



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 267 191**

51 Int. Cl.:
A61Q 17/04 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98935925 .2**
86 Fecha de presentación : **24.07.1998**
87 Número de publicación de la solicitud: **1021159**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2000**

54 Título: **Composiciones de filtro solar fotosensibles.**

30 Prioridad: **06.08.1997 US 907188**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73 Titular/es:
CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY
1200 East California Boulevard
Pasadena, California 91125, US

72 Inventor/es: **Rock, Ronald, S. y**
Stowell, Michael

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Composiciones de filtro solar fotosensibles.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición de filtro solar fotosensible y más particularmente, a composiciones para la protección de la piel y el pelo contra la luz solar que comprende un vehículo para la administración tópica y un agente orgánico de filtro solar capaz de experimentar una fotorreorganización eficaz que convierte a las moléculas del agente de filtro solar débilmente absorbentes en compuestos fuertemente absorbentes de la luz ultravioleta.

Antecedentes de la invención

La excesiva exposición a la luz solar produce un envejecimiento prematuro de la piel y en algunas circunstancias cáncer de piel. Un procedimiento para evitar tal daño a la piel es minimizar la exposición de la piel a la luz del sol. Una forma de prevención alternativa consiste en la amplia utilización de composiciones de filtro solar comercialmente disponibles.

Las composiciones de filtro solar están constituidas por múltiples formulaciones que comprenden las formuladas para producir un nivel específico de protección, basado en un nivel predeterminado de exposición a la luz solar. El inconveniente de dichas formulaciones consiste en que el usuario se puede sobreexponer si se subestima el nivel de exposición.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una composición para la protección contra la radiación ultravioleta, típicamente en forma de luz solar, que comprende un elemento fotosensible que ajusta el nivel de protección según la exposición a la radiación recibida por el usuario.

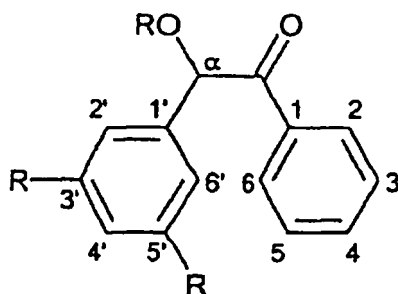
Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar composiciones de filtro solar que comprenden moléculas orgánicas que sufren una fotorreacción eficaz, que convierte las moléculas de un compuesto débilmente absorbente en las de un compuesto fuertemente absorbentes.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento para obtener protección contra la luz UV-A/B/C mediante la utilización de composiciones cosméticas que comprenden derivados de las benzoínas que sufren fotólisis cuando son expuestas a la luz UV-A/B/C y generan benzofuranos de elevado coeficiente de extinción en la región del UV-A/B/C del espectro electromagnético.

Sumario de la invención

En la presente memoria se describe una nueva utilización de los compuestos fotosensibles como ingredientes de una composición de filtro solar fotosensible. En particular, en la presente memoria se describen composiciones para la protección de la piel o el pelo contra la radiación ultravioleta que comprenden un vehículo de administración tópica y un agente orgánico de filtro solar que sufre una fotorreacción eficaz que convierte dicho agente de ser un compuesto débilmente absorbente de la radiación ultravioleta en ser un compuesto fuertemente absorbente de la radiación ultravioleta.

Tal como se demuestra en la presente memoria, un ejemplo de dicho tipo de molécula es el acetil éster de 3',5'-dimetoxibenzoína.



Fórmula I. Estructura genérica y el esquema de numeración del 3',5'-benzoína éster bisustituido, en la que "R" y "RO" se dan a conocer en la presente memoria.

Específicamente, la presente invención se refiere a una composición para bloquear de modo variable la radiación que comprende: (A) un primer agente de filtro solar capaz de sufrir una reorganización fotoquímica intramolecular para formar un segundo agente de filtro solar, en la que el segundo agente de filtro solar puede absorber más radiación ultravioleta por molécula que el primer agente de filtro solar; y (B) un vehículo destinado a la administración tópica.

Además, la presente invención se refiere a un procedimiento cosmético de protección de la piel o el pelo contra la radiación ultravioleta que comprende aplicar a la superficie de la piel o el pelo una cantidad efectiva de una composición según la presente invención.

5 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1, describe la síntesis de los compuestos ejemplificativos utilizados según la presente invención.

La Figura 2, es un espectro ultravioleta que muestra la fotólisis en estado estable de 3',5'-dimetoxibenzoína etilcarbonato entre 0 y 150 segundos. Se irradió una disolución 53,3 μ M del derivado de benzoína en acetonitrilo con una lámpara de vapor de Hg Oriel 66011 utilizando filtros UG11 y WG320.

La Figura 3, es un espectro ultravioleta que muestra el estado estable de fotólisis de ($\pm$)-O-acetil-3'-carbamilmetoxibenzoína. Se irradió una disolución 54,8 μ M de ($\pm$)-O-acetil-3'-carbamilmetoxibenzoína (1:1) en metanol/Tris-HCl (0,05 M, pH 7,4) con una lámpara de vapor de Hg Oriel 66011 utilizando filtros UG11 y WG320.

Descripción detallada de la invención

En la presente memoria se describen composiciones de protección solar y procedimientos cosméticos para la utilización de las composiciones de protección solar que comprenden un agente de protección solar fotosensible y un vehículo destinado a la administración tópica del agente de protección solar.

Tal como se conoce en la materia, las composiciones de filtro solar contienen típicamente agentes de filtro solar, que individual o colectivamente absorben las longitudes de onda de luz en una parte amplia de la región ultravioleta del espectro electromagnético. Más específicamente, las composiciones de protección solar conocidas anteriormente contienen uno o más componentes que absorben en el ultravioleta que actúan como filtros de la radiación electromagnética cubriendo partes UV-A (320 a 400 nm) y UV-B (290 a 320 nm) o la totalidad de los segmentos del espectro ultravioleta.

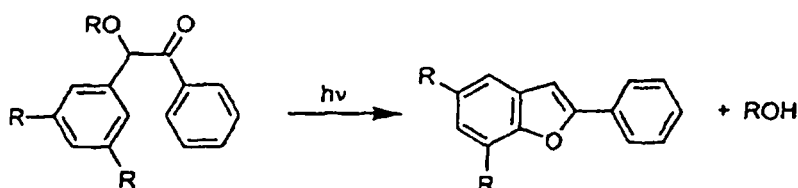
Se ha utilizado una gran variedad de los compuestos conocidos, solos o en combinaciones, que absorben en el ultravioleta, en diversas composiciones de filtro solares. Se ha encontrado que tales composiciones proporcionan diversos factores de filtro solar (SPFs) cuando se valoraron en sujetos humanos utilizando ensayos estándar de simulación solar. Los agentes de filtro solar actúan bloqueando, mediante absorción, el paso de la radiación eritematogénica, evitando de tal modo su penetración en la piel.

En la presente memoria se describe una nueva utilización de compuestos fotosensibles como nuevos agentes de filtro solar. Los agentes fotosensibles de filtro solar preferidos son débilmente absorbentes del ultravioleta y son capaces de sufrir una fotorreorganización intramolecular para formar compuestos fuertemente absorbentes del ultravioleta. Tales compuestos fotolábiles se pueden utilizar en composiciones de filtro solar para proporcionar por lo menos un elemento cuya protección de filtrado solar incrementa con la cantidad de luz presente. Los agentes de filtro solar se pueden utilizar solos o en combinación con agentes de filtro solar conocidos.

En la actualidad se dispone de muchos compuestos fotolábiles. En la materia se conocen y se han descrito compuestos con propiedades fotolíticas, que incluyen ésteres de benzoína de carboxilatos y fosfatos [Corrie, *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, 1:2409 (1992); Pirrung *et al.*, *J. Org. Chem.*, 59:3890 (1994)].

Una clase de las clases de compuestos fotolábiles son las benzoínas sustituidas de las que informaron inicialmente Sheehan *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 93:7222 (1971). Son de particular interés las alcóxibenzoínas sustituidas que poseen notables propiedades fotolábiles. Algunos de los ejemplos son los ésteres de 3',5'-dimetoxibenzoína (3',5'-DMB) que sufren una ciclización iniciada por luz y escisión tal como se describe en la Ecuación 1. Dicha reacción tiene una constante de velocidad valorada en más de 10^{10} sec⁻¹ y una eficiencia cuántica de 0,64, cuando RO- en el carbono α (Ecuación 1) es acetil-O-. La Figura 2 muestra los resultados de la fotólisis en estado estable para etilcarbonato de 3',5'-dimetoxibenzoína. La Figura 3, muestra los resultados de estado estable de fotólisis para O-acetil-3'-carbamilmetoxibenzoína. Las dos gráficas muestran un cambio dramático de los valores de ϵ_{max} entre 260 y 350 nm a medida que los compuestos sufren fotorreorganización entre las estructuras de benzoína y benzofurano.

Ecuación I



Otros agentes de filtro solar preferidos incluyen los que tienen un bajo coeficiente de extinción máximo ($\epsilon_{\max}$) en la región UV-A/B/C del espectro electromagnético, preferentemente entre 260 y 350 nm, antes de la fotólisis, y un $\epsilon_{\max}$ superior sobre el mismo ámbito después de la fotólisis. Preferentemente, tal transformación tiene lugar mediante una reorganización intramolecular fotoquímica.

