benzoato de alquilo C ₁₂₋₁₅ ¹	4,00 %
Alcohol cetílico	1,50 %
Steareth-2	2,00 %
Steareth-21	2,50 %
Dimeticona	0,50 %

<u>Fase B</u>	
Agua desionizada	81,07 %
Polímero cruzado de acrilatos/acrilatos de alquilo C ₁₀₋₃₀ ²	0,20 %
<u>Fase C</u>	
Trietanolamina (al 99 %)	0,23 %
<u>Fase D</u>	
Fenoxietanol + isopropilparabeno + isobutilparabeno + butilparabeno ³	1,00 %
TOTAL	100,00 %
¹ Finsolv® TN (Finetex)	
² Carbopol® ETD 2020 (B F Goodrich)	
³ Liquapar® PR (Sutton)	

Procedimiento

5

Se preparó la fase B dispersando Carbopol en agua. Se calentó la dispersión a 70-75 °C. Se combinaron los ingredientes de la fase A. Se agitó la mezcla y se calentó a 70-75 °C. Se añadió la fase B a la fase A con agitación. Se añadió la fase C. Se homogeneizó la mezcla hasta que se enfrió a 45-40 °C. Se añadió la fase D. Se agitó la mezcla, dejando enfriar a temperatura ambiente.

10

Ejemplo de composición 7: Loción protectora solar de aceite/agua con avobenzona

<u>Fase A</u>		% p/p
Ingrediente activo		3,00 %
Avobenzona		3,00 %
Miristato de isopropilo		4,00 %
Benzoato de alquilo C ₁₂₋₁₅ ¹		4,00 %
Alcohol cetílico		1,50 %
Steareth-2		2,00 %
Steareth-21		2,50 %
Dimeticona		0,50 %
<u>Fase B</u>		
Agua desionizada		78,07 %
Polímero cruzado de acrilatos/acrilatos de alquilo C ₁₀₋₃₀ ²		0,20 %
<u>Fase C</u>		
Trietanolamina (al 99 %)		0,23 %
<u>Fase D</u>		
Fenoxietanol + isopropilparabeno + isobutilparabeno + butilparabeno ³		1,00 %
TOTAL		100,00 %
¹ Finsolv® TN (Finetex)		
² Carbopol® ETD 2020 (B F Goodrich)		
³ Liquapar® PR (Sutton)		

15 Procedimiento

Se preparó la fase B dispersando Carbopol en agua. Se calentó la dispersión a 70-75 °C. Se combinaron los ingredientes de la fase A. Se agitó la mezcla y se calentó a 70-75 °C. Se añadió la fase B a la fase A con agitación. Se añadió la fase C. Se homogeneizó la mezcla hasta que se enfrió a 45-40 °C. Se añadió la fase D. Se agitó la

20 mezcla, dejando enfriar a temperatura ambiente.

Ejemplo de composición 8: Lápiz de labios de cuidado solar

	% p/p
Ingrediente activo	7,00 %
Cera microcristalina	5,00 %
Trihidroxiestearato de glicerilo	5,00 %
Ozoquerita	3,40 %
Cera de abeja poliglicerolada	2,10 %
Lanolina acetilada	19,45 %
Aceite de lanolina	19,10 %
Aceite de aguacate	18,99 %

Copolímero de buteno/isobuteno	14,34 %
Aceite de ricino	4,81 %
Palmitato de ascorbilo	0,50 %
Mezcla de tocoferoles en aceite de soja (50/50)	0,31 %
TOTAL	100,00 %

Ejemplo de composición 9: Gel protector solar

	% p/p
Ingrediente activo 1	8,00 %
Ingrediente activo 2	6,00 %
TiO ₂	7,00 %
Glicerol	5,00 %
PEG-25-ácido p-aminobenzoico	5,00 %
Polímero cruzado de acrilatos/acrilatos de alquilo C ₁₀₋₃₀ ²	0,40 %
Imidazolidinilurea	0,30 %
Hidroxietilcelulosa	0,25 %
Metilparabeno de sodio	0,25 %
EDTA disódico	0,20 %
Fragancia	0,15 %
Propilparabeno de sodio	0,15 %
Hidróxido de sodio	0,10 %
Agua	cs
TOTAL	100,00 %
¹ Carbopol® ETD 2020 (B F Goodrich)	

Ejemplo de composición 10: Crema protectora solar

	% p/p
Ingrediente activo 1	7,00 %
Ingrediente activo 2	7,00 %
TiO ₂	8,00 %
ZnO ₂	5,00 %
PEG-7-aceite de ricino hidrogenado	6,00 %
Aceite mineral	6,00 %
Palmitato de isopropilo	5,00 %
Imidazolidinilurea	0,30 %
Aceite de yoyoba	3,00 %
Copolímero de PEG-45 y dodeciliglicol	2,00 %
Estearato de magnesio	0,60 %
Acetato de tocoferilo	0,50 %
Metilparabeno	0,25 %
EDTA disódico	0,20 %
Propilparabeno	0,15 %
Agua	cs
TOTAL	100,00 %

