



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0902603-7 B1

(22) Data do Depósito: 29/07/2009

(45) Data de Concessão: 01/11/2016



(54) Título: USO COSMÉTICO DE PELO MENOS UM COMPOSTO DITIOLANO, COMPOSTO DITIOLANO, COMPOSIÇÃO E PROCESSO COSMÉTICO DE PREPARAÇÃO DA PELE PARA O SOL

(51) Int.Cl.: A61K 8/49; A61K 8/44; A61K 8/46; A61Q 17/04; A61Q 19/00

(30) Prioridade Unionista: 24/09/2008 FR 0856414, 28/11/2008 FR 0858078

(73) Titular(es): L'OREAL

(72) Inventor(es): XAVIER MARAT, Inventor(a), KARINE LUCET-LEVANNIER, LAURENT MARROT

**“USO COSMÉTICO DE PELO MENOS UM COMPOSTO DITIOLANO,
COMPOSTO DITIOLANO, COMPOSIÇÃO E PROCESSO COSMÉTICO DE
PREPARAÇÃO DA PELE PARA O SOL”**

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção trata do uso de compostos ditiolanos particulares de fórmula (I) em composições úteis no campo do tratamento ou da prevenção dos distúrbios induzidos por um estresse oxidativo, em particular provocados pela irradiação solar e das composições que os contêm.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 A pele é o órgão mais externo de nosso corpo e é portanto o primeiro alvo de estresse ambientais, representados especialmente pelas radiações ultravioletas da luz solar, UVB e UVA. De fato, a exposição aguda ou crônica ao sol é conhecida por induzir efeitos biológicos e clínicos deletérios sobre o organismo.

15 Os danos cutâneos ligados a uma exposição crônica (irradiação répétée) ou aguda (irradiação forte) aos UV-A ou aos UV-B foram bem estudados; sabe-se em particular que:

- os UV-B (290-300nm; 5% dos UV totais), com comprimentos de ondas mais energéticos, afetam sobretudo as células epidérmicas (queratinócitos), agindo sobre o DNA;

20

- os UV-A (320-400nm; 95% dos UV totais), mais penetrantes, atingem as células dérmicas tais como os fibroblastos e agem indiretamente através da geração de radicais livres;

- além disso, uma exposição prolongadas às radiações ultravioletas, tem por efeito uma estimulação da expressão das collagenases, particularmente da metaloproteinase matricial de tipo 1 (MMP-1).

25

Nos planos celular e molecular, o impacto das radiações UVB e UVA induz diversas reações, como a indução direta e indireta de lesões no

DNA.

Na indução direta de lesões no DNA, algumas são específicas das radiações UV, como os dímeros de pirimidinas e os 6,4 fotoproduzidos. Em caso de erro da reparação pelos sistemas enzimáticos especializados (nucleotide excision repair NER, ou global excision repair GER), elas podem ser responsáveis por mutações que dão por sua vez origem a um processo tumoral que leva ao desenvolvimento de cânceres cutâneos. Constata-se aliás nas células provenientes desses tumores uma incidência muito elevada de mutações características do impacto dos UV solares. Essas lesões no DNA dão também origem a processos apoptóticos que induzem a formação de células características na epiderme que são as “sunburn cells”. Deve-se notar também que os UV são responsáveis no plano celular pela geração de espécies reativas do oxigênio, que causam por sua vez numerosos efeitos biológicos como a indução de danos oxidativos no DNA (8 oxo Guanina) ou de numerosos genes.

Enfim, além dos efeitos descritos principalmente sobre os dois tipos celulares principais da pele que são os queratinócitos que formam a epiderme estratificada e diferenciada, e os fibroblastos responsáveis pela síntese e pela renovação da matriz extracelular dérmica, os UV possuem também um impacto sobre as células de Langerhans, que possuem uma função imunológica de apresentação do antígeno.

Os efeitos deletérios dos UV na pele (eritema, fotocarcinogênese, fotoenvelhecimento, fotoimunossupressão....) são induzidos por uma ação direta dos UV sobre certos cromóforos celulares como o DNA, e também por uma ação indireta. A energia transportada pelos UV é de fato capaz de desencadear a formação de espécies ativadas do oxigênio (EAO), como o oxigênio singlete e o ânion superóxido, por meio de reação de fotossensibilização que envolve fotossensibilizantes endógenos tais como as riboflavinas, as bilirubinas, a

faeomelanina e os derivados porfirínicos. O oxigênio singlete e o ânion superóxido vão ser objeto de uma cascata de reações que acarretam a produção de outros EAO como o peróxido de hidrogênio e os radicais hidroxilas. Os EAO assim gerados, danificam o DNA, as membranas celulares e certas

5 proteínas (enzimas, fatores de transcrição...).

