

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 85 191

REQUERENTE: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, norte-americana,
(Estado de Ohio), com sede em One Procter &
Gamble Plaza, Cincinnati, Estado de Ohio, Es-
tados Unidos da América do Norte.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS AGENTES DE
PROTECÇÃO SOLAR".

INVENTORES:

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883. Estados Unidos da América do Norte, em
27 de Junho de 1986 sob o nº 879.725

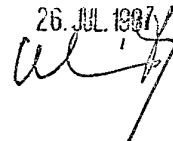
26 JUL 1981

Patente N°- 85-191

- R E S U M O -

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS AGENTES DE PROTECÇÃO
SOLAR

O presente invento descreve o processo de preparação de novos agentes de protecção solar caracterizado por se fazer reagir um composto contendo uma porção cromófora de absorção de radiação ultra violeta A na forma de um anel aromático contendo um grupo carbonilo, utilizando uma reacção de esterificação ou de formação de uma amida com um composto contendo uma porção cromófora de absorção de radiação ultra-violeta B na forma de um anel aromático contendo um grupo carbonilo em que no produto final as duas porções cromóforas estão ligadas covalentemente de tal forma que os sistemas de electrões destas porções não estão directamente acoplados.



1

Descrição do objecto do invento
que

5

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, (Estado de Ohio), industrial, com sede em One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Estado de Ohio, Estados Unidos da América, pretende obter em Portugal para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS AGENTES DE PROTECÇÃO SOLAR"

10

15

A presente invenção refere-se ao processo de preparação de novos compostos úteis como agentes de protecção solar, que absorvem a luz solar em ambos os comprimentos de onda UVA e UVB.

20

Os efeitos nocivos da luz solar na pele são bem conhecidos. Além disto, algumas pessoas são forçadas a ficarem ao sol durante longos períodos devido às suas ocupações. Outras ficam ao sol durante longos períodos devido às suas actividades de lazer e/ou ao desejo de possuírem uma aparência bronzeada.

25

O maior perigo, a curto prazo da exposição prolongada à luz solar é o eritema (isto é, queimadura solar). A gama da radiação ultravioleta de comprimento de onda entre 290 e 320 nm que é designada pela indústria cosmética, gama de comprimento de onda UVB, é o tipo de radiação UV mais eficaz para provocar eritema. A gama de radiação ultravioleta de comprimento de onda entre 320 e 400 nm que é designada pela indústria cosmética, gama de comprimento de onda UVA, também provoca eritema.

30

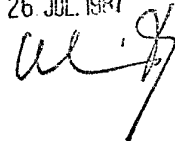
35

Em adição, ao perigo curto prazo do eritema provocado pela luz solar UVA e UVB há também perigos, a longo prazo, associados a esta exposição à radiação UV. Um destes perigos

26 JUL 1987

1 a longo prazo, é as alterações malignas na superfície da pele.
Têm sido feitos numerosos estudos epidemiológicos e os resulta
dos demonstraram uma forte relação entre a exposição solar e
o cancro de pele. Um outro perigo, a longo prazo, da radiação
5 ultravioleta é o envelhecimento prematuro da pele. Este esta-
do é caracterizado pelo enrugamento e amarelecimento da pele
juntamente com outras alterações físicas, como por exemplo,
formação de escamas, telangiectasia (vasos ramificados), cera
toses solares (aumentos), equimoses (lesões resultantes de he
10 morragia subcutânea) e perda de elasticidade. Os efeitos ad-
versos associados com a exposição às radiações de comprimento
de onda UVA e UVB são discutidos com maior profundidade em
DeSimone, "Sunscreen and Suntan Products", Handbook of Nonpres
cription Drugs, 7th Ed, capítulo 26, Pag. 499-511 (American
15 Pharmaceutical Association, Washington, D.C.; 1982); Grove
and Forbes, "A Method for Evaluating the Photoprotective
Action of Sunscreen Agents Against UV-A Radiation", Internatio
nal Journal of Cosmetic Science, 4, pag. 15-24 (1982); e a pa
tente Americana 4.387.089 de DePolo, publicada em 7 de Junho
20 de 1983; as descrição de todas elas, são incorporadas aqui
por referência. Por isso, embora os efeitos imediatos da ra-
diação ultravioleta possam ser cosmética e socialmente agra-
dáveis, os efeitos a longo prazo são cumulativos e potencial-
mente graves.

25 As composições de protecção solar que compreendem mis-
turas de moléculas que absorvem para diferentes comprimentos
de onda UV e que por essa razão protegem a pele são conheci-
das do estado da técnica. Por exemplo, a patente Americana
4.264.581 de KerKhof et al (publicada em 28 de Abril de 1981)
30 descreve uma composição de protecção solar que contém uma mis-
tura de dimetil-para-amino-benzoato de 2-etil-hexilo e 2-hi-
droxi-4-metoxi-benzofenona; a patente Americana 3.751.563 de
Richardson (publicada em 7 de Agosto de 1973), descreve uma
composição de protecção solar que contém uma mistura de para-
35 -metoxi-cinamato de 2-etoxi-etilo, para-dimetil-amino-benzoa-



1 to de amilo, salicilato de homo-mentilo e 2-hidroxi-4-metoxi-
benzofenona; e a patente Americana 3636 077 de Stauffer (pu-
blicada em 18 de Janeiro de 1972) descreve composições de pro-
tecção solar que contêm sais do ácido 5-benzoil-4-hidroxi-2-
5 -metoxi-benzeno-sulfónico e ácidos 4-amino-benzoicos ou éste-
res. Não obstante os desenvolvimentos precedentes, permanece
uma necessidade contínua de identificar novos compostos e com-
posições eficazes para a protecção da pele da radiação ultra-
violeta em ambas as gamas de radiação UVA e UVB. É por conse-
10 quência, objectivo da presente invenção proporcionar compos-
tos que sejam agentes eficazes de protecção solar para as ra-
diacções UVA e UVB, bem como composições contendo estes agen-
tes de protecção solar.

É ainda um objectivo da presente invenção proporcionar
15 agentes de protecção solar e composições que não são imedia-
tamente absorvidas pela pele, o que tem aumentada a protecção
solar e diminuído a probabilidade de alergias, irritação ou
problemas de toxicidade resultantes do uso e os torna resis-
tentes a desaparecerem. É ainda um objectivo da invenção pro-
20 porcionar agentes de protecção solar e composições que propor-
cionem uma protecção constante e regular contra as radiações
UVA e UVB que são cosmeticamente aceitáveis.

A presente invenção refere-se a agentes de protecção
solar que são eficazes na absorção da radiação ultravioleta
25 na gama de comprimentos de onda UVA e UVB. Estes agentes de
protecção solar são compostos que possuem uma porção cromó-
fora de absorção UVA e uma porção cromófora de absorção UVB
covalentemente ligadas em conjunto na mesma molécula. Estas
porções cromóforas são ligadas de tal modo que os sistemas
30 de electrões das porções cromóforas não são directamente li-
gadas via esta ligação covalente.

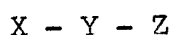
A presente invenção refere-se também a composições de
protecção solar. Estas composições compreendem um veículo de
protecção solar cosmeticamente aceitável e um composto geral-
35 mente caracterizado por possuir uma porção cromófora de absor-

ção de UVA e uma porção cromófora de absorção de UVB. As porções cromóforas são covalentemente ligadas de tal forma que os sistemas de electrões destas porções não estão directamente ligadas via ligação covalente,

Agentes de protecção solar

Os agentes de protecção solar eficazes para a presente invenção são os que possuem moléculas com duas porções cromóforas distintas que exibem espectros de absorção de radiação ultravioleta diferentes. Em particular, uma das porções cromóforas absorve predominantemente na gama de radiação UVB e a outra absorve fortemente na gama de radiação UVA. Além disso estas moléculas têm porções cromóforas ligadas na molécula por ligação covalente, não permitindo esta ligação que os sistemas de electrões das porções cromóforas sejam ligados por intermédio da ligação.

Mais particularmente, uma das porções cromóforas é caracterizada por ser eficaz para a absorção forte da radiação na gama UVA quando essa porção cromófora é isolada numa molécula independente. A outra porção cromófora é caracterizada por ser eficaz para a absorção da radiação predominantemente na gama UVB quando essa porção cromófora é isolada numa molécula independente. Finalmente, a porção ligante que incorpora covalentemente estes dois tipos de porções cromóforas numa única molécula é uma porção que não permite os sistemas de electrões das duas porções cromóforas serem directamente acoplados a cada uma delas. Deste modo, os agentes de protecção solar eficazes na presente invenção são compostos que possuem a estrutura geral:



Nesta estrutura, o grupo X é um cromóforo de absorção UVA que é uma porção substituída que contém carbonilo, anel

26 JUL 1997

1 aromático. Esta porção de absorção UVA quando isolada como um
2 cromóforo independente exibirá, pelo menos, um máximo de absor-
3 ção (designado por λ_{max} e descrito mais pormenorizadamente
4 a seguir) dentro de uma gama de comprimento de onda entre 320
5 e 400 nm. Este máximo de absorção exibirá um valor de absor-
vência molar (designado por "E" e calculado como se descreve
a seguir) de pelo menos cerca de 9000, de preferência cerca
de 20000 ou ainda de preferência cerca de 30000.

10 O grupo Z na estrutura geral anterior é um cromóforo
de absorção UVB que é uma porção substituída, contendo carbo-
nilo, anel aromático. Esta porção de absorção UVB, quando iso-
lada como um cromóforo independente exibirá um valor de absor-
vência molar ,E, de, pelo menos, 4000 de preferência 15000
ou ainda de preferência 25000 para um comprimento de onda den-
15 tro da gama 290 a 320 nm. Quando está presente como o único
cromóforo numa molécula, como se define a seguir, o grupo Z
exibe de preferência, pelo menos, uma absorção máxima λ_{max}
dentro da gama entre 290 e 320 nm. Esta absorção máxima tem,
de preferência, um valor de absorvência molar E de 4000, de
20 preferência cerca de 15000 e ainda de preferência 25000. Fi-
nalmente, quando está presente como o único cromóforo numa
molécula como se define a seguir, o grupo Z não poderá, além
do mais, exibir um λ_{max} que possui um E maior do que 9000
para qualquer comprimento de onda acima de cerca de 320 nm.