Ejemplo de composición 11: Crema protectora solar resistente al agua

	% p/p
Ingrediente activo 1	8,00 %
Ingrediente activo 2	7,00 %
TiO ₂	3,00 %
PEG-7-aceite de ricino hidrogenado	5,00 %
Propilenglicol	5,00 %
Palmitato de isopropilo	4,00 %
Triglicérido caprílico/cáprico	4,00 %
Glicerol	4,00 %
Aceite de yoyoba	3,00 %
Copolímero de PEG-45 y dodeciliglicol	1,50 %

Dimeticona	1,50 %
Sulfato de magnesio	0,70 %
Estearato de magnesio	0,50 %
Fragancia	0,15 %
Agua	cs
TOTAL	100,00 %

Ejemplo de composición 12: Leche protectora solar

	% p/p
Ingrediente activo 1	4,50 %
Ingrediente activo 2	4,00 %
Aceite mineral	10,00 %
PEG-7-aceite de ricino hidrogenado	6,00 %
Palmitato de isopropilo	5,00 %
Triglicérido caprílico/cáprico	3,00 %
Aceite de yoyoba	3,00 %
Copolímero de PEG-45 y dodeciliglicol	2,00 %
Sulfato de magnesio	0,70 %
Estearato de magnesio	0,60 %
Acetato de tocoferilo	0,50 %
Glicerol	3,00 %
Metilparabeno	0,25 %
Propilparabeno	0,15 %
Tocoferol	0,05 %
Agua	cs
TOTAL	100,00 %

Ejemplo de composición 13: Polvo de maquillaje protector solar

	% p/p
Ingrediente activo 1	0,12 %
Ingrediente activo 2	0,08 %
Talco	76,00 %
Polvo de polietileno	4,00 %
Carbonato de magnesio	8,76 %
Miristato de isopropilo	1,20 %
Petrolato líquido	1,20 %
Sorbitol	4,00 %
Pigmento Bordeaux 5B	0,52 %
Pigmento Victoria Blue Lake	0,12 %
Mica de titanio	4,00 %
TOTAL	100,00 %

Ejemplo de composición 14: Barniz de uñas protector solar

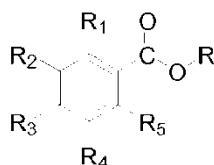
	% p/p
Ingrediente activo	0,30 %
Nitrocelulosa	6,43 %
Resina de toluenosulfonamida-formaldehído	5,81 %
Citrato de acetiltributilo	3,83 %
Acetato de butilo	12,85 %
Acetato de etilo	5,54 %
Hectorita de estearalconio	0,80 %
Ácido cítrico	0,04 %
Pigmento Victoria Blue Lake	0,01 %
TiO ₂	0,45 %
Pigmento Bordeaux 5B	0,04 %
Mica de titanio	0,35 %
Alcohol isopropílico	4,60 %

ES 2 642 842 T3

Tolueno	CS
TOTAL	100,00 %

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de éster de ácido benzoico de fórmula (I):

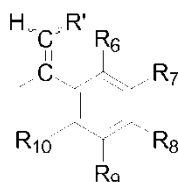


5

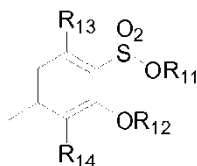
(I)

- donde R₁-R₅ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, donde dichas dos porciones de alquilo de dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo seleccionado de entre pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo O-(CH₂)_m-O fusionado donde m es 1 o 2, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo CH=CH-CH=CH fusionado; R es un grupo seleccionado de entre (i), (ii) y (iii):

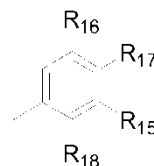
15



(i)



(ii)



(iii)

- donde R' se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆; R₆-R₁₀ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, donde dichas dos porciones alquilo de dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo seleccionado de entre pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo O-(CH₂)_n-O fusionado donde n es 1 o 2, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo CH=CH-CH=CH fusionado;

- R₁₁ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆;
R₁₂ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆;

- R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, donde dichas dos porciones alquilo de dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo seleccionado de entre pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino; o el grupo OR₁₂ y R₁₄ forman un grupo O-(CH₂)_p-O fusionado donde p es 1 o 2;

- R₁₅ se selecciona de entre 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo y 1(4)-piperazinilo opcionalmente N-sustituidos con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino; y

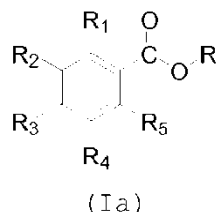
40

- R₁₆-R₁₈ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, donde dichas dos porciones alquilo de dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo seleccionado de entre pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino, o dos

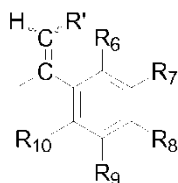
45

grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo O-(CH₂)_q-O fusionado, donde q es 1 o 2, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo CH=CH-CH=CH fusionado; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en la protección de un cuerpo vivo humano o animal ante la radiación ultravioleta.