El incremento en el $\epsilon_{\max}$ del agente de filtro solar después de la fotólisis es solamente una medida del incremento en la actividad como filtro solar. El $\epsilon_{\max}$ indica únicamente la amplitud de la banda de absorción. Bandas de absorción que tienen el mismo $\epsilon_{\max}$ pueden tener actividades diferentes dependiendo de que la banda de absorción sea estrecha o amplia. Una medida más precisa de la actividad de un agente de filtro solar implica el cálculo el área total ocupada por una banda de absorción. La determinación del área comprendida por una banda de absorción se puede lograr mediante múltiples procedimientos, que incluyen la utilización de un integrador incluido en el espectroscopio ultravioleta, o generando simplemente una gráfica del espectro y cortando y pesando las bandas. Los agentes de filtro solar preferidos tienen bandas de poca superficie en la región UV-A/B/C del espectro electromagnético, se encuentran preferentemente comprendidas entre 260 y 350 nm, antes de la fotólisis, y muestran un incremento en el área de la banda en el mismo ámbito después de la fotólisis.

En una forma de realización preferida, las composiciones comprenden un primer agente de filtro solar que sufre una eficiente, reorganización intramolecular, iniciada mediante la irradiación ultravioleta, comprendida preferentemente entre aproximadamente 250 y 400 nm, para formar un segundo agente de filtro solar que absorbe más radiación ultravioleta, preferentemente entre aproximadamente 250 y 400 nm, más preferentemente entre aproximadamente 260 y 350 nm. Dicho primer agente de filtro solar tiene preferentemente el $\epsilon_{\max}$ comprendido entre aproximadamente 250 y 400 nm antes de la fotólisis y comparativamente un $\epsilon_{\max}$ más fuerte comprendido entre 250 y 400 nm después de la fotólisis. Las composiciones pueden comprender además agentes de filtro solar tradicionales tales como agentes de filtro solar auxiliares para óptimas propiedades de la composición de filtro solar. En una forma de realización preferida, las fotorreorganización se ajustan mediante la inclusión de aditivos que compiten por la luz.

Ciertos compuestos fotolábiles, tales como los derivados de las benzoínas, son capaces de sufrir fotorreorganizaciones intramoleculares formando nuevos compuestos que absorben más radiación en las regiones del UV-A, -B o -C. La velocidad a la que tiene lugar la fotorreorganizaciones dichos compuestos se puede controlar mediante los grupos sustituyentes R del compuesto. Además, la gama de longitudes de onda en las que absorbe el producto reestructurado de elevada absorción oscilan según el tipo y posición de los sustituyentes en el compuesto. Ello permite el diseño de tales compuestos para filtrar la luz de amplias regiones de longitudes de onda, tanto individualmente como en combinación con otros agentes de filtro solar descritos según la presente invención o agentes de filtro solar descritos en la materia anteriormente.

Las composiciones de filtro solar preferidas comprenden agentes de filtro solar fotosensibles y un vehículo para la administración tópica que ayuda en la aplicación de las cantidades adecuadas del agente de filtro solar a la piel. Para la aplicación tópica, las composiciones de filtro solar son preferentemente no tóxicas y no irritantes del tejido epitelial.

Las composiciones de filtro solar preferidas pueden estar en forma de cremas, geles, lociones, aceites u otras soluciones que comprenden como agentes activos los compuestos de prefotólisis (Fórmula 3) o una combinación de compuestos de prefotólisis (Fórmula 3) y compuestos de postfotólisis (Fórmula 4). Las composiciones se formulan preferentemente utilizando disoluciones homogéneas, tales como disolventes anhidros, o mezclas heterogéneas, tales como emulsiones. Los vehículos tópicos son conocidos en la materia. Véanse las patentes US nº 4.522.807 y nº 4.822.600.

Los agentes tópicos adecuados son, pero sin ser limiantes, agua, monoalcoholes inferiores así como sus mezclas o disoluciones alcohólicas acuosas o disoluciones alcohol/aceite, los alcoholes preferidos se seleccionan de entre el grupo constituido por etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerol y sorbitol, siendo las mezclas alcohólicas acuosas mezclas de agua y alcohol etílico.

Además del elemento del vehículo que ayuda en la distribución del agente de filtro solar fotosensible sobre la piel, algunas formas de realización pueden incluir aditivos que mejoran las propiedades cosméticas de la composición de filtro solar. Entre algunos de los ingredientes cosméticos que se pueden utilizar se encuentran incluidos: espesantes, ablandantes, agentes "supergrasos", agentes impermeabilizantes, emolientes, agentes mojantes y agentes surfactantes, así como también preservantes, agentes antiespumantes, fragancias o cualquier otro ingrediente compatible generalmente utilizado en la cosmética.

Los agentes formadores de película y resinas cosméticas siguientes son asimismo de utilidad en la puesta en práctica de la presente invención, a saber: polivinil pirrolidona; copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo en los que la proporción de monómero se encuentra comprendida entre 70:30 y 30:70; copolímeros de vinil acetona/ácido carboxílico insaturado tales como un copolímero que contiene 90% de acetato de vinilo y 10% de ácido crotónico, termopolímeros de metil metacrilato/estearil metacrilato/dimetil aminoetil metacrilato, totalmente cuaternarizados con dimetil sulfato, estando los monómeros utilizados particularmente en las proporciones 20:23:57 y un terpolímero de acetato de acetato de vinilo/estearato de alilo/ácido aliloxiacético, especialmente en las proporciones 80:15:5, copolímeros de anhídrido maleico/éter metil vinílico tales como los referidos comercialmente como "Gantrex AN" así como también los ésteres etílicos, silopropílicos y butílicos de tales compolímeros y los compolímeros de anhídrido maleico/butil vinil éter.

Además de los vehículos para la administración tópica, las composiciones de filtro solar fotosensible pueden comprender agentes individuales de filtro solar fotosensibles, combinaciones de dos o más agentes de filtro solar fotosensibles descritos según la presente invención o combinaciones de uno o más agentes de filtro solar fotosensibles con uno o más de los agentes de filtro solar conocidos. Óptimamente, si se utiliza una mezcla de agentes de filtro solar, la mezcla cubrirá una banda amplia del espectro ultravioleta.

Los agentes de filtro solar fotosensibles utilizados en las composiciones de la presente invención se pueden combinar con uno o más de los agentes de filtro solar no fotosensibles conocidos. Los compuestos conocidos preferidos que absorben en el ultravioleta comprenden: oxibenzona (2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona); dioxibenzona (2,2'-di-hidroxi-4-metoxibenzofenona); ácido aminobenzoico; cinoxato (2-etoxietil-p-metoxicinamato); dietanolamina p-metoxicinamato; digalloil trioleato; etil 4-bis(hidroxipropil)aminobenzoato; 2-etilhexil 2-ciano-3,3'-difetilacrilato; 2-etilhexil p-metoxicinamato; 2-etilhexil salicilato; gliceril aminobenzoato, homosalato (3,3,5-trimetilciclohexil salicilato); salicilato de trietanolamina; ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico; sulisobenzona (ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico); Padimate A (amil p-dimetilaminobenzoato); Padimate Q (octil p-dimetilamino-benzoato); 4-*t*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano; la combinación de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona con dihidroxiacetona y metil antranilato.

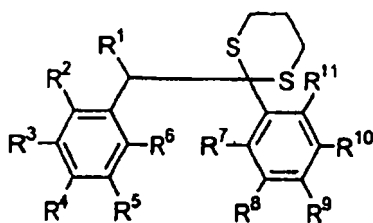
Los agentes de filtro solares no fotorreorganizables para el ultravioleta-A (320 a 400 nm) incluyen pentil y 2-hidroximetil ésteres del ácido p-dimetilaminobenzoico; doxibenzona; 2-etilhexil p-metoxicinamato; etil 4-bis(hidroxipropil)-aminobenzoato; 3,3,5-trimetilciclohexil salicilato; 2-etilhexil 4-ciano-3,3'-difetilacrilato; 2-etilhexil salicilato; 4-*t*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y mezclas de los mismos. Los agentes de filtro solares no fotorreorganizables se encuentran presentes en cantidades comprendidas entre 1,0% y 20,0%, preferentemente entre 4,0% y 15% en peso de la composición total.

Los agentes que se acostumbran a utilizar como absorbentes del UV-B incluyen 2-etilhexil p-metoxicinamato; isoamil p-metoxicinamato; p-metilbencilideno-D, L-alcanfor o su sulfonato sódico, 2-fenilbencimidazol-5-sulfonato sódico, 3,4-dimetilfenilglioxilato sódico, fenilbenzofenona, isooctil 4-fenilbenzofenona-2'-carboxilato, p-metoxicinamato, 2-fenil-5-metilbenzoxazol, octil p-dimetilaminobenzoato y otros ésteres de p-dimetilaminobenzoato.

Preferentemente, los agentes de filtro solares utilizados en las composiciones de la presente invención, tales como los derivados de las benzoínas de Fórmula general 3, se deben almacenar en un recipiente oscuro para evitar la fotorreorganización prematura. Más preferentemente, las composiciones de filtro solar que contienen derivados de benzoína se deben guardar en la oscuridad, preferentemente en recipientes opacos, que limitan significativamente la exposición de las composiciones a la luz.