25 O terceiro componente da estrutura geral anterior,
isto é o grupo Y é qualquer porção ligante que liga covalen-
temente as porções cromóforas X e Z numa molécula, mas que
separa os sistemas de electrões das duas porções cromóforas
de tal forma que as duas porções não possuem os sistemas de
30 electrões directamente acoplados com cada uma delas. Por exem-
plo, a porção ligante Y pode ser um grupo alquílico de cadeia
linear ou ramificada possuindo entre 1 a 6 átomos de carbono,
um grupo alcoxi de cadeia linear ou ramificada possuindo en-
tre 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo alquilamino linear ou
35 ramificado possuindo entre 1 a 6 átomos de carbono.

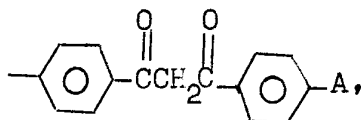
26 JUL 1987

Os agentes de protecção solar da presente invenção absorvem, de preferência, muito fracamente luz na gama de comprimento de onda visível (isto é, acima de cerca de 400 nm) ou não absorvem nenhuma. Os compostos são portanto, ou levemente coloridos (por exemplo, amarelo claro ou cremes) ou essencialmente brancos. Isto é desejável por razões cosméticas. Assim, os agentes de protecção solar não possuem, de preferência um E maior que 500 para qualquer comprimento de onda acima de 400 nm e de preferência o E é essencialmente zero para qualquer comprimento de onda acima de 400.

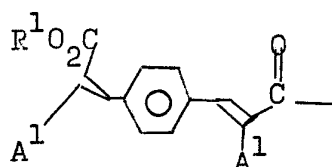
Prefere-se ainda que os compostos da presente invenção sejam compostos de baixo peso molecular, possuindo, de preferência um peso molecular menor do que 2500 e ainda de preferência menor que 1000. Além disso os compostos são preferencialmente líquidos acima de cerca de 10°C.

Exemplos de porções cromóforas X apropriadas, eficazes nos compostos de protecção solar da presente invenção, incluem especificamente:

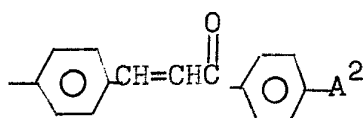
(I)



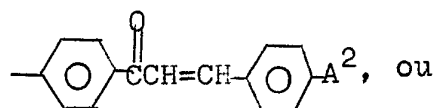
(II)



(III)

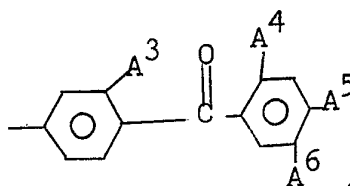


(IV)



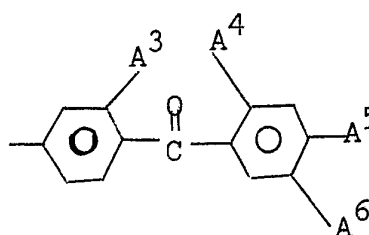
26 JUL 1967
al

(V)

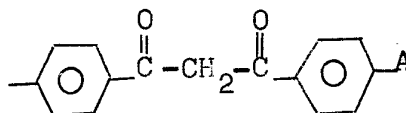


Em todas as fórmulas anteriores, cada A é um substituinte seleccionado independentemente a partir do grupo que consiste em R, - OR, - NR₂ ou - SO₃H ou os seus ésteres ou sais farmacêuticamente aceitáveis; cada A¹ é independentemente - CN ou -CO₂R¹; cada A² é independentemente -OR ou -NR₂; cada A³ é independentemente H ou OH; A⁴ e A⁵ são independentemente R ou OR e tanto A³ como A⁴ podem ser OH; cada A⁶ é independentemente H ou -SO₃H ou os seus sais ou ésteres farmacêuticamente aceitáveis; cada R é independentemente H, alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 20 átomos de carbono (CH₂CH₂)_p-H ou (CH₂CH(CH₃)O)_p-H em que p é um inteiro entre 1 e 8, de preferência p=1 até 3; e cada R¹ é independentemente alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 a 20 átomos de carbono.

Os grupos preferidos como porções cromóforas X são



e especialmente



Preferencialmente tanto A³ como A⁴ é OH, com o outro grupo sendo H; A⁵ é R; A⁶ é H. Ainda de preferência, A³ é OH e A⁴, A⁵ e A⁶ são H. A é preferencialmente R sendo ainda de

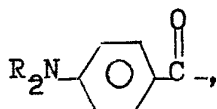
26 JUL 1997

1 preferência H.

Os exemplos específicos das porções cromóforas, Z, efí-
cazes nos compostos de protecção solar da presente invenção
incluem também:

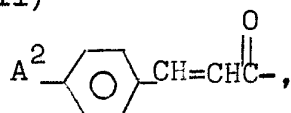
5

(I)



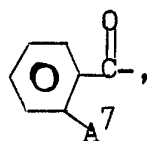
10

(ii)



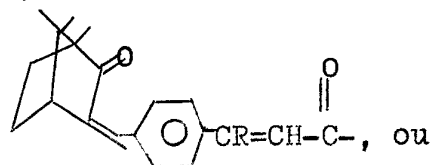
15

(iii)



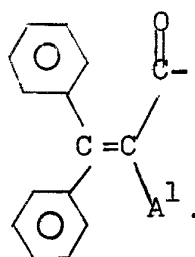
20

(iv)



25

(v)



30

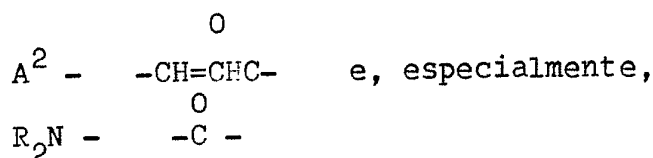
35

Nestas fórmulas precedentes, cada A⁷ é independentemen

26 JUL 1937
at

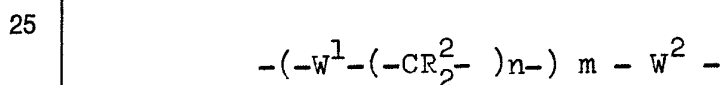
1 te -OR ou -O C-R¹, excepto quando A⁷ e A³ (descritos ante-
rioemente para² os grupos X) não são -OH; e os grupos substi-
tuintes A¹, A², R e R¹ são como se descreveu atrás para os
grupos X substituídos.

5 Porções cromóforas Z preferidas são os grupos



10 Preferencialmente -NR₂ é NR¹₂. Ambos os grupos R¹ podem
ser grupos alquílicos diferentes. Prefere-se de preferência
um grupo R¹ que possui mais do que cerca de 2 átomos de car-
bono (especialmente grupos alquílicos de cadeia ramificada,
por exemplo 2-etil-hexilo, sendo o outro grupo R¹ metilo ou
15 etilo, especialmente metilo. Prefere-se alternativamente que
ambos os grupos R¹ sejam o mesmo grupo alquilo, de preferên-
cia 2-etil-hexilo. Prefere-se também que A₂ seja -OR ou -NR₂
(de preferência -NR₂ é -NH¹₂ como se descreveu anteriormente).
Prefere-se ainda que A² seja -OCH₃, -OCH₂CH₃, OH ou -NR¹₂
20 (em que um dos grupos R¹ tem mais do que cerca de 2 átomos
de carbono, especialmente alquilo de cadeia ramificada e o
outro grupo R¹ seja metilo ou etilo, especialmente metilo).

As porções ligantes Y eficazes nos compostos da presen-
te invenção incluem a porção genericamente descrita:



em que cada W¹ e W² é independentemente, seleccionado de en-
tre o grupo que consiste numa ligação simples, ou, de prefe-
rência numa porção seleccionada de entre o grupo O ou NR
30 (em que R é como se descreveu atrás); n é um inteiro ou supe-
rior, de preferência um inteiro entre 1 e 6; m é um inteiro
1 ou superior, de preferência 1 ou 2; e cada grupo R² é se-
leccionado de entre o grupo que consiste de H, OH ou alquilo
35 de cadeia linear ou ramificada que possui entre 1 a 20 áto-

26 JUL 1997

1 mos de carbono, sendo R_2 de preferência H, OH, metilo ou etilo.

Os grupos das porções ligantes Y preferidas incluem:

5 $-O-(-CH_2-)_n-O-$, em que n é um inteiro entre 1 e 6;

$-NH-(-CH_2-)_n-NH-$, em que n é um inteiro entre 1 e 6;

$-(O-CH_2-CH_2-)_n-O-$ em que n é 1 ou 2;

$-(-NH-CH_2-CH_2-)_n-NH-$ em que n é 1 ou 2;

10 $-(-O-CH_2-CH-)_n-O-$ em que n é 1 ou 2;

$-(-NH-CH_2-\overset{CH_3}{CH}-)_n-NH-$, em que n é 1 ou 2; e

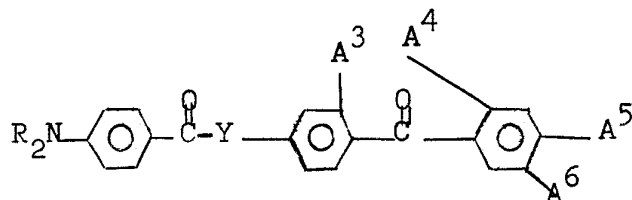
$-(-O-CH_2-\underset{OH}{CH}-CH_2-)_n-O-$, em que n é 1 ou 2.

15

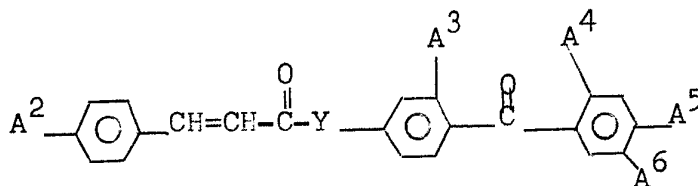
O grupo Y mais preferido é $-OCH_2CH_2O-$.