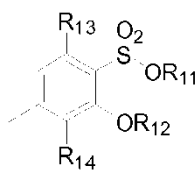
- 5
2. Los compuestos de éster de ácido benzoico de la reivindicación 1, donde en el compuesto de éster de ácido benzoico, cuando R es (i), R₃ se selecciona independientemente de entre metoxi y *terc*-butilo, R₈ se selecciona independientemente de entre hidrógeno, metoxi y *terc*-butilo y R', R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉ y R₁₀ son cada uno hidrógeno; cuando R es (ii), R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₁, R₁₃ y R₁₄ son cada uno hidrógeno y R₁₂ es metilo; y
- 10 cuando R es (iii), R₁ se selecciona independientemente de entre hidrógeno e hidroxilo, R₃ se selecciona independientemente de entre hidrógeno y metoxi, R₁₅ es 1-pirrolidinilo y R₂, R₄, R₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ son cada uno hidrógeno.
3. Los compuestos de éster de ácido benzoico de la reivindicación 2, donde el compuesto de éster de
- 15 ácido benzoico se selecciona de entre el grupo consistente en:
- 4-metoxibenzoato de 1-fenilvinilo;
4-*terc*-butilbenzoato de 1-(4-metoxifenil)vinilo;
4-metoxibenzoato de 1-(4-*terc*-butilfenil)vinilo
- 20 4-*terc*-butilbenzoato de 1-fenilvinilo;
ácido 4-benzoiloxi-2-metoxibencenosulfónico; y
benzoato de 3-(1-pirrolidinil)fenilo.
4. Los compuestos de éster de ácido benzoico para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el
- 25 cuerpo vivo humano o animal es un ser humano.
5. Los compuestos de éster de ácido benzoico para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de éster de ácido benzoico está contenido en una composición cosmética o farmacéutica, o una composición de cuidado personal.
- 30
6. Los compuestos de éster de ácido benzoico para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la composición cosmética o farmacéutica comprende una cantidad efectiva de al menos un compuesto de éster de ácido benzoico susceptible de convertirse fotoquímicamente *in situ* en un compuesto protector solar con capacidad de protección ante UV potenciada.
- 35
7. Los compuestos de éster de ácido benzoico para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde dicha composición cosmética o farmacéutica o de cuidado personal se selecciona de entre cremas, pomadas, leches, suspensiones, polvos, aceites, lociones, geles, barras, espumas, emulsiones, dispersiones, pulverizadores, aerosoles, lápices de labios, bases de maquillaje, maquillaje, polvos sueltos o compactos, coloretes de ojos,
- 40 sombras de ojos, máscaras, barnices de uñas, lacas de uñas y composiciones de tinte no permanente para el cabello.
8. Los compuestos de éster de ácido benzoico para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la composición cosmética o farmacéutica o de cuidado personal comprende una cantidad efectiva del compuesto de
- 45 éster de ácido benzoico que oscila de 0,01 a 40 % en peso basada en el peso total de la composición.
9. Los compuesto de éster de ácido benzoico para uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde la cantidad efectiva del compuesto de éster de ácido benzoico oscila de 0,05 a 25 % en peso basada en el peso total de la composición.
- 50
10. Los compuestos de éster de ácido benzoico para uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde la cantidad efectiva del compuesto de éster de ácido benzoico oscila de 0,1 % en peso a aproximadamente 15 % en peso de la composición.
- 55 11. Los compuestos de éster de ácido benzoico para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el compuesto de éster de ácido benzoico en la composición de cuidado personal fotestabiliza los ingredientes de composición ante la radiación solar.
12. Un compuesto de ester de ácido benzoico de fórmula (Ia):
- 60



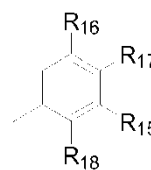
donde R es un grupo seleccionado de entre (i), (ii) y (iii):



(i)



(ii)



(iii)

5

donde R₁-R₅ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, donde dichas dos porciones alquilo de dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo seleccionado de entre pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo O-(CH₂)_m-O fusionado donde m es 1 o 2, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo CH=CH-CH=CH fusionado; R' es hidrógeno;

15

R₆-R₁₀ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, donde dichas dos porciones alquilo de dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo seleccionado de entre pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo O-(CH₂)_n-O fusionado donde n es 1 o 2, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo CH=CH-CH=CH fusionado;

20

R₁₁ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆;