Tal como se indicó anteriormente, los compuestos de benzoína son sensibles a la luz. Por consiguiente, ayuda disponer de una forma estable del compuesto destinado al almacenamiento. Los compuestos de benzoína se protegen preferentemente de la luz mediante su almacenamiento en forma de derivados de "ditiano" (Fórmula 2). El grupo protector de ditiano se puede eliminar mediante el contacto con perclorato de mercurio. La eliminación del grupo protector de ditiano proporciona el compuesto de benzoína (fórmula 3). El compuesto de benzoína se convierte en el compuesto de benzofurano (Fórmula 4) mediante exposición a la luz.

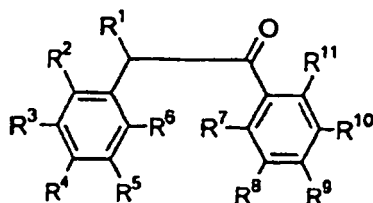
Los compuestos de adición de ditiano genéricos descritos por la Fórmula 2, más adelante, representan compuestos intermedios importantes no fotolábiles.



Fórmula 2. Estructura genérica de compuestos de benzoína protegidos por ditiano.

En una forma de realización, R^1 es hidroxilo, carbonato, carboxilo, éster sustituido ($-\text{OC}(\text{O})\text{R}$), sal amínica $-\text{N}(\text{R})_3^+$, haluro, grupo que contiene fósforo, grupo que contiene azufre, un marcador fluorescente o una biomolécula. R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son cada uno de ellos hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido. Por lo menos uno de entre R^2 o R^6 es hidrógeno. Por lo menos uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es alcoxi o alcoxi sustituido.

En una forma de realización, el primer agente de filtro solar utilizado en las composiciones de la presente invención es un compuesto fotolábil de benzoína, tal como se describe de modo genérico con la Fórmula 3:

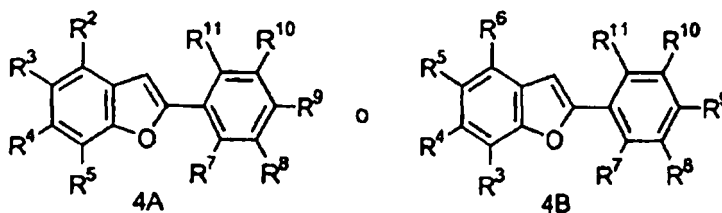


Fórmula 3. Estructura genérica de los derivados de benzoína sustituida

En esta forma de realización, R¹ es hidroxilo, carbonato, carboxilo, éster sustituido (-OC(O)R), una sal de amina (-N(R)₃⁺), haluro, un grupo que contiene fósforo, un grupo que contiene azufre, un marcador fluorescente o una biomolécula; R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno de ellos hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido. Por lo menos uno de entre R² y R⁶ es hidrógeno. Por lo menos uno de entre R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es alcoxi o alcoxi sustituido.

El compuesto genérico descrito por la Fórmula 3 generalmente se produce mediante la eliminación del aducto de ditiano para formar la cetona. Ello se logra tal como se conoce en la materia, utilizando perclorato mercuríco o bis(trifluoroacetoxi)-yodobenceno; véase por ejemplo Greene *et al.*, *Protective groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, 1991, pp. 203-205 que se incorpora como referencia a la presente memoria. Asimismo, el compuesto de adición de ditiano sirve como grupo protector de la benzoína fotolábil, durante las subsiguientes manipulaciones o hasta que se desee la fotólisis. En el momento adecuado, el compuesto de adición de ditiano se elimina y se inicia la fotólisis según se necesite.

En otra forma de realización, el segundo agente de filtro solar es un compuesto de benzofurano fotorreorganizado, tal como describe en general en la Fórmula 4:



Fórmula 4. Estructura genérica de los compuestos de benzofurano

Los compuestos isómeros 4A y 4B de la Fórmula 4 difieren solamente en que la formación del anillo de furano tiene lugar en las posiciones R⁶ y R², respectivamente. En el caso de que en el precursor de benzoína, R² es hidrógeno y R⁶ no es hidrógeno se formará 4B. En el caso de que en el precursor de benzoína, R⁶ es hidrógeno y R² no es hidrógeno, se formará 4A. En el caso de que en el precursor de benzoína, tanto R² como R⁶ sean hidrógeno, se formará una mezcla de 4A y 4B. En este último caso, 4A y 4B son compuestos idénticos a menos que R³ y R⁵ en el precursor de benzoína sean diferentes (ver la Figura 1, compuestos 8 y 9).

En la presente forma de realización R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno de ellos hidrógeno, alquilo, arilo, alocoxi o alcoxi sustituido. Por lo menos uno de entre R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es alcoxi o alcoxi sustituido.

Los productos de furano (Fórmula 4) se forman a partir de las benzoínas sustituidas después de la exposición a la luz. La Fórmula 1 describe el furano formado mediante el ataque en las posiciones R² (4B) o R⁶ (4A), una de las cuales es necesariamente hidrógeno.

Las siguientes definiciones de grupos funcionales describen todavía más las formas de realización preferidas de las estructuras descritas en la presente memoria.

Mediante “carbonato” en la presente memoria se hace referencia al grupo -OC(O)OH o -OC(O)OR¹². R¹² puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, amina, alquilamina secundaria, alquilamina terciaria, alcoxi, una biomolécula o un marcador fluorescente.

Mediante “éster sustituido” en la presente memoria se hace referencia al grupo -OC(O)R¹², en la que R¹² puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, amina, alquilamina secundaria, alquilamina terciaria, alcoxi, una biomolécula o un marcador fluorescente. Por consiguiente, R¹ puede ser un carbamato de fórmula -OC(O)NR'R'', en la que R' y R'' pueden ser el

mismo o diferentes e incluyen hidrógeno, alquilo y arilo. Cuando R^1 es un éster sustituido y R^{12} es un grupo amina, se prefieren aminas secundarias.

“Alquilo” o “grupo alquilo” o equivalentes gramaticales en la presente memoria significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, siendo preferidos los grupos alquilo de cadena lineal. Si es ramificada, puede estar ramificada en una o más posiciones y a menos que se especifique, en cualquier posición. Incluida también en la definición de grupo alquilo se encuentran los grupos cicloalquílicos tales como los anillos C5 y C6. En algunos casos, los dos grupos R pueden ser parte de la misma estructura de anillo, es decir, pueden estar unidos para formar una estructura cíclica, incluyendo estructuras heterocíclicas. Por ejemplo, tal como se describe en Pillai, Síntesis, enero 1980, pp. 1-26, R^3 y R^4 y/o R^9 y R^{10} pueden estar unidos para formar un anillo de cinco miembros de dióxido de metileno; además, R^2 y R^3 , y/o R^7 y R^8 , pueden estar unidos de forma semejante. En algunos casos, los grupos R pueden formar un grupo arilo; por ejemplo, tal como se describe en la patente US n° 4.469.774, R^9 y R^{10} pueden formar un grupo bencilo, de tal modo que se forme un grupo naftilo.

El grupo alquilo puede tener un tamaño comprendido entre 1 y 100 átomos de carbono (C1-C100), con una forma de realización preferida que utiliza entre aproximadamente 1 y 20 átomos de carbono (C1-C20), siendo aproximadamente C1 a C8 la más preferida. Sin embargo, en algunas formas de realización, el grupo alquilo puede ser mayor, en particular si es un alquilo de cadena lineal. Los compuestos particularmente preferidos tienen grupos metilo en las posiciones R^2 a R^{11} .

“Arilo” o “grupo arilo” en la presente memoria significa anillos aromáticos que incluyen fenilo, bencilo y naftilo, así como anillos aromáticos heterocíclicos tales como piridina, furano, tiofeno, pirrol, indol y purina y otros anillos heterocíclicos aromáticos que contienen carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo.

Los grupos alquilo y arilo se pueden sustituir, por ejemplo, un grupo fenilo puede ser un grupo fenilo sustituido. Los grupos sustituyentes adecuados incluyen, pero sin quedar limitado a éstos, grupos alquilo, grupos arilo, halógenos tales como cloro, bromo y flúor, aminas, ácidos carboxílicos y grupos nitro.

El término “amina” en la presente memoria significa un grupo $-NR^{13}R^{14}$. En la presente forma de realización, R^{13} y R^{14} pueden ser el mismo o diferentes y pueden ser hidrógeno, alquilo o arilo. Un grupo $-NR^{13}R^{14}$ preferido es $-NH_2$. Una segunda amina es $-NR^{13}R^{14}$ en la que uno cualquiera de R^{13} o R^{14} , pero no los dos, es hidrógeno. Una amina terciaria es $-NR^{13}R^{14}$ en la que ninguno de entre R^{13} o R^{14} es hidrógeno.

En la presente memoria “hidroxilo” se refiere a un grupo -OH.

En la presente memoria “alcoxi” se refiere a un grupo $-OR^{15}$, en el que R^{15} es un grupo alquilo tal como se definió anteriormente. Incluida en esta definición de alcoxi se encuentra el grupo metoxi ($-OCH_3$).