Os agentes de protecção solar preferidos da presente invenção tem as estruturas:

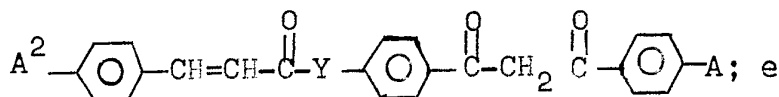
20



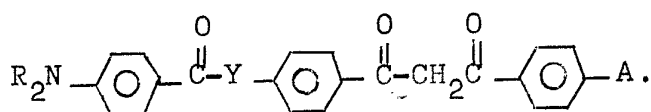
25



30

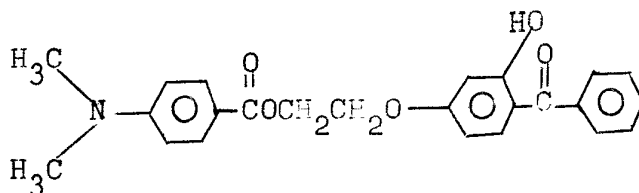


35

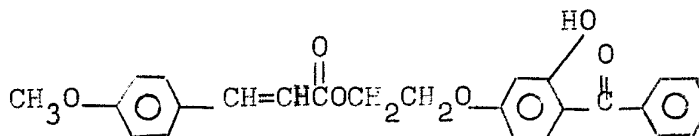


As estruturas especialmente preferidas são as duas últimas com a última a ser a mais preferida. A porção Y e os substituintes são como se descreveu atrás. A porção Y preferida é $-O-(CH_2)_n-O-$ em que n é um inteiro entre 1 e 6 especialmente 2.

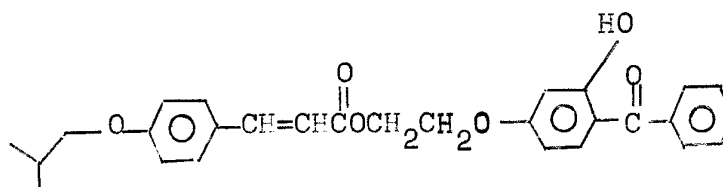
Os agentes de protecção solar específicos da presente invenção incluem por exemplo:



4-éster do ácido 4-N,N-dimetil-amino-benzoico de 2-hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi) benzofenona ("composto 1");

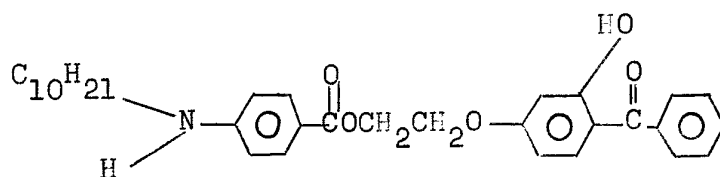


4-éster do ácido 4-metoxi-cinâmico de 2-hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi) benzofenona ("composto 2");



4-éster do ácido 4-(2metil-propoxi)cinâmico de 2-hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi) benzofenona ("composto 3");

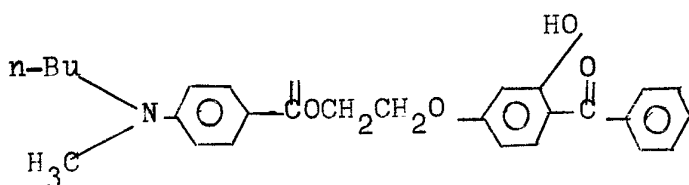
1



5

4-éster do ácido 4-N-decilamino-benzoico de 2-hidroxi -4-(2-hidroxi-etoxi) benzofenona ("composto 4");

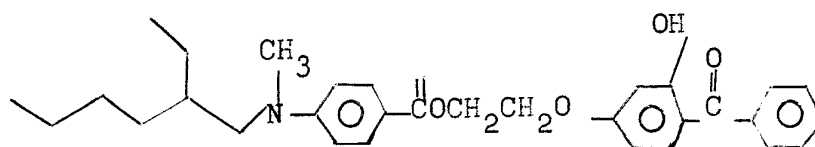
10



15

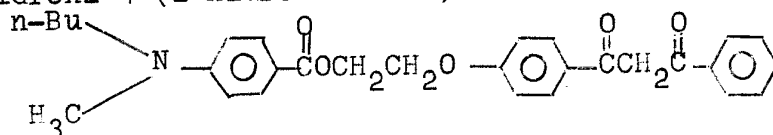
4-éster do ácido 4-N,N-butil-metilamino-benzoico de 2-hidroxi -4-(2-hidroxi-etoxi) benzofenona ("composto 5");

20



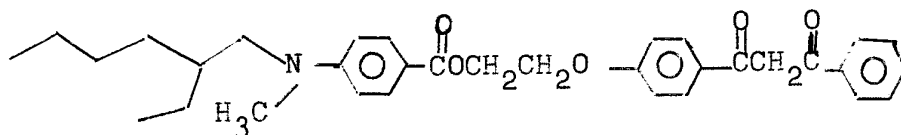
4-éster do ácido 4-N,N-(2-etil-hexil) metil-amino-benzoico de 2-hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi) benzofenona ("composto 6");

25



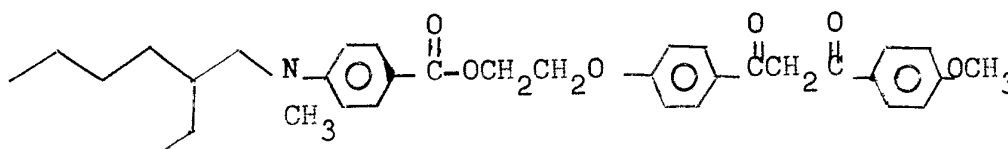
éster do ácido 4-N,N-butil-metil-amino-benzoico de 4-(2-hidroxi-etoxi) dibenzoylmetano ("composto 7 ");

30



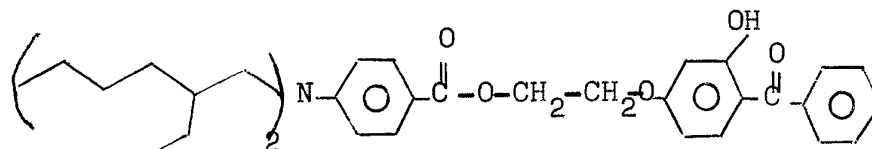
éster do ácido 4-N,N-(2-etil-hexil)metil-amino-benzoico de 4-(2-hidroxi-etoxi) dibenzoyl-metano ("composto 8 ");

35

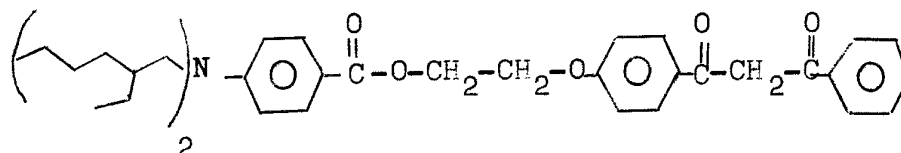


1 éster do ácido 4-N,N-(2-etil-hexil)metilamino-benzoico de 4-
 (2-bromo-etoxi)-4'-metoxi-dibenzoil-metano ("composto 9");

5



10 éster do ácido N,N-di-(2-etil-hexil)-4-amino-benzoico de 2-
 -hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi) benzofenona ("Composto 10"); e



15 éster do ácido N,N-di-(2-etil-hexil)-4-amino-benzoico de 4-
 (2-hidroxi-etoxi) dibenzoil-metano ("Composto 11").

20 Os agentes de protecção solar da presente invenção po-
 dem ser preparados a partir de moléculas cromóforas comerci-
 almente utilizáveis. A síntese dos agentes de protecção solar
 é feita, tipicamente, por esterificação ou reacção de forma-
 ção de amida.

25 As técnicas de síntese geralmente aplicáveis para a
 síntese de agentes de protecção solar da presente invenção
 são descritas, por exemplo, na patente Americana 4.002.733,
 publicada em 11 de Janeiro de 1977, de Degen et al; e na pa-
 tente Americana 4.115.547, publicada em 19 de Setembro de
 1978 de Degen et al; as descrições destas patentes são incor-
 poradas aqui, por referência. Os processos representativos
 para a síntese dos agentes de protecção solar da presente in-
 venção são descritos nos Exemplos seguintes.

30 O termo "ésteres e sais cosmeticamente aceitáveis" co-
 mo se usa aqui, significa as formas de éster e sal dos agen-
 tes de protecção solar que são aceitáveis sob o ponto de vis-
 ta de toxicidade. Os sais cosmeticamente aceitáveis incluem
 35

26 JUL 1987

ul
/

1 metal alcalino (por exemplo, sódio e potássio), metal alcalino-terroso (por exemplo, cálcio e magnésio), metal pesado não-tóxico (por exemplo, estanho e índio) e sais de amônio e amônio substituídos de baixo peso molecular (por exemplo, amina mono-, di-, tri e tetra substituída que é substituída por grupos metil e/ou etil). Os preferidos são os sais de amônio, potássio e sódio. Os ésteres dos sais cosmeticamente aceitáveis incluem ésteres alquílicos de cadeia linear ou ramificada que possuem entre 1 a 20 átomos de carbono, de preferência os ésteres etílicos ou metílicos.

O termo " cromóforo independente", como se usa aqui significa a porção cromófora (isto é tanto o grupo X como o grupo Z) quando está ligada a $-O-R^3$ (em que R^3 representa um grupo alquílico de cadeia curta, por exemplo metilo ou etilo, de preferência metilo) em vez da porção cromófora quando ligada à porção ligante Y no composto X-Y-Z. Os cromóforos independentes, por exemplo, do composto 5 descritos atrás são o éster etílico do ácido 4-N,N-butil-metil-amino-benzoico de 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona. Os cromóforos independentes, também como exemplo, do composto 8 descritos atrás são o éster metílico do ácido 4-N,N-(2-etil-hexil) metil-amino-benzoico de 4-metoxi-di-benzoil-metano.

O termo " valor de absorvência molar", como se usa aqui é uma medida quantitativa da capacidade de uma molécula para absorver a luz ultravioleta para um comprimento de onda específico. O valor de absorvência molar é expresso para um comprimento de onda particular de luz como o coeficiente de absorção molar (representado aqui por "E" que é expresso em unidades de litro/mole cm), que é calculado pela equação:

$$E = \frac{A}{Lc}$$

em que "l" é o comprimento padrão (em centímetros) do meio absorvente através do qual passa a luz; "C" é a concentração da molécula cromófor (em moles por litro); e "A" é a

26 JUL 1997

1 absorvância. A absorvância é calculada a partir da diferença
observada na intensidade do comprimento de onda particular de
luz antes e depois de passar através do meio absorvente que
contém a molécula cromófora. Assim, a absorvância é calculada
5 pela equação:

$$A = \log \frac{I_0}{I}$$

em que "I₀" é a intensidade de um comprimento de onda parti-
cular da radiação incidente num padrão absorvente; e "I" é a
10 intensidade do mesmo comprimento de onda particular da radia-
ção transmitida que passou através do padrão absorvente.