25

R₁₂ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆;

R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, donde dichas dos porciones alquilo de dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo seleccionado de entre pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino; o el grupo OR₁₂ y R₁₄ forman un grupo O-(CH₂)_p-O fusionado donde p es 1 o 2;

30

R₁₅ se selecciona de entre 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo y 1(4)-piperazinilo opcionalmente 4(1)-sustituidos con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; y

35

R₁₆-R₁₈ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, donde dichas dos porciones alquilo de dicho dialquilamino pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, un heterociclo seleccionado de entre pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina opcionalmente N-sustituidas con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-amino y dicicloalquil C₃-C₆-amino, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo O-(CH₂)_q-O fusionado donde q es 1 o 2, o dos grupos en carbonos de anillo adyacentes forman un grupo CH=CH-CH=CH fusionado; con la condición de que cuando R₁, R₂ y R₄-R₁₀ sean cada uno hidrógeno, R₃ no pueda ser hidrógeno ni metoxi; y

40

45

con la condición de que, cuando R₁-R₇, R₉ y R₁₀ sean cada uno hidrógeno, R₈ no pueda ser metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13. El compuesto de éster de ácido benzoico de acuerdo con la reivindicación 12, donde, en dicho compuesto, cuando R es (i) R₃ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, R₈ se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ y cicloalcoxi C₃-C₆, y R₁, R₂, R₄-R₇, R₉ y R₁₀ son cada uno hidrógeno; cuando R es (ii), R₁-R₅, R₁₁, R₁₃ y R₁₄ son cada uno hidrógeno y R₁₂ es alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆; y cuando R es (iii), R₁₅ se selecciona de entre 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo y 1(4)-piperazinilo
 10 opcionalmente 4(1)-sustituidos con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ y R₁₆-R₁₈ son cada uno hidrógeno;

con la condición de que, cuando R₁, R₂ y R₄-R₁₀ sean cada uno hidrógeno, R₃ no pueda ser hidrógeno ni metoxi; y

con la condición de que, cuando R₁-R₇, R₉ y R₁₀ sean cada uno hidrógeno, R₈ no pueda ser metilo;
 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. El compuesto de éster de ácido benzoico de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicho compuesto se selecciona del grupo consistente en:

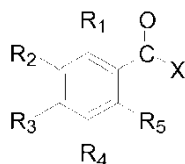
20 4-*tert*-butilbenzoato de 1-(4-metoxifenil)vinilo;
 4-metoxibenzoato de 1-(4-*tert*-butilfenil)vinilo
 4-*tert*-butilbenzoato de 1-fenilvinilo;
 ácido 4-benzoiloxi-2-metoxibencenosulfónico; y
 benzoato de 3-(1-pirrolidinil)fenilo.

25

15. Una composición cosmética o farmacéutica, o composición de cuidado personal, que contiene al menos un compuesto de éster de ácido benzoico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 12-14, o una sal del mismo.

30 16. Un procedimiento para preparar un compuesto de éster de ácido benzoico como se define en la reivindicación 12, donde:

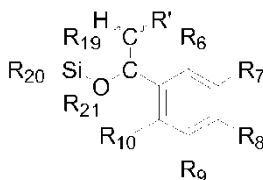
si R es (i), el procedimiento se efectúa haciendo reaccionar un haluro de acilo de fórmula (II):



35

(II)

donde R₁-R₅ son como se definen en la reivindicación 12 y X es un átomo de halógeno seleccionado de entre flúor, cloro y bromo, con un sililenol de fórmula (III):



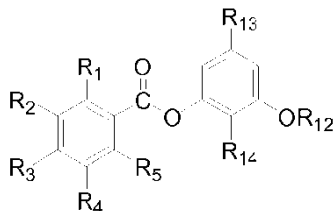
40

(III)

donde R' y R₆-R₁₀ son como se definen en la reivindicación 12 y R₁₉-R₂₁ se seleccionan independientemente de entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y C₆H₅-(CH₂)_r, donde r es 1-4, o dos grupos pueden formar, conjuntamente con el átomo de silicio, un anillo seleccionado de entre silolano, sililano y silepano, en presencia de un catalizador seleccionado de entre el grupo consistente en cloruro

45

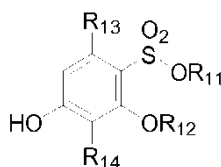
mercuríco, cloruro cuproso y mezclas de los mismos;
 si R es (ii), el procedimiento se efectúa haciendo reaccionar un éster de ácido benzoico de fórmula (IV):



(IV)

5

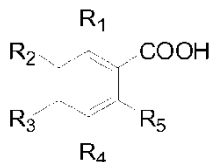
donde R₁-R₅ y R₁₂-R₁₄ son como se definen en la reivindicación 12, con ácido clorosulfónico seguido de una reacción de esterificación opcional con alquil C₁-C₆-OH o cicloalquil C₃-C₆-OH; o cuando R es (ii) y R₁₁ es hidrógeno, mediante esterificación de un intermedio (VI):