En la presente memoria el término “alcoxi sustituido” se refiere al grupo $-OXC(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, en el que X o no se encuentra presente o (es decir, metoxi sustituido) o es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada. En una forma de realización preferida, X es un grupo alquilo de cadena lineal, tal que el grupo alcoxi sustituido es de fórmula $-O(CH_2)_n(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, en la que n es 0 (metoxi sustituido, que es el preferido) o superior, comprendido preferentemente entre 0 y 100, siendo entre 0 y 20 especialmente preferido. R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan de entre el grupo constituido por hidrógeno, amino, carboxilo, grupos que contienen fósforo, grupos que contienen azufre, grupos protectores tales como grupos sililo y otros conocidos en la materia, biomoléculas o marcadores fluorescentes. En una forma de realización preferida, R^{16} y R^{17} son hidrógeno, tal que solo existe un grupo sustituyente.

En la presente memoria la expresión “grupo que contiene fósforo” se refiere a un grupo funcional que contiene por lo menos un átomo de fósforo. En una forma de realización preferida, el grupo que contiene fósforo es química o funcionalmente activo, de tal modo que se pueden añadir otros grupos al compuesto utilizando el fosfato. En una forma de realización preferida, el grupo que contiene fósforo es un grupo fosfato ($-OP(O)(OH)_2$), un grupo pirofosfato o un grupo fosfato sustituido de fórmula $-OP(O)(OR^{19})(OR^{20})$. En la presente forma de realización, R^{19} y R^{20} incluyen, sin limitarse a, hidrógeno, alquilo o arilo. En una forma de realización preferida, uno de entre R^{19} y R^{20} es hidrógeno. También incluidas en la definición de grupo que contiene fósforo se encuentran las fosfinas ($-RPR^{19}R^{20}$) y los fosfonatos ($-R-P(O)(OR^{19})(OR^{20})$).

En la presente memoria la expresión “grupo que contiene azufre” significa un grupo funcional que contiene por lo menos un átomo de azufre. En lo que se refiere a sulfatos el grupo que contiene azufre es preferentemente activo químicamente o funcionalmente, de tal manera que se pueden unir otros grupos tales como biomoléculas utilizando el átomo de azufre. Por consiguiente los tioles ($-RSH$), sulfuros ($-RSR^{19}$), sulfóxidos ($-RS(O)OR^{19}$), sulfonas ($-RS(O)_2R^{19}$), sulfatos ($-ROS(O)_2OR^{19}$) y ácidos sulfónicos ($-RS(O)_2OH$) se encuentran incluidos en la definición de grupos que contienen azufre.

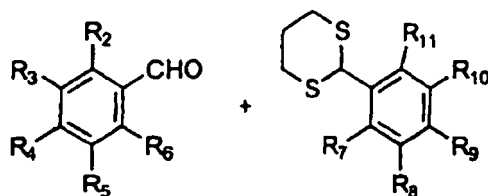
En la presente memoria “haluro” se refiere a un átomo de haluro. Los haluros preferidos incluyen cloro, flúor, bromo y yodo, siendo cloro y flúor particularmente preferidos y siendo cloro el más preferido.

Tal como se mostró anteriormente, los compuestos de Fórmula 2, 3 y 4 pueden tener muchas estructuras posibles dependiendo de las funcionalidades de los sustituyentes utilizados. Los grupos R preferidos para las Fórmulas

2, 3 y 4 son los siguientes. R¹ puede ser hidroxilo, carbonato, éster sustituido (-OC(O)R), carboxilo, sal de amina (-NR₃⁺), haluro, grupo que contiene fósforo, grupo que contiene azufre, marcador fluorescente o una biomolécula. Preferentemente, R¹ es carbonato, carboxilo, fosfato, sulfato, sal de amina (-NR₃⁺) y haluro. Más preferentemente, R¹ es -OC(O)OEt. R² puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido. Preferentemente R² es hidrógeno. R³ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido. Preferentemente, R³ es alcoxi, alcoxi sustituido o si R⁵ es alcoxi o alcoxi sustituido-hidrógeno. Más preferentemente R³ es -OMe. R⁴ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi, o alcoxi sustituido. Preferentemente, R⁴ es hidrógeno. R⁵ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi, o alcoxi sustituido. Preferentemente, R⁵ es alcoxi o alcoxi sustituido. Más preferentemente R⁵ es -OMe. R⁶ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido. Preferentemente, R⁶ es hidrógeno. R⁷ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido. Preferentemente R⁷ es hidrógeno. R⁸ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido. Preferentemente R⁸ es hidrógeno. R⁹ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido. Preferentemente, R⁹ es hidrógeno. R¹⁰ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi, o alcoxi sustituido. Preferentemente R¹⁰ es hidrógeno. R¹¹ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido. Preferentemente, R¹¹ es hidrógeno.

Los compuestos de Fórmula 2 y 3 tienen por lo menos un hidrógeno como R² o R⁶. Esto es necesario debido al mecanismo de fotólisis descrito en la Ecuación 1, en la que el anillo de furano se forma mediante el ataque en la posición R² o en la posición R⁶. En consecuencia, por lo menos R² o R⁶ deben ser hidrógeno; es decir, o R² o R⁶ no deben contener un grupo sustituyente. En una forma de realización preferida, tanto R² como R⁶ en las Fórmulas 2 y 3 son hidrógeno.

Los compuestos de adición de ditiano-benzoína de Fórmula 2 y los compuestos de benzoínas sustituida de Fórmula 3 se sintetizan generalmente utilizando el esquema descrito en la Figura 1. Generalmente, la síntesis comprende poner en contacto los reactivos descritos más adelante en la Fórmula 5 (para la formación de los compuestos de Fórmula 2):



Fórmula 5. Materias primas para la formación de benzoínas fotosensibles.

Ello se realiza en condiciones que permiten la formación de productos de adición de ditiano-benzoína descritos en la presente memoria.

Generalmente, el grupo hidroxilo del hidroxibenzaldehído se protege, utilizando un grupo protector conocido tal como un grupo *ter*-butildimetilsiloxi. Se añade un aducto de ditiano, utilizando la adición de ditiano de Corey-Seebach, para formar un compuesto de ditiano-benzoína (Figura 1, Compuesto 2). El grupo protector hidroxilo se elimina, y se añade un grupo químicamente activo. Por ejemplo, se puede añadir un alcoxi sustituido. El alcoxi sustituido se puede modificar para que incluya un grupo químicamente reactivo tal como un grupo carboxi (Figura 1, Compuesto 4), o un carbamato (Figura 1, Compuesto 5) en una de las posiciones R² a R⁶. De modo semejante se puede añadir al anillo bencílico un grupo amino, un grupo que contiene fósforo, un grupo que contiene azufre, un carbonilo sustituido, una biomolécula, un marcador u otros, tal como se conoce en la materia.

Cuando se debe añadir una biomolécula al anillo bencílico o benzoílico, o a la posición R¹, se puede realizar de múltiples modos dependiendo de la biomolécula. Generalmente, cuando se debe añadir una biomolécula al compuesto nuclear, se debe hacer en dos etapas. En primer lugar, el compuesto nuclear está formado conteniendo dos grupos químicamente activos; uno en la posición R¹ y otro en uno de los grupos R restantes. Por ejemplo, el compuesto nuclear está compuesto, por ejemplo, de grupos amina, grupos carboxi, grupos fosfato, grupos sulfidrilos. A continuación, se genera la biomolécula o marcador, que también contiene un grupo funcional que se puede utilizar en la unión. En algunos casos, se protegen otros grupos reactivos de la biomolécula o marcador para evitar que reaccionen con el grupo funcional del compuesto nuclear. Por ejemplo, puede ser necesario proteger las cadenas laterales de los aminoácidos que contienen grupos amino, tales como la arginina, para evitar que dichas cadenas laterales reaccionen, aunque en algunas formas de realización la unión se realiza mediante un grupo funcional de una cadena lateral de aminoácido. Los grupos protectores y los procedimientos son bien conocidos en la materia. Una vez se genera el compuesto nuclear y la biomolécula o marcador, se pueden unir haciéndolos reaccionar con los grupos funcionales.

Ejemplos

General: Se calentó a reflujo THF sobre sodio y benzofenona y se destiló antes de su utilización. Se disolvió 3-hidroxibenzaldehído (Fluka) en dietiléter, se filtró a través de un relleno de alúmina neutra y se evaporó. Las demás materias primas fueron de Aldrich y se utilizaron sin más purificación. La disolución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF se secó sobre un filtro molecular de 3 Å. Los espectros IR se adquirieron de una película delgada de la muestra sobre un sustrato de polietileno.