O cálculo do valor da absorvância molar para um com-
primento de onda particular de luz é bem conhecido do estado
da técnica, e é descrito com mais detalhe em Atlas of Spec-
15 tral Data and Physical Constants for Organic Compounds, se-
gunda Ed., vol.1, pág 399-408 (Grasselli and Ritchey, Editors
CRC Press, Inc., Cleveland, Ohio, 1975), cuja divulgação é
aqui incorporada por referência.

Os instrumentos eficazes para fazer as medições de in-
20 tensidade para o cálculo da absorvância molar são também bem
conhecidos do estado da técnica (por exemplo ,Varion DMS -
-100 e Beckman DU-7). Os valores de absorvância molar para com-
postos representativos da presente invenção são descritos nos
exemplos a seguir.


25 O termo "máximo de absorção" como se usou aqui signi-
fica um comprimento de onda de radiação para o qual a molécu-
la cromófora tem a maior absorvância molar relativamente aos
comprimentos de onda imediatamente acima e abaixo do compri-
mento de onda máximo de absorção. Assim, no espectro típico
30 de absorção de radiação UV, identifica-se facilmente um máxi-
mo de absorção como um pico no gráfico do espectro gerado pe-
la medição instrumental da absorção UV. O máximo de absorção
(designado aqui como λ_{max}) é proporcionado para compostos
35 de protecção solar da presente invenção, nos Exemplos seguin

26 JUL 1987

1 tes.

Os agentes de protecção solar eficazes na presente invenção têm várias propriedades desejáveis relativamente à mistura simples de uma molécula de absorção UVA com uma molécula de absorção UVB. Um benefício é a certeza de proporcionar a protecção de UVA e UVB no mesmo local da pele. Uma mistura de moléculas pode carecer desta uniformidade devido à distribuição não uniforme na superfície da pele e/ou à penetração selectiva por um tipo de molécula através da pele em relação ao outro tipo de moléculas. Uma outra vantagem é os agentes de protecção solar da presente invenção proporcionarem uma proporção relativa constante de protecção UVA para UVB porque um cromóforo não pode ser imediatamente perdido a partir da pele (por exemplo, por uma velocidade maior de escamação ou penetração na pele) do que o outro cromóforo. Uma outra vantagem é os agentes de protecção solar serem absorvidos mais lentamente pela pele do que as misturas dos cromóforos independentes. Isto traduz-se numa duração maior de protecção para a pele e menor probabilidade para a irritação da pele resultante da absorção pela pele. Além disso, os agentes de protecção solar eficazes na presente invenção proporcionam esta longa duração, protecção de radiação UV constante, pelo menos, tanto como mistura, como mistura aplicada de fresco de cromóforos independentes e algumas vezes a protecção é mais forte e de espectro mais largo do que a mistura. (A capacidade dos compostos da presente invenção e de misturas de cromóforos independentes, para absorver radiação UV pode ser medida por métodos in vitro geralmente conhecidos do estado da técnica, tais como os descritos em Sayre et al, " A Comparison of in vivo and in vitro Testing of Sunscreening Formulas", Photochen. Photobiol., 29, 559-566 (1979), cujas divulgações são incorporadas aqui por referência.) Alguns dos compostos da presente invenção podem também ser mais resistentes ao desgaste pela água da transpiração ou banho.

35 Os agentes de protecção solar da presente invenção

26 JUL 1997


1 compreendem tipicamente entre cerca de 0,1% e 99,9% em peso
das composições de protecção solar da presente invenção, de
preferência entre 1% e 20% ou ainda de preferência entre 5% a
15%.

5 Veículos de protecção solar cosmeticamente aceitáveis

Em adição ao agente de protecção solar descrito atrás,
as composições de protecção solar da presente invenção contêm
essencialmente um veículo de protecção solar cosmeticamente
10 aceitável. O termo "veículo de protecção solar cosmeticamente
aceitável" como se usou aqui significa um ou mais diluentes
de enchimento substancialmente compatíveis não-irritáveis que
são apropriados para aplicação tópica à pele de um ser humano
ou animal inferior. O termo "compatível, como se usou aqui sig
15 nifica que os componentes do veículo devem ser capazes de ser
miscíveis com o agente de protecção solar e com cada um deles
de tal forma que não haja interacção que possa reduzir substan
cialmente a eficácia da composição durante a utilização para
a protecção da pele a partir dos efeitos de radiação de compri
20 mento de onda UVA e UVB. Os veículos devem certamente ser su
ficientemente de elevada pureza e de baixa toxicidade para os
tornar apropriados para administração tópica ao ser humano ou
animal inferior.

As composições de protecção solar da presente invenção
25 contêm veículos seleccionados para serem apropriados para a
formulação desejada. É possível, por exemplo, preparar compo
sições de protecção solar da presente invenção na forma de so
luções solventes orgânicas, emulsões aquosas, geles ou aeros
sois. Preferem-se as composições de protecção solar da presen
30 te invenção como emulsões aquosas. Os veículos de protecção
solar eficazes nas composições da presente invenção incluem,
por exemplo, água, óleos, gorduras, ceras, polímeros sintéti
cos, emulsionantes, agentes tensioactivos, perfumes, corantes,
conservantes, agentes de curtimento artificiais (por exemplo,
35 di-hidroxi-acetona) e agentes de protecção solar convencionais

26 JUL 1997
al

1 (por exemplo, N,N-dimetil-para-amino-benzoato de octilo; 2-hi
droxi-4-metoxi-benzofenona)

A água é tipicamente o maior componente das composi-
ções de protecção solar da presente invenção. Normalmente a
5 água está presente a um nível compreendido entre 50% e cerca
de 99% em peso da composição, de preferência entre 70% e 90%
ou ainda preferencialmente entre cerca de 75% e 85%.

Os emulsionantes são de preferência incluídos nas
composições de protecção solar da presente invenção que compre-
10 endem preferencialmente entre cerca de 1,5% a 10% em peso da
composição ou ainda de preferência entre cerca de 2% a 5%. Os
emulsionantes preferidos são aniônicos ou não-iônicos embora
se possam utilizar também outros tipos. Os emulsionantes apro-
priados são divulgados, por exemplo, na patente Americana
15 3.755.560, publicada em 28 de Agosto de 1973, de Dickert et
al.; na patente Americana 4.421.769 publicada em 20 de Dezem-
bro de 1983 de Dixon et al.; e em McCutcheon's Detergents and
Emulsifiers, North American Edition, 1983; com as divulga-
ções destas referências a serem incorporadas aqui, por refe-
20 rência.

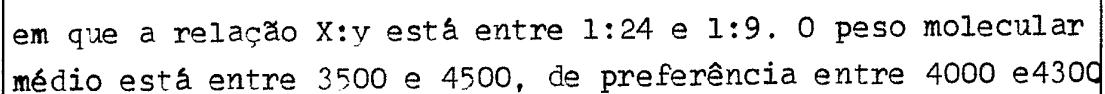
Os tipos de emulsionantes eficazes nas composições
de protecção solar da presente invenção incluem ácidos gordos
etoxilados, ésteres etoxilados, éteres etoxilados, álcoois
etoxilados, ésteres fosfatados, fosfatos do éter gordo polio-
25 se-etileno, amidas de ácidos, lactilatos de acilo, sabões e
respectivas misturas. Os álcoois gordos tais como os álcoois
cetílico e estearílico e o álcool cetearílico são também uti-
lizados como emulsionantes com o propósito da presente inven-
ção.

Exemplos desses emulsionantes incluem estearato de
polioxi-etileno (8), miristato de etoxi-miristílico (3), mono-
-estearato de polioxi-etileno (100), di-etanamida láurica,
mono-etanolamida esteárica, glicéridos vegetais hidrogenados,
esteroil-2-lactilato de sódio e estearoil-2-lactilato de cálcio.
35 Os sabões também são emulsionantes aceitáveis. Os sabões

Case WMP 3549 R

Também se prefere para utilização nas composições da presente invenção um copolímero de etileno e ácido acrílico. Estes monómeros:

estão presentes na forma polimérica como se segue:



25 Por entre os materiais solúveis oleosos encontram-se fluídos de silicone não voláteis tais como poli-dimetil siloxanos com viscosidades variando entre 10 e 100.000 centistokes a 25°C. Estes siloxanos são utilizáveis na Dow Corning Corporation como séries Dow Corning 200.

- 19 -

26 JUL 1997
al

1 lada, álcoois de lanolina e ácidos gordos de lanolina. Os esteróis tais como colesterol e fitosterol são também eficazes.

Estes materiais de fase oleosa opcional podem compreender individualmente até cerca de 20% em peso da composição de protecção solar total, de preferência até cerca de 10%.

5 Materiais solúveis em água adicionais podem também estar presentes nas composições desta invenção. Incluem-se humectantes tais como glicerina, sorbitol, propileno-glicol, glucose alcóxilada e hexanotriol; tirosina; agentes espessantes tais como polímeros de carboxi-vinil (carbopols^R - oferecidos por B.F. Goodrich Company tais como polímeros, descrevem-se com detalhe na patente Americana 2.798.053 publicada em 2 de Julho de 1957 de de Brown, incorporada aqui por referência); etil celulose, álcool polivinílico, carboximetil celulose, 10 mas vegetais e argilas tais como Veegum^R (silicato de magnésio e alumínio, R.T. Vanderbilt, Inc.); proteínas e polipeptídeos; conservantes tais como os ésteres metílico, etílico, propílico e butílico do ácido hidróxi-benzoico (Parabens - Mallinckrodt Chemical Corp.), EDTA, metil-isotiazoliona e imidazolidinil ureias (Germall 115 - Sutton Laboratories); e um 20 agente alcalino tal como hidróxido de sódio ou potássio para neutralizar se se desejar, parte dos ácidos gordos ou espessantes que podem estar presentes.

Os materiais de fase aquosa podem compreender individualmente até 20% em peso da composição de protecção solar, de preferência até 10%.

As composições presentes podem também conter agentes apropriados para fins estéticos tais como perfumes e/ou corantes.

30 O pH das composições de protecção solar está de preferência na gama de 4,5 a 9.

Para uma composição de protecção solar de emulsão aquosa da presente invenção o tamanho da partícula média dos materiais da fase oleosa dispersa (por exemplo, agente de protecção solar, polímero, perfumes, etc.) dispersos na fase aquosa 35

26 JUL 1997

1 podem estar na gama entre 5 a 10 microns com mais do que 75%
das partículas inferiores a 12 microns.