(VI)

10

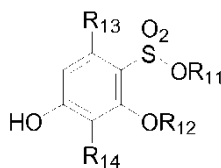
donde R₁₁ es hidrógeno y R₁₂-R₁₄ son como se definen en la reivindicación 12, con un intermedio ácido (VII):



(VII)

15

donde R₁-R₅ son como se definen en la reivindicación 12; o cuando R es (ii), mediante esterificación del intermedio (VI):



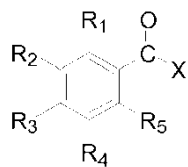
(VI)

20

donde R₁₁ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ y R₁₂-R₁₄ son como se definen en la reivindicación 12, con (VII); y

si R es (iii), haciendo reaccionar un haluro de acilo de fórmula (II):

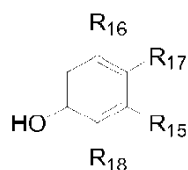
25



(II)

donde R₁-R₅ son como se definen en la reivindicación 12 y X es un átomo de halógeno seleccionado de entre el grupo consistente en flúor, cloro y bromo, con un fenol de fórmula (VIII):

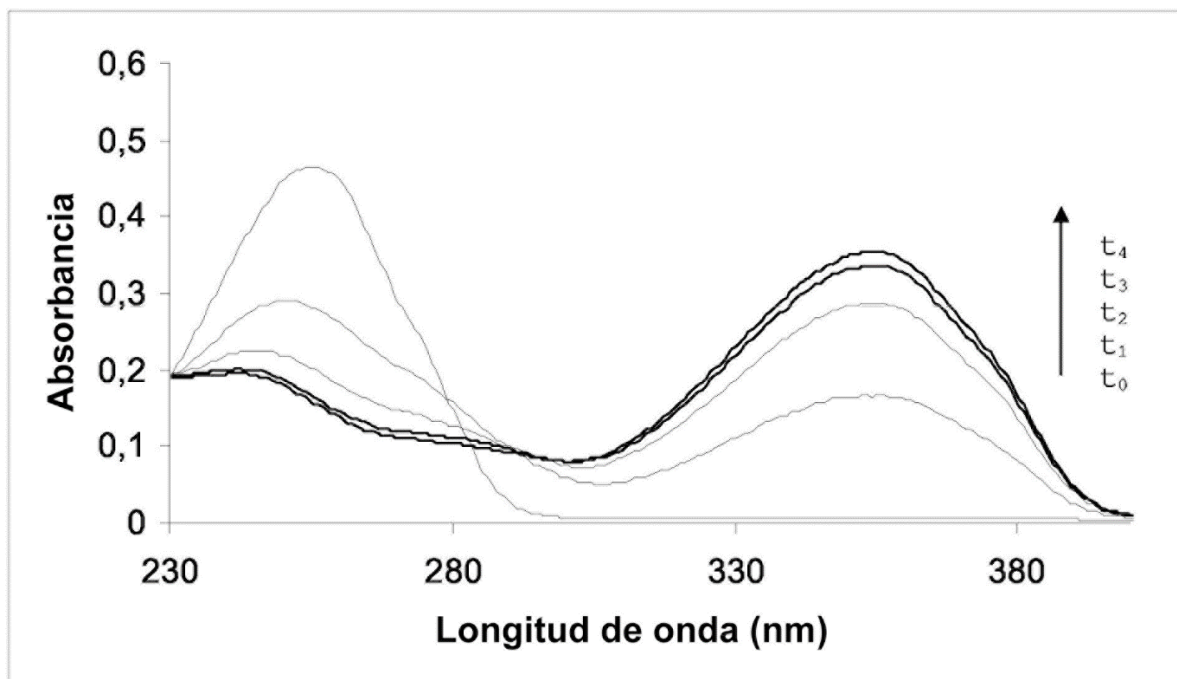
5



(VIII)

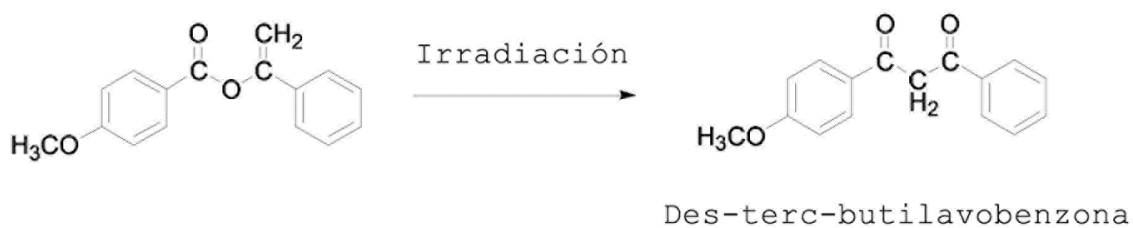
donde R₁₅-R₁₈ son como se definen en la reivindicación 12.