Ejemplo 1

Síntesis de 3-(ter-butildimetilsililoxi)benzaldehído (Figura 1, Compuesto 1)

Se protegió el hidroxilo del 3-hidroxibenzaldehído en forma del éter TBDMS, para evitar los problemas de solubilidad del dianión. A una disolución de 3-hidroxibenzaldehído (12,21 g, 100 mmol) en 600 ml de THF se añadió cloruro *tert*-butildimetilsililo (TBDMSCl, 18,84 g, 125 mmol). Se enfrió la disolución a 0°C y se añadió gota a gota trietilamina (12,65 g, 17,4 ml, 125 mmol). Se llevó la disolución a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se filtró la mezcla y se eliminó el THF a presión reducida. El aceite se disolvió repetidamente en alícuotas de 200 ml de THF y se evaporó hasta que no precipitó más clorhidrato de trietilamina. A continuación se disolvió el aceite en 150 ml de dietiléter, se filtró a través de un relleno de alúmina neutra y carbón activado para eliminar la sal y el color amarillo y se evaporó. El aceite móvil, incoloro se secó al vacío durante la noche. Rendimiento: 21,43 g (91%).

IR: 1703, 1583, 1482, 1278, 1145, 840 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ 9,927 (s, 1H), 7,447 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,379-7,335 (m, 2H), 7,096-7,074 (m, 1H), 0,994 (s, 9H), 0,215 (s, 6H). ¹³C RMN (CDCl₃, TMS) δ 191,60, 156,34, 138,03, 130,03, 126,34, 123,46, 119,70, 25,59, 18,12, -4,52. Anal. Calc. para C₁₃H₂₀O₂Si: C, 66,05; H, 8,53. Encontrado: C, 66,13; H, 8,53.

Ejemplo 2

Síntesis de (+)-1-hidroxi-1-(3-ter-butildimetilsililoxifenil)-2-fenil-2-(1,3-ditiano-2-il)-etano (Figura 1, Compuesto 2)

Se preparó una disolución de 2-fenil-1,3-ditiano (15,71 g, 80 mmol) en 125 ml de THF. Se trató la disolución a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno con 40 ml de *n*-butilitio (2,0 M en ciclohexano, 80 mmol). Una vez transcurridos 30 minutos, se añadió 3-(*tert*-butil-dimetilsililoxi)benzaldehído (18,91 g, 80 mmol). La disolución se agitó durante 1 hora a 0°C, a continuación se vertió en 100 ml de 1N HCl y se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml). La fase orgánica se limpió con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró a través de carbón activado y gel de sílice y se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se cristalizó a partir de etanol/agua para formar un polvo blanco. Rendimiento: 28,98 g (84%). Mp 75 - 76°C.

IR: 3449 (br), 1601, 1484, 1275, 1152, 834 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ 7,70 (d, *J* = 7,50 Hz, 2H), 7,308 - 7,235 (m, 3H), 6,937 (t, *J* = 7,79 Hz, 1H), 6,682 - 6,660 (m, 1H), 6,427 - 6,404 (m, 2H), 4,926 (d, *J* = 3,73 Hz, 1H), 2,936 (d, *J* = 3,76 Hz, 1H), 2,739 - 2,610 (m, 4H), 1,942 - 1,879 (m, 2H), 0,935 (s, 9H), 0,111 (s, 6H). ¹³C RMN (CDCl₃, TMS) δ 154,43, 138,89, 137,47, 130,42, 128,00, 127,69, 127,36, 121,23, 119,89, 119,54, 80,74, 66,36, 27,22, 26,93, 25,65, 24,69, 18,03, -4,40. Anal. Calc. C₂₃H₃₂O₂S₂Si: C, 63,84; H, 7,45. Encontrado: C, 63,83; H, 7,26.

Ejemplo 3

Síntesis de (+)-1-hidroxi-1-(3-carbometoximetoxifenil)-2-fenil-2-(1,3-ditiano-2-il)-etano (Figura 1, Compuesto 3)

Se alquiló convenientemente y selectivamente el hidroxilo fenólico mediante tratamiento con TBAF en presencia de metil bromoacetato, para producir el metil éster. Se preparó una disolución de (±)-1-hidroxi-1-(3-*tert*-butildimetilsililoxifenil)-2-fenil-2-(1,3-ditiano-2-il)-etano (28,12 g, 65 mmol) y metil bromoacetato (12,43 g, 81,25 mmol) en 150 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución se trató gota a gota con 1 M TBAF en THF (68,25 ml, 68,25 mmol). Se permitió que la disolución reaccionase durante la noche, a continuación se vertió sobre acetato de etilo (200 ml) y se limpió con agua (5 x 50 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó. El residuo se disolvió en 200 ml de éter dietílico, se filtró a través de una cantidad pequeña de alúmina neutra y carbón activado y se secó al vacío. El producto se cristalizó a partir de acetato de etilo/hexano, para lograr un polvo blanco. Rendimiento: 23,61 g (93%). Mp 122-122,5°C.

IR: 3471 (br), 1760, 1595, 1441, 1211, 714 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ 7,679 (dd, *J* = 8,16, 1,55 Hz, 2H), 7,265 - 7,325 (m, 3H), 7,045 (t, *J* = 7,92 Hz, 1H), 6,804 - 6,782 (m, 1H), 6,553 (d, *J* = 761 Hz, 1H), 6,302 (s, 1H), 4,960 (d, *J* = 3,51 Hz, 1H), 4,367 (s, 2H), 3,778 (s, 3H), 3,023 (d, *J* = 3,52 Hz), 2,757 - 2,620 (m, 4H), 1,951 - 1,891 (m, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, TMS) δ 169,17, 156,61, 138,88, 137,40, 130,46, 128,08, 127,98, 127,49, 121,76, 115,35, 113,68, 80,73, 66,32, 52,11, 27,30, 26,99, 24,74. Anal. Calc. para C₂₀H₂₂O₄S₂: C, 61,51; H, 5,68.

Encontrado: C, 61,34; H, 5,75.

Ejemplo 4

Síntesis de (+)-1-hidroxi-1-(3-carboximetoxifenil)-2-fenil-2-(1,3-ditiano-2-il)-etano (Figura 1, Compuesto 4)

Se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno una disolución de yoduro de litio anhidro (2,68 g, 20 mmol, Aldrich) en 25 ml de piridina anhidra y se llevó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con (±)-1-hidroxi-1-(3-carbometoximetoxifenil)-2-fenil-2-(1,3-ditiano-2-il)-etano (1,95 g, 5 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 6 horas, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente bajo una corriente de nitrógeno. La disolución se vertió en 1N HCl (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se extrajeron con 5% bicarbonato sódico (4 x 50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2 y se extrajo con acetato de

ES 2 267 191 T3

etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró a través de carbono activo, se evaporó y se trituró con hexanos para dar un sólido blanco. Rendimiento: 1,71 g (91%). Mp 99-101°C. IR: 3448 (br), 1735, 1595, 1462, 1232, 719 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , TMS) δ 7,656 (dd, $J = 8,00, 1,71$ Hz, 2H), 7,299 - 7,254 (m, 3H), 7,036 (t, $J = 7,98$ Hz, 1H), 6,794 - 6,773 (m, 1H), 6,573 (d, $J = 7,55$ Hz, 1H), 6,251 (s, 1H), 4,955 (s, 1H), 4,357 (s, 2H), 2,728 - 2,620 (m, 4H), 1,914 - 1,868 (m, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , TMS) δ 173,47, 156,32, 139,01, 137,40, 130,50, 128,12, 128,07, 127,56, 122,02, 115,43, 113,66, 80,56, 66,13, 64,73, 27,26, 26,96, 24,67. Anal. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2$; C, 60,62; H, 5,35. Encontrado: C, 60,36; H, 5,21.

Ejemplo 5

Síntesis de (+)-1-hidroxi-1-(3-carbamilmtoxifenil)-2-fenil-2-(1,3-ditiano-2-il)-etano (Figura 1, Compuesto 5)

Se preparó una disolución de ($\pm$)-1-hidroxi-1-(3-carboximetoxifenil)-2-fenil-2-(1,3-ditiano-2-il)-etano (391 mg, 1 mmol) en 50 ml de metanol con un ligero calentamiento. La disolución se enfrió a 0°C y se burbujeó a través de ella amonio gas durante 30 minutos. Se envolvió el frasco en una toalla, se taponó con seguridad y se permitió que alcanzase temperatura ambiente. Dos horas después se elimina el disolvente a presión reducida para dar un sólido blanco. Rendimiento: 348 mg (93%). Mp 140 - 141°C.

IR: 3460, 3346 (br), 1680, 1586, 1442, 1252, 1058, 714 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , TMS) δ 7,686 (dd, $J = 7,82, 1,70$ Hz, 2H), 7,336 - 7,291 (m, 3H), 7,088 (t, $J = 7,93$ Hz, 1H), 6,774 (dd, $J = 8,09, 2,55$ Hz, 1H), 6,626 (d, $J = 7,67$ Hz, 1H), 6,463 (s, br, 1H), 6,335 (s, 1H), 5,582 (s, br, 1H), 4,971 (d, $J = 3,16$ Hz, 1H), 4,245 (s, 2H), 3,092 (d, $J = 3,24$ Hz, 1H), 2,777 - 2,635 (m, 4H), 1,962 - 1,905 (m, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , TMS) δ 170,699, 156,059, 139,293, 137,529, 130,437, 128,245, 127,696, 122,261, 114,772, 114,270, 80,706, 67,077, 66,462, 27,342, 27,002, 24,729. Anal. Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}_2$; C, 60,77; H, 5,64; N, 3,73. Encontrado: C, 60,93; H, 5,79; N, 3,76.