Os veículos de protecção solar aceitáveis farmacêuti-
camente, no total, compreendem tipicamente entre cerca de
5 0,1% a 99,9% em peso das composições de protecção solar da
presente invenção, de preferência entre cerca de 80% a 99% ou
ainda de preferência entre cerca de 85% a 95%.

As composições da presente invenção podem estar prepa-
radas utilizando o método descrito nos exemplos seguintes.

10 Método para prevenção da queimadura solar

A presente invenção refere-se ainda a um método para
protecção da pele em seres humanos ou animais inferiores a
partir dos efeitos da radiação do comprimento de onda UVA e
15 UVB, tais como queimaduras solar e envelhecimento prematuro da
pele. Tal método compreende a aplicação tópica ao ser humano
ou animal inferior de um revestimento eficaz de um agente de
protecção solar da presente invenção ou, de preferência, de
uma composição de protecção solar da presente invenção. O ter-
20 mo "revestimento eficaz" como se usou aqui significa um filme
de agente de protecção solar suficiente para reduzir substan-
cialmente a quantidade de luz de comprimento de onda UVA e
UVB que atinge a superfície da pele.

Um revestimento eficaz da pele é, tipicamente, entre
25 0,5 mg de agente de protecção solar da presente invenção/cm²
e 5 mg de agente de protecção solar da presente invenção/cm²
de pele.

Os seguintes exemplos descrevem ainda e demonstram as
formas de realização preferidas no âmbito da presente inven-
30 ção. Os exemplos são dados unicamente para fins de ilustração
e não foram realizados como limitações da presente invenção
visto que são possíveis muitas variações sem sair do seu âmbi-
to e finalidade.

EXEMPLO 1

35 Síntese do composto 1

1 (a) Síntese de 4-(2-bromo-etoxi)-2-hidroxi-benzofenona:

Carrega-se um frasco de 2000 de fundo arredondado com 1 tubu-
ladura que contém um agitador magnético, com 2,4-di-hidroxi-
-benzofenona (85,6 g, 0,40 mol, Aldrich Chemical Co., Milwau-
5 ke, WI). Adiciona-se depois uma solução de hidróxido de sódio
(16,0 g) dissolvidas em 320 ml de água. A seguir adiciona-se
1,2-dibromo-etano (105,6 g, 0,56 mol) dissolvido em 320 ml de
etanol. A mistura de reacção é aquecida sob refluxo com agita-
ção durante 16 horas. O vaso da reacção é depois transferido
10 para um evaporador rotativo onde os líquidos são removidos, a
pressão de aspiração, a 80°C. Obtem-se um sólido castanho que
se suspende em 180 ml de acetona e se agita durante 1 hora a
45°C. A mistura é filtrada e o filtrado introduzido em 2 li-
tros de água, contendo 20 g de carbonato de sódio, produzindo
15 65 gramas de um precipitado castanho-amarelado. Este material
é recristalizado a partir de 100 ml aproximadamente de etanol
para dar 55,3 g (0,17 mol, 43%) de um sólido castanho-amarela-
do claro de ponto de fusão 87-89,5°C.

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): 3,7(t, 2H, j=5Hz); 4,4(t, 2H, j= 5Hz);
20 6,5(m, 2H); 7,2(m, 6H); 11,3(s, 1H).

(b) Síntese do composto 1 de protecção solar:

Carrega-se um frasco de 100 ml de fundo arredondado
com ácido 4-N,N-dimetil-amino-benzoico (0,520 g, 3,14 mol,
Aldrich Chemical Co, Milwaukee, WI). Adiciona-se depois 1
25 equivalente (0,075 g) de hidróxido de sódio dissolvido em 25
ml de água e 25 ml de metanol aquecendo-se a mistura para dis-
solver o ácido. Os solventes são removidos por evaporação ro-
tativa dando o sal do ácido. Adiciona-se depois 25 ml de DMF
e brometo de tetra-butil-amónio (0,051 g, 0,157 mmol). A se-
30 guir, adiciona-se 2-hidroxi-4-(2-bromo-etoxi) benzofenona
(1,00 g, 3,14 mmol, do Exemplo 1a atrás) dissolvido em 15 ml
DMF. A mistura é aquecida a 110°C durante 16 horas nas quais
se forma uma solução amarelada dourada. O solvente é removido
por evaporação rotativa (0,5 Torr, 60°C) para produzir um só-
35 lido que é agitado em acetona e o brometo de sódio insolúvel

1 é filtrado. O filtrado é tratado para produzir 1,9 g de um
óleo castanho. A purificação por cromatografia rápida (gel de
sílica, 60/40 hexano/acetona) dá origem a um sólido amarelo
claro de ponto de fusão 121-122°C.

5 Anal calculada para $C_{24}H_{23}O_5N$: C, 71, 10; H, 5,72 ; O,
19,73; N, 3,45. O que se encontrou C, 70,84; H, 5,68; O,
20,36; N, 3,15. O espectro ultravioleta do composto 1 (solu-
ção de isopropanol) exhibe um $\lambda_{max} = 312 \text{ nm}$ ($\epsilon = 34,670$).

10 EXEMPLO 2

Síntese do composto 3

(a) Síntese de 4-(2-metil-propoxi)benzaldeído

Carrega-se um frasco de 1000 ml de fundo redondo e com
1 tubuladura equipado com um agitador magnético e condensador
15 de refluxo com 4-hidroxi-benzaldeído (33,18 g, 0,272 mol),
100 ml de etanol e uma solução de hidróxido de potássio
(20,42 g, 0,309 mol) em 100 ml de etanol. A mistura de reac-
ção é aquecida com agitação durante uma hora e meia. A seguir
adiciona-se 1-iodo-2-metil-propano (100 g, 0,543 mol) e a mis-
20 tura é submetida a refluxo durante 12 horas. Após arrefecimen-
to os solventes são removidos por evaporação rotativa para
produzir um sólido castanho que se adiciona a um funil de se-
paração contendo 500 ml de éter e 500 ml de carbonato de sô-
dio aquoso a 5%. As camadas são separadas e a fase aquosa é
25 lavada com éter (2x500 ml). As camadas de éter juntas são la-
vadas com solução de hidróxido de sódio de pH =12 (5x200 ml)
até que as porções lavadas fiquem sem cor. A solução orgânica
é depois lavada com solução salina (100 ml) e seca sobre sul-
fato de magnésio. Após filtração e remoção dos solventes por
30 evaporação rotativa, obtem-se um líquido amarelo viscoso. Es-
te material é purificado por destilação Kugel-Rohr para dar
22,3 g (0,125 mol, 46%) de um líquido sem cor.

1H NMR (60 MHz, $CDCl_3$): 1,00 (d, 6H); 2,0(m, 1H); 3,65(d, 2H);
6,75, 6,90, 7,60; 7,75 (aa'bb' quarteto, 4H); 9,75 (s, 1H).

35 (b) Síntese do ácido 4-(2-metil-propoxi) cinâmico:

26 JUL 1984

Carrega-se um frasco de 500 ml de fundo redondo com 1 tubuladura equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo com 4-(2-metil-propoxi) benzaldeído (17,84 g, 0,100 mol, como do Exemplo 2a), ácido malónico (10,42 g, 0,100 mol), e 19 ml de piridina. A mistura é aquecida com agitação num banho de óleo de 130°C durante 24 horas, depois agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reacção é depois vazada num funil de separação contendo 300 ml de hidróxido de sódio aquoso de pH=12 e 300 ml de éter. A fase aquosa é depois acidificada com ácido hidrocloreico concentrado para fazer o pH regressar a 1 após o que o ácido branco pulverulento precipita. A mistura é endurecida em banho de gelo/sal e o sólido recolhido para dar 5,89 g (0,027 mol, 27%) de produto de ponto de fusão 161-164°C.

^1H NMR (60 MHz, CDCl_3): 1,05 (d, 6H); 2,0 (m, 1H); 3,75 (d, 2H); 6,3 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$); 6,8, 6,95, 7,3, 7,45 (aa'bb' quarteto, 4H); 7,7 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$); 10,9 (br s, 1H).

(c) Síntese do composto de protecção solar 3:

O composto de protecção solar 3 é preparado essencialmente pelo mesmo método que o composto de protecção solar 1 descrito no Exemplo 1b atrás, excepto a utilização do ácido 4(2-metil-propoxi) cinâmico (do Exemplo 2b atrás) no lugar do ácido 4-N, N-dimetil-amino-benzoico. O material bruto é purificado por cromatografia rápida (gel de sílica, 60/40 hexano/acetona) para produzir um sólido amarelo claro, ponto de fusão 113,5-115°C. Anal. Calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_6$: C, 73,03; H, 6,13; O, 20,84. Encontrado: C, 72,93; H, 6,07; O, 20,66. O espectro UV do composto 3 (solução de isopropanol) exhibe um $\lambda_{\text{max}} = 312$ ($\epsilon=35,480$).

EXEMPLO 3

Síntese do Composto 5 :

(a) Síntese do ácido 4-N, N-butil-metil-amino-benzoico:

Carrega-se um frasco de 500 ml de fundo redondo com

1 1 tubuladura equipado com um agitador vertical, um funil conta-
ta-gotas e um condensador de refluxo, com ácido 4-N-metil-amino-benzoico (25,0 g, 0,165 mol, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) 130 ml de benzeno, ácido acético glacial (40,0 g, 38,13 ml) e zinco em pó (42,5 g, 0,65 atom g). Esta mistura é aquecida sob refluxo com agitação de butiraldeído (29,74 g, 0,412 mol). Após se completar a adição, a mistura de reação é submetida a refluxo durante mais 3 horas. A solução quente é filtrada através do bolo de filtração Celite^(R) num funil de vidro aglomerado e lavada com mais 100 ml de benzeno quente. O filtrado é vazado num funil de separação contendo 200 ml de clorofórmio. Altera-se o pH até aproximadamente 1 com ácido hidrocloreto concentrado. Remove-se o clorofórmio e a camada aquosa é extraída com clorofórmio (3x150 ml). Lavam-se os extractos de clorofórmio, reunidos, com 150 ml de solução salina e secam-se sobre sulfato de magnésio. Após filtração e remoção dos solventes por evaporação rotativa e secagem sob vácuo a 45°C, obtêm-se 28,8 g (0,139 mol, 84%) de um sólido bege de ponto de fusão 131-134°C.