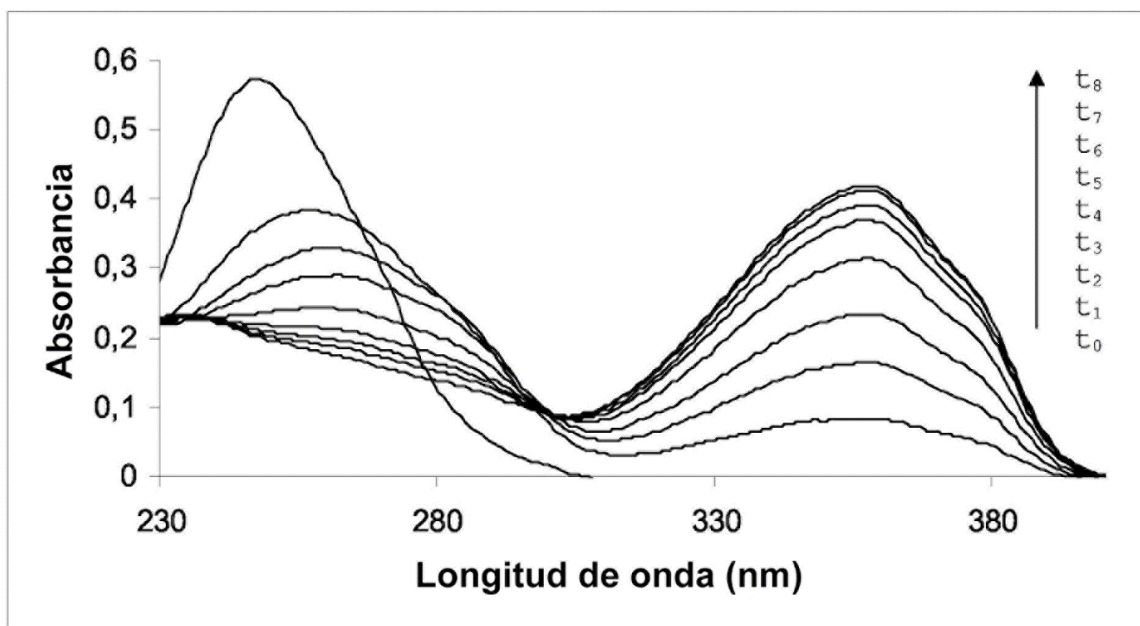
10 17. El sililenol de fórmula (III) como se define en la reivindicación 16, que es trimetilsililenol de 4-*tert*-butilacetofenona.



Longitud de onda (nm)

t_0	0
t_1	30 s
t_2	1 min
t_3	2 min
t_4	3 min

**FIG. 1**



Longitud de onda (nm)

t_0	0
t_1	20 s
t_2	40 s
t_3	1 min
t_4	2 min
t_5	3 min
t_6	4 min
t_7	5 min
t_8	10 min

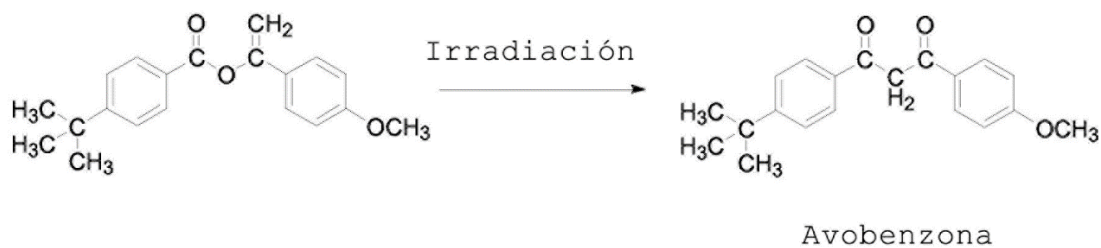
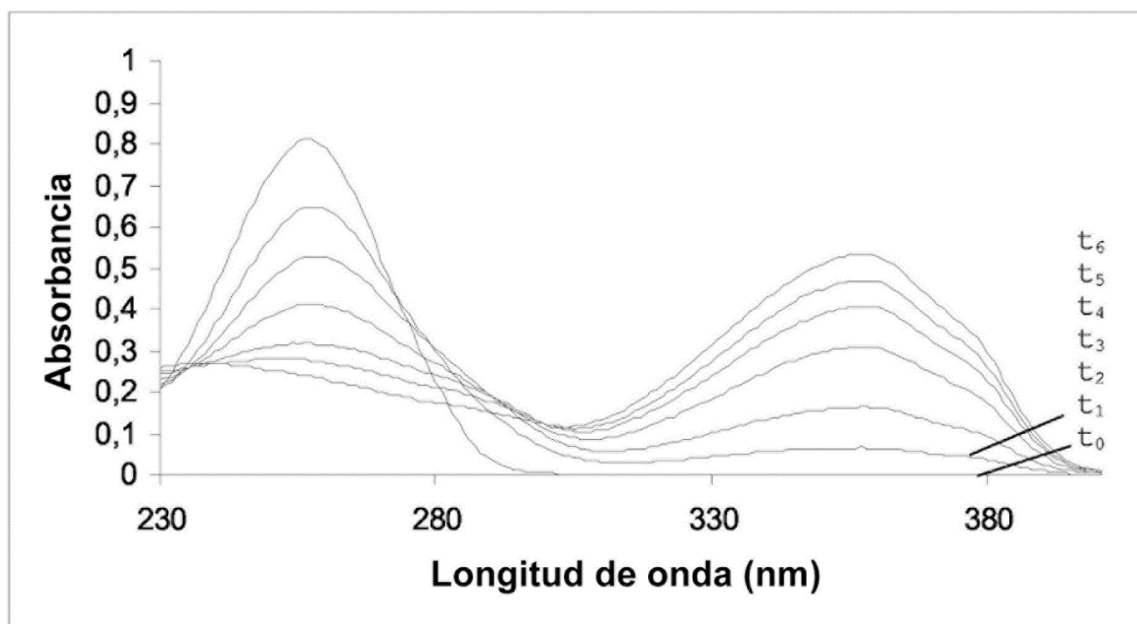