Ejemplo 6

Síntesis de (+)-1-acetoxi-1-(3-carbamilmtoxifenil)-2-fenil-2-(1,3-ditiano-2-il)-etano (Figura 1, Compuesto 6)

A una disolución de ($\pm$)-1-hidroxi-1-(3-carbamilmtoxifenil)-2-fenil-2-(1,3-ditiano-2-il)-etano (192 mg, 0,5 mmol) en 10 ml de THF se le añadieron a DMAP (2 mg) de trietilamina (70 ml, 0,5 mmol) y anhídrido acético (94 ml, 1,0 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se extrajo en acetato de etilo (50 ml) y 5% bicarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se limpió con agua (3 x 50 ml), se secó con MgSO_4 y se evaporó dando un aceite incoloro. Rendimiento: 205 mg (98%).

IR: 3479, 3331 (br), 1747, 1694, 1589, 1443, 1224, 1033, 910, 718 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , TMS) δ 7,740 (dd, $J = 8,15, 1,55$ Hz, 2H), 7,348 - 7,281 (m, 3H), 7,111 (t, $J = 7,96$ Hz, 1H), 6,801 (dd, $J = 8,18, 2,53$ Hz, 1H), 6,686 (d, $J = 7,59$ Hz, 1H), 6,521 (s, 2H), 6,312 (s, 1H), 6,136 (s, 1H), 4,238 (s, 2H), 2,751-2,597 (m, 4H), 2,104 (s, 3H), 1,933 - 1,857 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , TMS) δ 171,080, 169,318, 156,012, 136,974, 130,771, 128,402, 128,045, 127,738, 122,586, 115,072, 114,635, 79,890, 66,982, 63,133, 27,270, 27,109, 24,568, 20,848. Anal. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}_2$; C, 60,41; H, 5,55; N, 3,35. Encontrado: C, 59,92; H, 5,76; N, 3,14.

Ejemplo 7

Síntesis de (+)-O-acetil-3'-carbamilmtoxibenzoína (Figura 1, Compuesto 7)

A una disolución de ($\pm$)-1-acetoxi-1-(3-carbamilmtoxifenil)-2-fenil-2-(1,3-ditiano-2-il)-etano (110 mg, 0,26 mmol) en 5 ml de 9:1 (volumen/volumen) acetonitrilo/agua se le añadió perclorato mercúrico (148 mg, 0,33 mmol). Se agitó la disolución durante 15 minutos, se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 mm PTFE (Gelman) en un disolución de 5% bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se secó, se evaporó a presión reducida para producir un aceite incoloro. Las muestras para análisis se evaporaron de etanol, se disolvieron en agua caliente y se liofilizaron. Rendimiento: 65 mg (76%).

IR: 3445, 1743, 1694, 1462, 1236, 1075, 720 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , TMS) δ 7,936 (d, $J = 7,82$ Hz, 2H), 7,529 (t, $J = 7,56$ Hz, 1H), 7,412 (t, $J = 7,57$ Hz, 2H), 7,319 (t, $J = 7,86$ Hz, 1H), 7,139 (d, $J = 7,51$ Hz, 1H), 7,051 (s, 1H), 6,884 (dd, $J = 8,21, 2,75$ Hz, 1H), 6,835 (s, 1H), 6,558 (s, 1H), 6,148 (s, 1H), 4,462 (s, 2H), 2,207 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , TMS) δ 193,577, 170,825, 170,348, 157,593, 135,473, 134,494, 133,637, 130,516, 128,768, 128,711, 122,371, 115,205, 115,140, 77,144, 67,115, 20,715. Anal. Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$; C, 62,59; H, 5,54; N, 4,05. Encontrado: C, 62,53; H, 5,12; N, 3,90.

Fotólisis en estado estable de (+)-O-acetil-3'-carbamilmtoxibenzoína

Se preparó una disolución 47,7 mM de ($\pm$)-O-acetil-3'-carbamilmtoxibenzoína en 1:1 metanol/Tris-HCl (0,05 M, pH 7,40) en una cubeta de cuarzo con 1 cm de longitud transversal. La muestra se irradió mediante una lámpara de vapor de Hg Oriel 66011 que funcionaba a 450 W, filtrada mediante un filtro UG11 de vidrio enfriado por agua Schott. Periódicamente se extrajeron muestras y se registró el espectro UV entre 210 y 400 nm utilizando un espectrómetro HP 8452. La fotólisis completa tuvo lugar durante una exposición de 90 segundos.

ES 2 267 191 T3

Para aislar los fotoproductos, se irradió una muestra de 25,6 mg de ($\pm$)-O-acetil-3'-carbamilmetoxibenzoína en 50 ml de metanol en lotes de 3 ml tal como se indicó anteriormente, hasta que no se produjeron más cambios en el espectro de absorción de la muestra. Se eliminó el metanol a presión reducida para producir 20,6 mg (99%) del fotoproducto. La composición de tal material fue 74% 2-fenil-5-carbamilmetoxibenzofurano, 24% 2-fenil-7-carbamilmetoxibenzofurano y 2% de otros materiales, tal como se determinó mediante GC/MS. Se obtuvieron muestras estándar mediante TLC preparativa (gel de sílice/dietiléter) de la muestra cruda de productos de fotólisis y se identificaron mediante ^1H RMN e IR.

Fotólisis transitoria de ($\pm$)-O-acetil-3'-carbamilmetoxibenzoína

Se preparó una mezcla de 9,54 mM ($\pm$)-O-acetil-3'-carbamilmetoxibenzoína en 1:1 metanol/Tris-HCl (0,05 M, pH 7,40) en una cubeta de cuarzo con una longitud transversal de 1 cm. La muestra se fotodegradó utilizando el tercer armónico a 355 nm de un láser DCR-12 Nd:YAG Q-switched Spectra Physics. Los pulsos típicos fueron de una duración comprendida entre 10 y 20 ns (FWHM) y de una energía por pulso de 1,5 mJ. La muestra se siguió con una lámpara de arco de xenon de 75-W filtrada con un filtro de vidrio UG11 Schott dispuesto entre la lámpara de arco y la cubeta. La sonda de luz que escapa de la cubeta fue entonces seleccionada por su longitud de onda mediante un doble monocromador SA 1690B ajustado a 310 nm y se detectó mediante un fotomultiplicador. La señal se amplificó mediante un amplificador Keithly 427 y fue digitalizada mediante una interfaz digitalizadora transitoria Tektronix R₇ 10 200 MHz para un microordenador. Las muestras se adquirieron con una frecuencia de repetición de 10 Hz de los pulsos de fotólisis y los rastreos representan un promedio de 20 pulsos.

La irradiación de ($\pm$)-O-acetil-3'-carbamilmetoxibenzoína produjo conversión limpia a fenilbenzofuranos (Figura 1, Compuestos 8 y 9).

El espectro de fotólisis en estado estable de ($\pm$)-O-acetil-3'-carbamilmetoxibenzoína muestra dos puntos isobésicos a lo largo del transcurso de la fotólisis (Figura 3).

Los dos fotoproductos isómeros, Compuestos 8 y 9, Figura 1, se produjeron con un rendimiento del 98% con una proporción 3:1 tal como se determinó mediante GC/MS y RMN de los fenilbenzofuranos aislados, junto con un equivalente de ácido acético.

Debido al gran cambio en la absorción a 310 nm ($\Delta\epsilon$ 35.000 M⁻¹, cm⁻¹), se realizaron estudios de absorción transitoria de la formación de benzofuranos.

Los estudios de apantallamiento de Sheehan *et al*, *supra*, mostraron que la fotólisis del acetato de 3',5'-dimetoxibenzoína es muy rápida, con una velocidad del orden de 10¹⁰ seg⁻¹. La fotólisis rápida parece que se ha preservado en ($\pm$)-O-acetil-3'-carbamilmetoxibenzoína. La fotólisis de ($\pm$)-O-acetil-3'-carbamilmetoxibenzoína con un láser de Nd:YAG de 355 nm de triple frecuencia produjo incrementos rápidos de la absorción a 310 nm. El transcurso de este incremento no se pudo medir durante el tiempo de respuesta del instrumento de aproximadamente 30 ns, lo que sitúa un límite inferior en la velocidad de fotólisis de 3 x 10⁷ seg⁻¹ (datos no mostrados).

Ejemplo 8

3',5'-dimetoxibenzoína protegida por ditiano

Se enfrió a 0°C una disolución de 2-fenil-1,3-ditiano (390 mg, 2 mM) en 20 ml de THF anhidro y se añadió gota a gota mediante una jeringa 1,01 equivalentes de nBuLi con agitación rápida. Dicha disolución se dejó agitar durante 30 minutos y a continuación se añadió gota a gota 1,0 equivalentes de 3,5-dimetoxibenzaldehído disuelto en 1 ml de THF anhidro. La disolución se permitió calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se apagó mediante la adición de NH₄Cl acuoso, se eliminó el disolvente THF al vacío y la pasta resultante se extrajo con diclorometano. La capa de diclorometano se lavó con 2 x 20 ml de agua y se eliminó el disolvente al vacío para producir un aceite amarillo pálido. Los aceites obtenidos típicamente cristalizan al dejarlos quietos y tienen una pureza superior al 99% con base en GC/MS, ^1H RMN y TLC. Como tales se pueden utilizar para posteriores transformaciones sintéticas sin purificar.