20 ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, 3H, J= 7,4Hz); 1,29(m, 2H); 1,51 (m, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,30 (t, 3H); 6,54, 6,57, 7,86 (aa'bb' quarteto, 4H); 14,0 (br s, 1H).
¹³C NMR (67,8 MHz, CDCl₃): 13,9, 20,2, 29,0, 38,4, 52,1, 110,4, 115,4, 132,1, 152,8, 172,7.

25 (b) Síntese do Composto de protocção solar 5:

Carrega-se um frasco de 110 ml de fundo arredondado equipado com um agitador magnético com uma dispersão de óleo de NaH a 80% (0,127 g, 4,23 mmol). A seguir, adiciona-se 15 ml do tipo HPLC, DMSO aquecendo-se a mistura a 70°C durante 15 mn. A seguir adiciona-se uma solução do ácido 4-N, N-butilmetil-amino-benzoico (0,77 g, 3,72 mmol como no Exemplo 3a) dissolvido em 5 ml DMSO, dando uma solução âmbar claro, limpa. Depois adiciona-se 4-(2-bromo-etoxi) benzofenona (1,19g, 3,72 mmol, como no Exemplo 1a) dissolvido em 5 ml DMSO e agita-se a mistura da reação durante 3 horas. A mistura é arre-

1 fecida, vazada num funil de separação contendo 50 ml de água
e 50 ml de éter, agita-se intimamente e separam-se as camadas.
Extrai-se a camada aquosa com éter (2x50 ml). Lavam-se as ca-
2 madras orgânicas reunidas com solução salina e secam-se sobre
5 sulfato de magnésio. Após filtração e remoção dos solventes
por evaporação rotativa, obtém-se 1,50 g de um óleo amarelo.

Obtém-se uma amostra analítica por cromatografia rápida
da (gel de sílica, 80/20 hexano/acetona) para produzir um óleo
viscoso amarelo claro. Anal. Calculada para $C_{27}H_{29}O_5N$: C,
10 72,46; H, 6,53; O, 17,88; N 3,13. Encontrado: C, 72,05; H,
6,55; O, 17,47; N, 3,29. O espectro ultravioleta do composto
5 (solução de isopropanol) exibe um $\lambda_{max} = 3,14$ ($\epsilon = 34,670$).

EXEMPLO 4

15 Síntese do Composto 6:

Deita-se 2,4-di-hidroxi-benzofenona (42,8 g, 0,2 mole)
num frasco de 500 ml equipado com um agitador e nitrogênio
positivo. A seguir adicionam-se 144 ml de água desionizada,
160 ml de etanol, 16,0 g (0,2 moles) de hidróxido de sódio a
20 50% e 1,2-di-bromo-etano (63,0 g, 0,33 moles). A mistura é de
pois aquecida sob refluxo durante 24 horas.

Separam-se a seguir os compostos voláteis por evapora-
ção rotativa para dar um sólido. Este material é aquecido com
150 ml de etanol, filtrado a quente e depois cristalizado.
25 Após secagem durante uma hora a 50°C sob vácuo de 0,1 mm (pon-
to de fusão 94,96°C) a filtração dá origem a 29,5 g de agu-
lhas acastanhadas que corresponde à 4-(2-bromo-etil)-2,4-di-
-hidroxi-benzofenona desejada.

Dissolve-se o ácido N-2-etil-hexil-N-metil-4-amino-
30 -benzoico (15 g, 0,057 moles) em 50 ml de metanol seguindo-
-se a adição de hidróxido de sódio (4,56 g, 0,057 moles de
uma solução a 50% dissolvida em 25 ml de metanol). As subs-
tâncias voláteis são depois removidas por roto-evaporação e
secos sob vácuo a 50°C durante 4 horas. Obtém-se 16,1 g de
35 sólido, coloca-se 15,0 g (0,0526 moles) deste sólido num fras

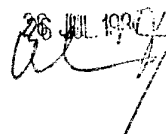
co de 250 ml equipado com um condensador, agitador e nitrogênio positivo. Adiciona-se 4-(2-bromo-etil)-2,4-di-hidroxi-benzofenona (16,8 g, 0,0526 moles) ao frasco com 150 ml de dimetil-formamida anidra e 0,2 g de brometo de dimetil-dioctil-decil-amônio e aquece-se esta mistura a 100°C durante 20 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, mistura de reação é vazada em 30 ml de água desionizada e 250 ml de éter di-etílico. A camada de água é extraída com 250 ml de éter di-etílico e depois reúnem-se as camadas de éter e secam-se sobre sulfato de magnésio. A roto-evaporação seguida por secagem sob vácuo (0,1 mm) a 50°C durante uma hora dá origem a 28,4 g de líquido que é o produto desejado: N-2-etil-hexil-N-metil-4-amino-benzoato de (4-etileno-2,4-di-hidroxi-benzofenona)

EXEMPLO 5

Síntese do Composto 8:

(a) Síntese do ácido 4-N, N-(2-etil-hexil)metil-amino-benzóico :

Carrega-se um frasco de 1000 ml de fundo redondo e 3 gargalos equipado com um agitador vertical, um funil conta-gotas e um condensador de refluxo com ácido 4-N-metil-amino-benzóico (25,0 g, 0,165 moles Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), 130 ml de tolueno, ácido acético glacial (40,0 g), e zinco em pó (42,5 g, 0,65 átomo g). Esta mistura é aquecida sob refluxo com agitação ao mesmo tempo que se adiciona gota a gota 2-etil-hexanal (84,6 g, 0,66 moles). Após se completar a adição, a mistura da reação é submetida a refluxo durante 16 horas. A análise TLC (gel de sílica, 50/50 hexano/acetona) mostra que nem todo o ácido reagiu. Adicionam-se depois mais 7,0 g de zinco em pó e 2 ml de ácido acético glacial. Após duas horas de refluxo adicional, a análise TLC mostrou que o ácido de partida foi consumido. Filtra-se a solução quente através de um bolo filtrante de Celite^(R) num funil de vidro aglomerado e lava-se com 100 ml de tolueno quente. O filtrado

26 JUL 1970


1 é vazado num funil de separação contendo 200 ml de água e
500 ml de clorofórmio. O pH da mistura é alterado para 1 com
ácido hidrocloreto concentrado. Após agitação íntima, a cama-
da de clorofórmio é escoada e a camada aquosa extraída com
5 clorofórmio (3x150 ml). Os extractos de clorofórmio reunidos
são lavados com 150 ml de solução salina e secos sobre sulfa-
to de magnésio. Após filtração e remoção dos solventes por
evaporação rotativa (0,1 torr, banho de água a 100°C), obtém-
-se 40,4 g de um sólido ceroso castanho claro. Este material
10 é recristalizado a partir de 120 ml de etanol a 90% para pro-
duzir 30,2 g de um sólido branco de ponto de fusão 55,5-57,5°C.
Anal-calculada para $C_{16}H_{25}O_2N$: C, 72,96; H, 9,57; O,
12,15; N, 5,32. Encontrada: C, 73,11; H, 9,62; O, 12,28; N,
5,23.

15 Alternativamente o ácido N-(2-etil-hexil)-N-metil-
-4-amino-benzoico pode ser preparado como se segue. Dissolve-
-se o 4-amino-benzoato de etilo em ácido acético/etanol 1:1
com 2-etil-hexanal. Depois adiciona-se Pd a 10% em Carbono
(2Kg de benzoato/75 g de catalisador). Esta mistura é coloca-
da sob atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente duran-
te 1 hora. A reacção é depois completada por TLC. Adiciona-se
20 um excesso de formaldeído aquoso a 40% e a reacção é posta
novamente sob atmosfera de hidrogénio a 30-35°C durante 1 ho-
ra. A reacção fica completa através de TLC. A mistura da rea-
ção é depois filtrada através de Celite e os solventes remo-
vidos. O material resultante é dividido entre a água e o clo-
reto de metileno. A camada de cloreto de metileno é depois
lavada com bicarbonato de sódio saturado. A camada de metile-
no resultante é depois seca sobre sulfato de magnésio e as
30 substâncias voláteis são removidas depois de filtração para
dar o produto desejado como éster etílico. Este material é
misturado com 12 volumes de etanol/éter (65:35) por peso de
éster etílico. Adicionam-se dois equivalentes mole de hidró-
xido de sódio e a mistura é depois submetida a refluxo duran-
te duas horas. A reacção é depois completada por TLC., a mai-
35

1 or parte do etanol é removido e adicionado mais água seguindo
-se a adição do ácido hidroclórico. O ácido carboxílico resul
tante desejado precipita a seguir. O processo total fica pró-
ximo do quantitativo. A recristalização do produto é feita
5 em 2Kg de ácido por 4,5 litros de etanol. O material recolhi-
do é de cerca de 70%.

(b) Síntese de 4-hidroxi-dibenzoil-metano

Carrega-se 1 frasco de 1000 ml de fundo redondo com
3 tubuladuras equipado com um agitador vertical, um funil con
10 ta-gotas, um condensador de refluxo com hidreto de sódio 80%
de dispersão de óleo (12,0 g, 0,40 moles) que é lavado duas ve-
zes com hexano. A seguir, adicionam-se 200 ml de glime (X, B
dimetoxi-etano) gota a gota. A mistura da reacção é submeti-
da a refluxo durante 45 minutos após a adição. A seguir, adi-
15 ciona-se gota a gota uma solução de benzoato de metilo (1362
g, 0,10 moles) dissolvida em 100 ml de glime. A mistura da
reacção é submetida a refluxo durante 16 horas após o que ao
mesmo tempo a maior parte do glime é destilado à pressão de
aspiração. O vaso do resíduo é arrefecido num banho de gelo
20 e adicionam-se 3MM ml de éter seguindo-se a adição cautelosa
de 200 ml de água. A mistura é vazada num funil de separação,
agitada intimamente e a camada aquosa removida. A camada de
éter é lavada com água fria (2x200 ml) e depois com 100 ml de
hidróxido de sódio aquoso frio a 1%.

25 As camadas aquosas reunidas são cuidadosamente vaza-
das numa mistura de 400 g de gelo mais 90 ml de ácido clorí-
drico concentrado. O sólido verde amarelado que precipita é
recolhido por filtração de sucção e lavado com um pouco de
água fria. Este material é recristalizado a partir de 95% de
30 etanol para produzir 13,1 g de um sólido amarelo, ponto de
fusão 153-156°C. Anal. calculada para $C_{15}H_{12}O_3$: C, 74,99;
H, 5,03; O, 19,98. Encontrada: C, 74,72; H, 5,02; O, 19,80.