FIG. 2

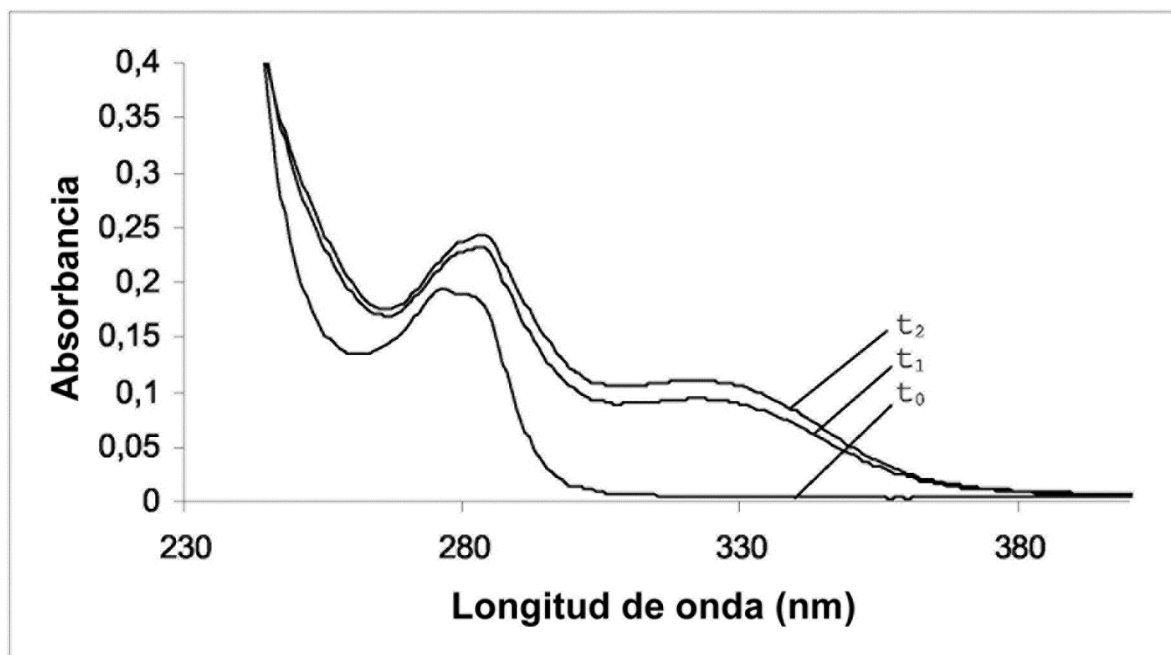


Longitud de onda (nm)