Ejemplo 9

4'-Metoxibenzoína protegida por ditiano

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, con la excepción de que se utilizó 1,0 equivalente de 4-metoxibenzaldehído en lugar de 3,5-dimetoxibenzaldehído.

Ejemplo 10

2'-etoxibenzoína protegida por ditiano

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8 con la excepción de que se utilizó 1,0 equivalente de 2-etoxibenzaldehído en lugar de 3,5-dimetoxibenzaldehído.

Ejemplo 11

2'-metilbenzoína protegida por ditiano

- 5 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8 con la excepción de que se utilizó 1,0 equivalente de 2-metilbenzaldehído en lugar de 3,5-dimetoxibenzaldehído.

Ejemplo 12

10 *Síntesis de etilcarbonato de 3,5-dimetoxibenzoína*

- Se preparó una disolución de 3,927 g (20 mmol) de 2-fenil-1,3-ditiano en 100 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Se añadió gota a gota durante 5 minutos N-butilitio (8 ml, 2,5 M en hexano, 20 mmol) y se agitó la disolución durante media hora. A continuación se añadió 3,5-dimetoxibenzaldehído sólido (3,324 g, 20 mmol). Después de 0,5 horas, se añadió etil cloroformato (2,713 g, 25 mmol). Se añadieron 100 ml adicionales de THF, seguido de una disolución de 18,42 g (41 mmol) de perclorato mercúrico disuelto en una cantidad mínima de agua. Después de 15 minutos, se añadió una disolución de 5,560 g de K₂CO₃ en la mínima cantidad de agua y se filtró la mezcla a través de una almohadilla de gel de sílice. Al filtrado se le añadió éter dietílico (200 ml) y se extrajo la disolución con 5% (peso/volumen) de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó. La cristalización a partir de dietiléter/hexano produjo 6,04 g (88%) del compuesto titular. El material se recrystalizó a partir de dietiléter para producir 4,20 g (61%) de material analíticamente puro. ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ 7,938 (m, 2H), 7,523 (m, 1H), 7,404 (m, 2H), 6,654 (s, 1H), 6,615 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,409 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,228 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,744 (s, 6H), 1,323 (t, J = 2,2 Hz, 3H).

- 25 La descripción anterior detalla procedimientos específicos que se pueden utilizar en la puesta en práctica de la presente invención. Habiendo detallado tales procedimientos específicos, el experto en la materia sabrá cómo diseñar procedimientos alternativos de confianza para obtener la misma información con el fin de utilizar los frutos de la presente invención. Por consiguiente, sin embargo, aunque lo anterior aparezca detallado en el texto, no se debe considerar limitativo del alcance general de la misma; más bien, el alcance de la presente invención debe quedar limitado únicamente mediante la interpretación legal de las reivindicaciones adjuntas.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

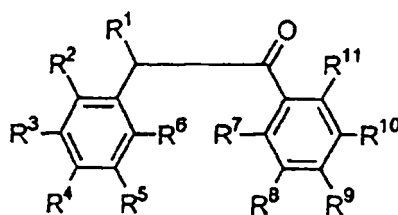
1. Composición destinada a bloquear de manera variable la radiación, que comprende:

(A) un primer agente de filtro solar capaz de sufrir una reorganización intramolecular fotoquímica para formar un segundo agente de filtro solar en la que el segundo agente de filtro solar puede absorber más luz ultravioleta por molécula que el primer agente de filtro solar; y

(B) un vehículo para la administración tópica.

2. Composición según la reivindicación 1, en la que el primer agente de filtro solar es un derivado de la benzoína.

3. Composición según la reivindicación 1, en la que el primer agente de filtro solar es un compuesto de fórmula:



en la que

R¹ es hidroxilo, carbonato, éster sustituido (-OC(O)R), carboxilo, sal de amina (-N(R)₃⁺), haluro, grupo que contiene fósforo, grupo que contiene azufre, un marcador fluorescente o una biomolécula;

R² es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

R³ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

R⁴ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

R⁶ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

R⁷ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

R⁸ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

R⁹ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

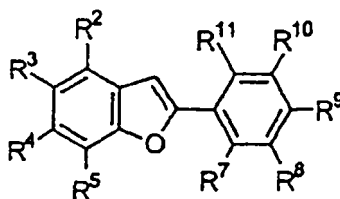
R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido; y

R¹¹ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

en la que por lo menos uno de entre R² y R⁶ es hidrógeno;

en la que por lo menos uno de entre R², R³, R⁴, R⁵ o R⁶ es alcoxi o alcoxi sustituido.

4. Composición según la reivindicación 1, en la que el segundo agente de filtro solar es un compuesto que absorbe el ultravioleta de fórmula general:



en la que

ES 2 267 191 T3

R² es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

R³ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

5 R⁴ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

10 R⁷ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

R⁸ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

R⁹ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

15 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido; y

R¹¹ es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

20 en la que por lo menos uno de entre R², R³, R⁴ o R⁵ es alcoxi o alcoxi sustituido.

5. Composición según la reivindicación 3, en la que,

R² es hidrógeno;

25 R³ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alcoxi y alcoxi sustituido;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ se selecciona de entre el grupo constituido por alcoxi y alcoxi sustituido;

30 R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

35 R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno;

40 R¹⁰ es hidrógeno; y

R¹¹ es hidrógeno;

6. Composición según la reivindicación 3, en la que,

45 R² es hidrógeno;

R³ es metoxi;

R⁴ es hidrógeno;

50 R⁵ es metoxi;

R⁶ es hidrógeno;

55 R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno;

60 R¹⁰ es hidrógeno; y

R¹¹ es hidrógeno.

65 7. Composición según la reivindicación 3, que comprende además un agente de filtro solar auxiliar con un máximo de absorción ultravioleta diferente al del compuesto.

ES 2 267 191 T3

8. Composición según la reivindicación 3, que comprende además un producto fotorreorganizado del compuesto que absorbe ultravioleta.

9. Composición según la reivindicación 4, en la que,

R² es hidrógeno;

R³ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alcoxi y alcoxi sustituido;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ se selecciona de entre el grupo constituido por alcoxi y alcoxi sustituido;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno;

R¹⁰ es hidrógeno; y

R¹¹ es hidrógeno;

10. Composición según la reivindicación 4, en la que,

R² es hidrógeno;

R³ es metoxi;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es metoxi;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno,

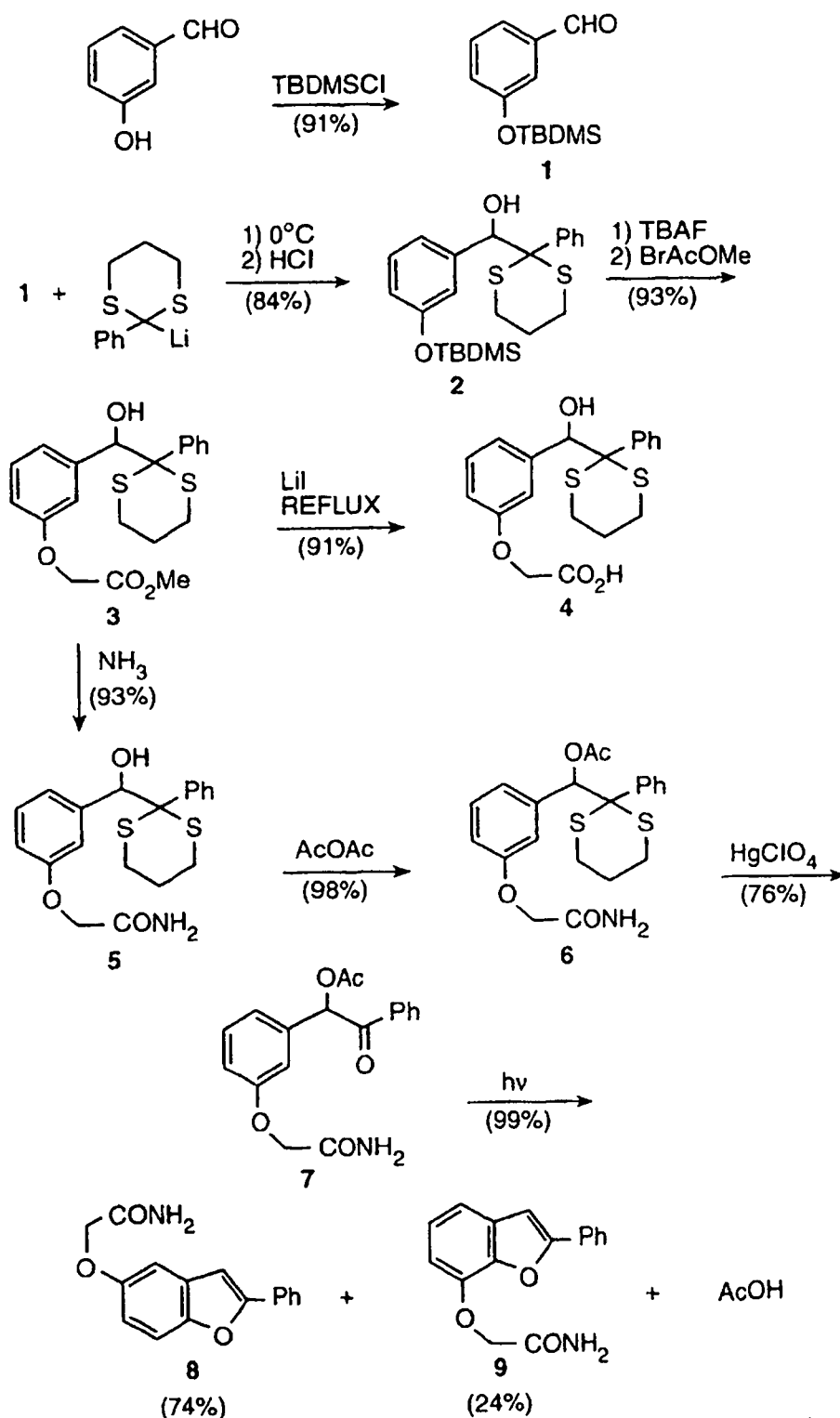
R⁹ es hidrógeno;