(c) Síntese de 4-(2-bromo-etoxi) dibenzoil-metano:

Carrega-se um frasco de 500 ml de fundo redondo com
35 uma tubuladura que contém um agitador magnético, com 4-hidro

1 xi-dibenzoil-metano (30,10 g, 0,125 moles, como do Exemplo
4b). Adiciona-se depois uma solução de hidróxido de sódio
(6,0 g) dissolvida em 100 ml de água. A seguir adiciona-se
1,2-di-bromo-etano (46,97 g, 0,250 moles) dissolvido em 100 ml
5 de etanol. A solução castanho alaranjado escuro é submetida
a refluxo durante 4 horas. A análise TLC (gel de sílica,
80/20 hexano/acetona) mostra ainda material de partida que fi-
cou. Adiciona-se a seguir hidróxido de sódio (1,0 g dissolvi-
do numa quantidade mínima de água) e depois 1,2-dibromo-etano
10 (5,0 g). A mistura de reacção é submetida a refluxo durante
16 horas.

Os solventes são removidos por evaporação rotativa pa-
ra dar um sólido castanho escuro que é suspenso em 200 ml de
acetona e agitado a 40°C durante 1 hora. Os sólidos são fil-
15 trados e a solução de acetona concentrada até cerca de 50 ml
por evaporação rotativa. Esta solução é vazada em 600 ml de
água contendo 6,0 g de carbonato de sódio para produzir 56,6
g de um precipitado amarelo de ponto de fusão 94,98°C. Este
material é recristalizado a partir de etanol.

20 ¹H NMR (60 MHz, Acetona-d₆): 3,7 (t, 2H); 4,3 (t, 2H); 6,8-8,1
(complexo, 11H).

(d) Síntese do composto de protecção solar 8:

Carrega-se um frasco de 500 ml de fundo redondo equi-
pado com um agitador vertical, um funil de conta-gotas e um
25 condensador de refluxo com uma dispersão de óleo NaH a 80%
(1,28 g, 42,6 moles) que é lavado com hexano. A seguir adicio-
na-se 100 ml de DMF e aquece-se a lama até 70°C com agitação,
ao mesmo tempo que se adiciona gota a gota uma solução do áci-
do 4-N,N-(2-etil-hexil) metil-amino-benzoico (11,22 g, 42,6
30 moles, como do exemplo 4a) dissolvido em 30 ml de DMF. A mis-
tura de reacção é agitada durante 1 hora. A seguir adiciona-
-se gota a gota uma solução de 4-(2-bromo-etoxi)dibenzoil-me-
tano (14,79 g, 42,6 mmoles, como do Exemplo 4c) dissolvida em
50 ml de DMF. A mistura da reacção é agitada durante 16 horas
35 a 70°C. Depois a mistura da reacção é arrefecida e vazada num

(26 JUL 1997)

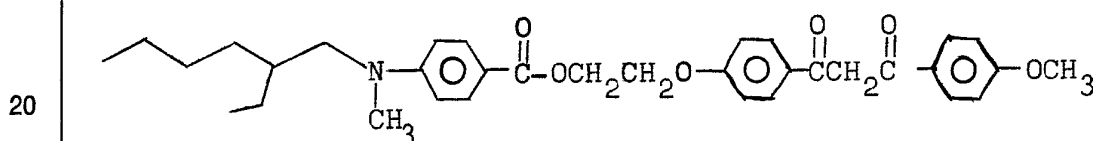
1 funil de separação contendo 200 ml de água e 200 ml de éter e
agitada intimamente. Separam-se as camadas e a camada aquo-
sa é extraída com éter (2x200 ml). As camadas de éter, reuni-
das, são lavadas com 50 ml de solução salina e secas sobre
5 sulfato de magnésio. Após filtração, os solventes são removi-
dos por evaporação rotativa (0,5 Torr) para produzir um óleo
âmbar. Prepara-se uma amostra analítica por purificação com
cromatografia rápida (gel de sílica, 90/10 hexano/acetona) e
trituração do material cromatografado com a adição de mais
10 90/10 hexano/acetona. Ponto de fusão 73-75°C.

Anál. calculada para $C_{33}H_{39}O_5N$: C, 74,84; H, 7,42; O, 15,10
N, 2,64. Encontrado: C, 74,68; H, 7,47; O, 15,37; N, 2,66.

O espectro UV do composto 8 (solução de isopropanol) exhibe um
 $\lambda_{max} = 317$ ($\epsilon = 45,570$) e $\lambda_{max} = 352$ ($\epsilon = 33,280$).

15 EXEMPLO 5

Síntese do composto 9



Composto 9

(a) Síntese de 4-hidróxi-4'-metoxi-dibenzoil-metano:

25 Este composto é preparado por um processo análogo ao
utilizado para preparar 4-hidroxi-dibenzoil-metano, utilizando
do 4-metoxi-benzoato de metilo em vez de benzoato de metilo
como se utilizou no Exemplo 4b. Ponto de fusão = 180-182°C.

Anál. calculada para $C_{16}H_{14}O_4$: C, 71,10; H, 5,22; O, 23,68.
Encontrada : C, 71,15; H, 5,54; O, 23,47.

30 (b) Síntese do composto de protecção solar 9:

Este composto é preparado essencialmente pelo mesmo
processo que o utilizado para preparar o composto de protecção
solar 8 (como no Exemplo 4d) utilizando o ácido 4-N,N-(2-etil-
35 -hexil)metil-amino-benzoico (como no Exemplo 4a) e 4-(2-bromo-
etoxi)-4'-metoxi-dibenzoil-metano (preparado por um processo

- 1 análogo ao do Exemplo 4c a partir de 4-hidroxi-4'-metoxi-di-benzoil-metano do Exemplo 5a).

EXEMPLO 6

5 Síntese do Composto 10:

O composto 10 pode ser sintetizado pelo mesmo processo que o utilizado no composto 6 excepto a substituição do ácido 4-N-N-di-(2-etil-hexil)amino-benzoico pelo ácido 4-N-(2-etil-hexil)-N-metil-amino-benzoico.

10

EXEMPLO 7

Síntese do Composto 11:

O composto 11 pode ser sintetizado pelo mesmo processo que o utilizado para o composto 8 excepto a utilização do ácido 4-N-(2-etil-hexil)-N-metil-amino-benzoico em vez do ácido 4-N,N-di-(2-etil-hexil)amino-benzoico.

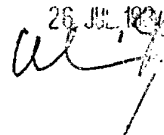
15

20

25

30

35


EXEMPLOS 8-14

As seguintes composições de protecção solar são representativas da presente invenção:

		<u>% em peso</u>						
5	Exemplo # :8	9	10	11	12	13	14	
	Componente:							
	Composto de protecção solar:							
10	# (1)	10	-	-	-	-	7.5 -	
	# (3)	-	3	-	-	-	-	
	# (5)	-	-	6	-	-	4.9	
	# (8)	-	-	-	10	-	2.1	
15	# (9)	-	-	-	-	7.5	10 -	
	Copolímero de Etileno/Acrilato1	.75	0.25	0.45	0.75	0.75	1.25 0.5	
20	Glicerina	3.50	6.00	5.50	4.00	3.50	2.00 5.0	
	Petróleo	1.50	2.50	2.00	-	1.50	0.50 2.0	
	Dimeticone ²	.30	0.50	0.30	0.40	0.30	0.20 0.40	
	Steareth-100	.48	0.48	0.7	0.3	0.375	0.90 0.70	
25	Glicerol							
	Mono-estearato	.32	0.32	0.8	0.7	0.875	0.80 0.30	
	Álcool Cetílico	1.20	1.2	1.0	1.0	1.0	1.50 1.20	
	Acido Esteânico	.52	.52	.52	0.52	0.52	0.52 0.52	
30	Carbopol 934 ³	.08	.08	.15	0.09	0.18	0.20 0.10	
	Carpobol 941 ³	.06	.06	.08	0.09	0.05	0.05 0.10	
	Metil-Paraben ⁴	.20	.2	.2	.2	0.20	.2 0.20	

58.259

Case WMP 3549 R

26 JUL 1987

1	Propil-Paraben	.10	.1	.1	.1	0.10	.1	0.10
	Imidazolidinil							
	Ureia	.10	.1	.1	.1	.10	.1	0.10
5	Tetra-sódio							
	EDTA	.10	.1	.1	.1	.10	.1	0.10
	Tirosina	.10	.1	.1	.1	.10	.1	0.10
	Hidróxido de							
10	Potássio	.31	0.35	0.37	0.31	0.395	0.32	0.37
	Dióxido de Titâ-							
	nio	.30	0.20	0.30	0.40	0.40	0.50	0.40
	Perfume	.18	0.08	0.15	0.13	0.10	0.25	0.15
15	Água	<u>79.90</u>	<u>83.86</u>	<u>81.08</u>	<u>80.71</u>	<u>79.455</u>	<u>72.91</u>	<u>80.66</u>
	TOTAL	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

20 ¹ Oferecido pela Allied Chemical Company como AC 540A possuindo um peso molecular médio de 4271 e 5% de etileno

² Polidimetil-siloxano oferecido por Dow Corning como DC-200

³ Polímeros de Carboxi-vinil oferecidos por B.F. Goodrich

25 ⁴ Conservantes oferecidos por Sutton Laboratories

As composições anteriores podem ser preparadas adicionando os seguintes componentes :

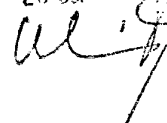
<u>Parte</u>	<u>Material</u>
30 I	Água
	Carbopol 934
	Carbopol 941
	Metil-Paraben
	Propil-Paraben
35	Glicerina

- 1 II Agentes de protecção solar
 Alcool Cetílico
 Estearato de Glicerol
 Steareth -100
5 Ácido Esteárico
 Dimeticone
 Petrolatum
 Etileno/Copolímero de Acrilato
- 10 III Tetra-sódio EDTA
 Hidróxido de Potássio
 Dióxido de Titânio
- 15 IV Tirosina
 Imidazolidinil-Ureia
 Perfume

20 A composição é preparada misturando a fase aquosa (Parte I) a 71-99°C num tanque de mistura construído à escala equipado com chicanas e um agitador. A fase oleosa (Parte II) é misturada a 71-110°C num tanque de mistura separado equipado com um agitador. Ambas as partes I e II são misturadas até se obterem fases homogêneas.