t_0	0
t_1	20 s
t_2	40 s
t_3	1 min
t_4	2 min
t_5	3 min
t_6	10 min



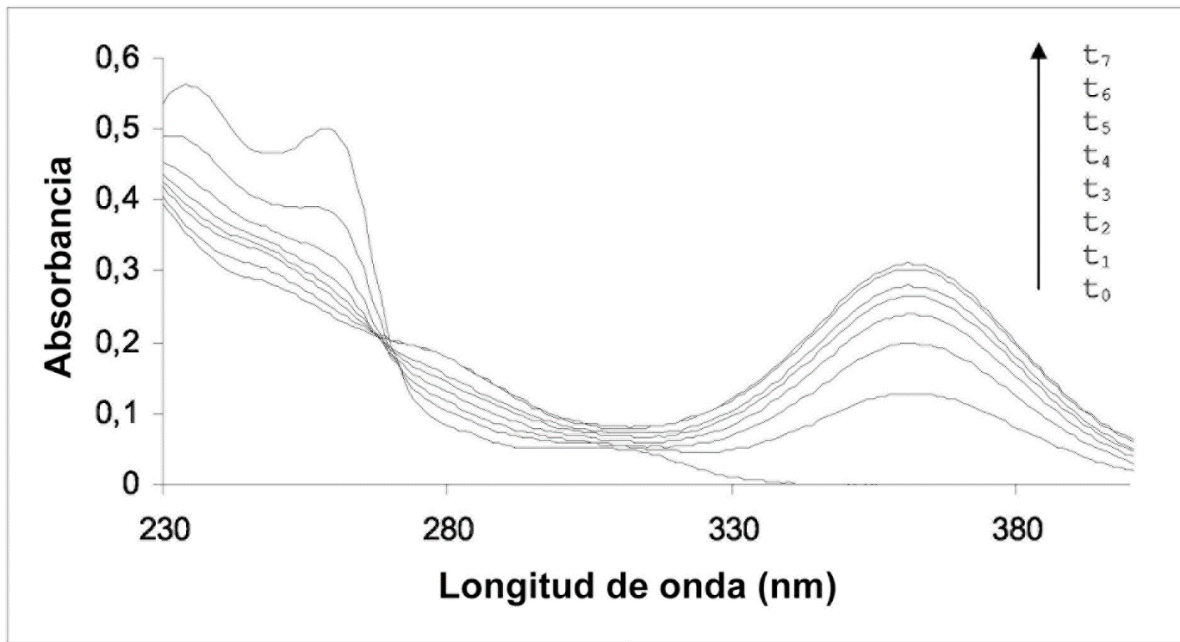
FIG. 3



Longitud de onda (nm)

t_0	0
t_1	1 min
t_2	2 min

**FIG. 4**

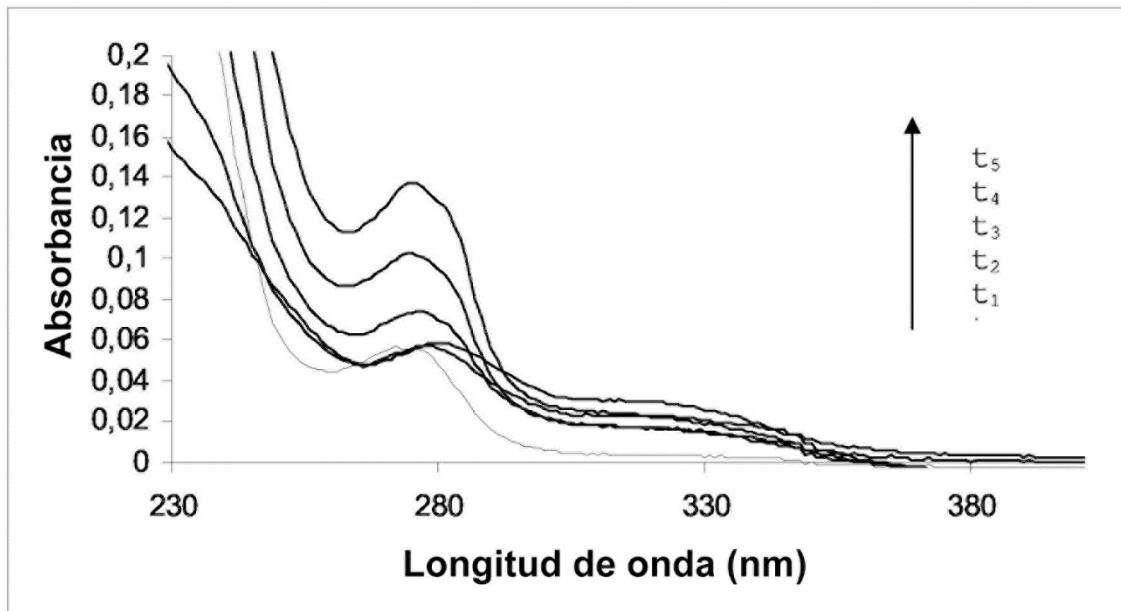


Longitud de onda (nm)

t_0	0
t_1	1 min
t_2	2 min
t_3	3 min
t_4	4 min
t_5	5 min
t_6	10 min
t_7	20 min



FIG. 5



Longitud de onda (nm)

t ₀	0
t ₁	2 min
t ₂	4 min
t ₃	6 min
t ₄	9 min
t ₅	20 min



FIG. 6