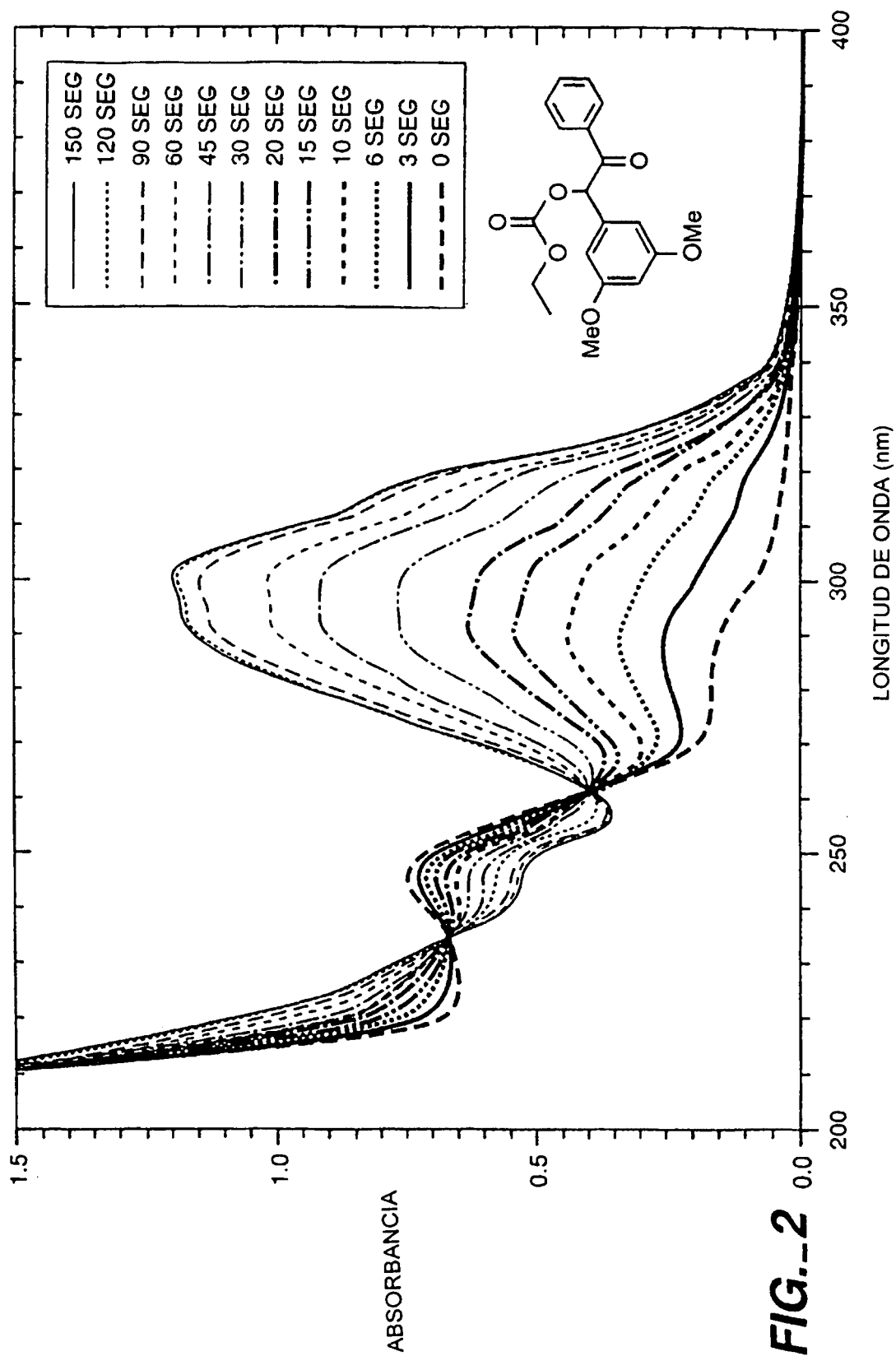
R¹⁰ es hidrógeno; y

R¹¹ es hidrógeno.

11. Composición según la reivindicación 4, que comprende además un agente de filtro solar auxiliar que tiene un máximo de absorción diferente al del compuesto que absorbe ultravioleta (A).

12. Procedimiento cosmético destinado a la protección de la piel o el cabello contra la radiación ultravioleta que comprende aplicar a la superficie de la piel o del cabello una cantidad efectiva de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

**FIG. 1**



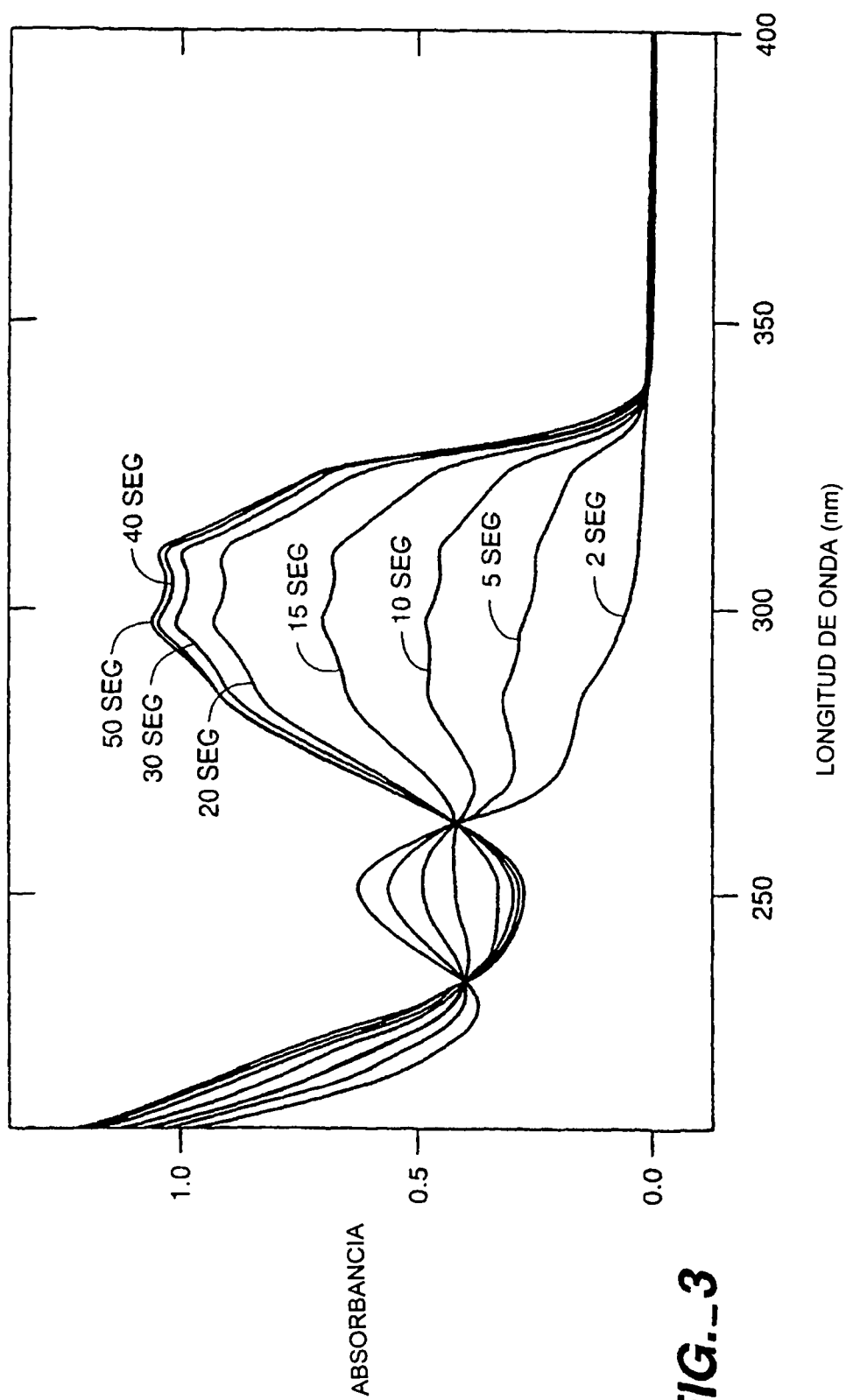


FIG._3