25 A fase aquosa (Parte I) é depois bombeada para a fase oleosa (Parte II) numa quantidade igual a 60-110% da fase oleosa (Parte II). Esta pré-mistura de óleo/água é conduzida a uma temperatura de cerca de 71-99°C e agitada até se obter uma mistura homogênea. A pré-mistura óleo/água é depois bombeada na fase aquosa restante (Parte I) e conserva-se a temperatura entre cerca de 71-99°C. Os ingredientes da parte III são depois adicionados enquanto se mantém a agitação e se conserva a temperatura em 71-99°C. A composição é depois introduzida num vaso fechado equipado com uma sonda ultrassônica para uma velocidade de fluxo de 0,5-6,5 Kg/min. A frequência ultrasônica pode variar entre 15 e 40 KHz. A composição é depois processada

35



1 através de um permutador de calor e/ou arrefecedor com camisas até uma temperatura de 71-99°C. Os componentes da parte IV são depois adicionados enquanto se mantém a agitação até se obter uma mistura homogênea.

5 A composição é depois bombeada através de um permutador de calor até arrefecer a 21-32°C. Enquanto se espera até atingir o estado estacionário, a composição pode ser recristalizada para o tanque de mistura. A composição é depois armazenada em garrafas de vidro.

10 A composição de protecção solar do Exemplo 11 é esfregada na pele da pessoa para a proteger da radiação de comprimento de onda UVA e UVB. Aplica-se uma fina camada desta composição de protecção solar à pele que vai ser exposta a esta radiação. Esta composição de protecção solar é facilmente
15 aplicada à pele e o agente de protecção solar não é imediatamente absorvido pela pele ou prontamente retirado. Além disso proporciona uma protecção constante e uniforme contra ambas as radiações UVA e UVB.

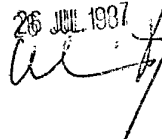
20 EXEMPLO 15

Penetração na pele pelos Agentes de Protecção solar da Presente Invenção:

25 A penetração na pele é feita com a pele abdominal humana (Shriner's Burns Institute) montada numa célula de difusão de vidro despolido. A área da superfície da pele exposta é 0,785 cm². Os agentes de protecção solar são aplicados como uma solução (100 microlitros) num veículo (banho de etanol como de iso-sorbeta de dimetilo). O depósito recebedor é
30 4,5 ml de veículo. O depósito é agitado e mantido a 37°C. A penetração é determinada pela leitura da absorvância UV do depósito. Foram feitos ensaios em triplicado.

A Penetração dos Agentes de Protecção Solar da Presente Invenção V.S. Agentes de Protecção Solar Utilizador Normalmente

26 JUL 1987

1 Protector Solar Material Total Penetrado em 24 horas (ug/cm²)

4-N,N-dimetil-amino-benzoato de 2-etil-hexilo 70

(Veículo de etanol)

5 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona 21

(Veículo de iso-sorbeto de dimetilo)

Composto 5 5 (em 30 horas)

(Veículo de iso-sorbeto de dimetilo)

10 Composto 8 13

(Veículo de etanol)

A pequena quantidade de penetração na pele pelos agentes de protecção solar eficazes na presente invenção proporciona uma camada uniforme de protecção para a pele contra ambas as radiações UVA e UVB. Esta protecção contra a radiação UVA e UVB não variará com o tempo como pode ocorrer utilizando uma mistura que contém moléculas que são absorvidas e/ou desaparecem a velocidades diferentes. A protecção relativa UVA para UVB não variará com o tempo para os agentes de protecção solar da presente invenção. Além disso a protecção pelos agentes de protecção solar da presente invenção dura muito mais tempo porque a perda pela absorção através da pele é menor. Finalmente, há menor tendência para a toxicidade, (tipicamente na forma de irritação da pele) dos agentes de protecção solar da presente invenção, devido a esta pequena quantidade de penetração na pele.

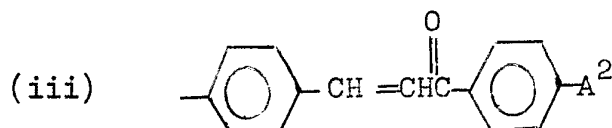
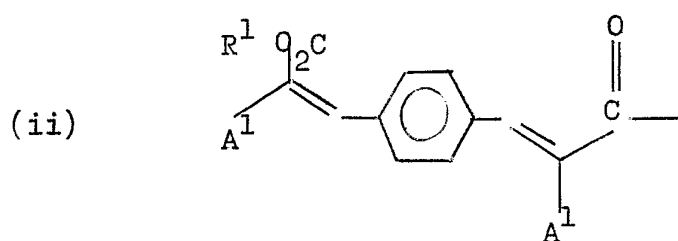
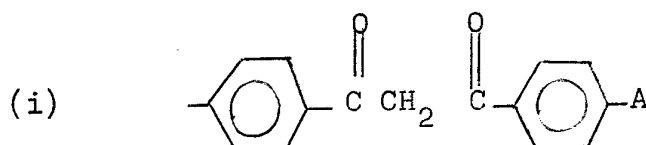
O depósito do primeiro pedido para o invento acima descrito foi efectuado nos Estados Unidos da América, em 27 de Junho de 1986 sob o nº. 879.725.

- R E I V I N D I C A Ç Õ E S -

35 1ª. - Processo para a preparação de novos agentes de

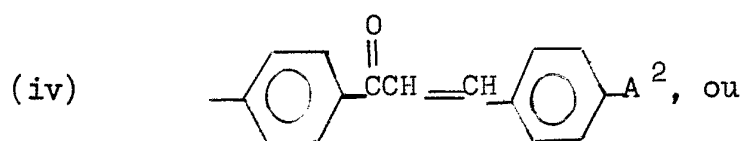
1 protecção solar caracterizado por se fazer reagir um composto
 2 contendo uma porção cromófora de absorção de radiação ultra
 3 violeta A na forma de um anel aromático contendo um grupo car-
 4 bonilo, utilizando uma reacção de esterificação ou de forma-
 5 ção de uma amida com um composto contendo uma porção cromófo-
 6 ra de absorção de radiação ultra violeta B na forma de um
 7 anel aromático contendo um grupo carbonilo em que no produto
 8 final as duas porções cromóforas estão ligadas covalentemente
 9 de tal forma que os sistemas de electrões destas porções não
 10 estão directamente acoplados.

2^a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-
 racterizado por a porção de absorção de radiação ultra viole-
 ta A ser seleccionada de:

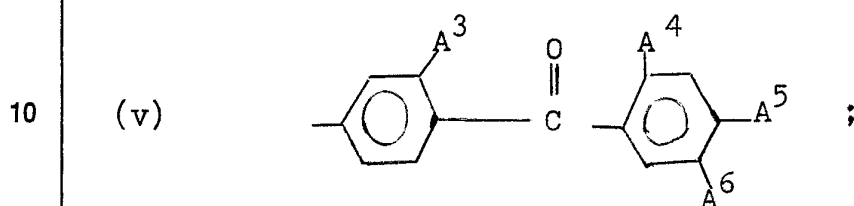


26 JUL 1994
[Signature]

1



5

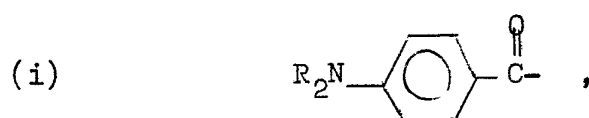


10

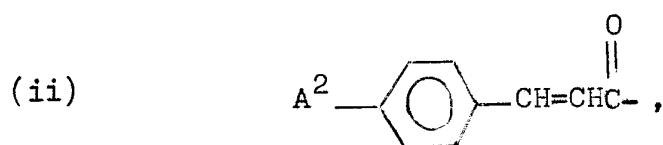
15

e a porção de absorção da radiação ultra violeta B ser selecionada de:

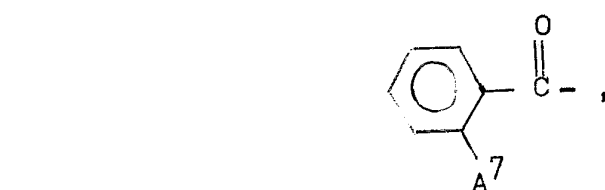
20



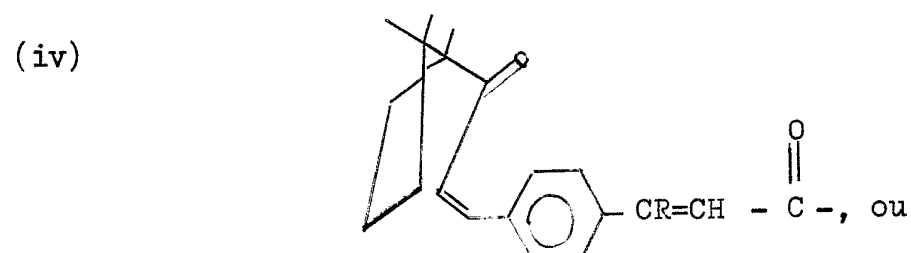
25



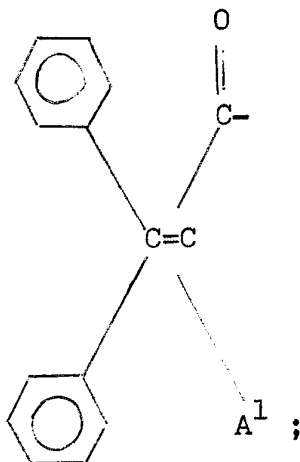
30



35



(v)



3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente de protecção solar ser preparado por esterificação de 2-hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi)benzofenona com ácido 4-N,N-(2-etil-hexil) metilamino-benzoico; esterificação de 4-(2-hidroxi-etoxi) di-benzoilmetano com ácido 4-N,N-(2-etil-hexil)metilaminobenzoico; esterificação de 2-hidroxi-4(2-hidroxi-etoxi)benzofenona com ácido N,N-di-(2-etil-hexil)-4-amino-benzoico; ou esterificação de 4-(2-hidroxi-etoxi) di-benzoil-metano com ácido N,N-di-(2-etil-hexil)-4-amino-benzoico.

Lisboa, 26 JUL.1987

Por THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

O AGENTE OFICIAL