As células são dotadas de uma defesa antioxidante enzimática (superóxidos dismutases Cu-Zn e Mn, catalases, glutathione peroxidases...) e não enzimática (vitaminas E e C, tióis como glutathione, β -caroteno, oligoelementos...) cujo papel é manter o potencial redox intracelular, mas essa

10 capacidade de defesa pode ser ultrapassada quando existe um estresse oxidativo intenso.

O tripeptídeo glutathione (γ -L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine ou GSH) é o mais comum e abundante dos tióis não protéicos de baixo peso molecular. A maior parte da GSH intracelular encontra-se em forma reduzida (GSH). O

15 dissulfeto de glutathione (GSSG) representa menos de 0,5% da GSH total. Na maior parte das células animais, a concentração da GSH está compreendida entre 1 e 10mM ao passo que ela é da ordem de 0,5 e 10 μ M no plasma. A função tiol localizada no resíduo cisteína lhe confere um potencial redox (aproximadamente -230 mV) preponderante nos fenômenos metabólicos de

20 oxidorredução. Suas propriedades redutoras e nucleófilas desempenham um papel importante na proteção contra as alterações oxidantes dos lipídios, das proteínas e os ácidos nucleicos. Em situação de estresse oxidante, seu papel protetor e desintoxicante resulta principalmente de sua função coenzima das glutathione peroxidases e das glutathione-S-transferases. É também objeto de

25 interações sinérgicas com outros componentes do sistema de proteção antioxidante tais como a vitamina C, a vitamina E, e as superóxido dismutases.

A diminuição do nível de glutathione vai portanto afetar o balanço celular redox. É em particular conhecido que uma exposição aos UV acarreta a

depleção da taxa de GSH intracelular aumentando assim a sensibilidade das células ao estresse oxidativo.

A pele pode ser protegida dos efeitos prejudiciais da radiação UV pelo uso de filtros solares. Esses produtos contêm moléculas que absorvem os comprimentos de onda nocivos antes que eles atinjam a pele e a danifiquem, prevenindo assim contra os efeitos agudos e crônicos de uma exposição aos UV.

No entanto, os filtros solares não possuem uma ação global. Como não existem filtros que permitam uma absorção total dos comprimentos de ondas nocivos (UVB, UVA e UVA longa), uma estratégia de fotoproteção baseada na indução dos sistemas de defesa antioxidante endógena, oferece perspectivas interessantes.

Existe portanto uma necessidade real de encontrar soluções adicionais nesse campo a fim de reconstituir e/ou preservar a taxa de glutação endógeno após exposição aos UV. Isso pode ser considerado pela estimulação com um ativo dos sistemas naturais endógenos de defesa e/ou de reparação celular após um estresse UV.

O ácido lipóico ou tióctico (1,2 ditiaciclopentano-3-valérico) é um um ditiol endógeno amplamente encontrado nas plantas e nos animais. É uma coenzima do metabolismo dos lipídios e dos hidratos de carbono nos complexos multienzimáticos mitocondriais tais como a piruvato desidrogenase e a α -cetoglutarato desidrogenase. O ácido lipóico aumenta igualmente a taxa celular de glutação por regeneração da glutathione oxidada (GSSG) e o aumento da atividade de γ -glutamylcisteína ligase (enzima que controla a síntese de GSH).

Conhecem-se no pedido WO2008/058999 compostos ditiolanos siloxânicos ou silânicos que permitem aumentar a taxa de glutação após depleção UV induzida em particular o composto 5-(1,2-ditiolano-3-il)-N-[3-

(trimetilsilil)propil]pentanamida e o composto 5-(1,2-ditiolano-3-il)pentanoato de (trimetilsilil)metila. Entretanto, a proteção conferida por esses ativos diante da depleção da GSH induzida pelos UV diários não é ainda plenamente satisfatória.

5 A Depositante revelou agora que certos compostos ditiolanos de fórmulas (I) particulares que serão definidas a seguir permitem aumentar de modo significativo a taxa de glutação após depleção UV induzida em relação aos compostos ditiolanos da arte anterior e poder assim reforçar e/ou preservar a proteção antioxidante natural da pele diante do estresse oxidativo em
10 particular causado pelas radiações UV.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção tem, portanto, por objeto o uso cosmético de pelo menos um composto ditiolano de fórmula (I) em uma composição que compreende um meio fisiologicamente aceitável, com a finalidade de reforçar
15 e/ou de preservar a proteção antioxidante natural da pele, em particular o sistema de defesa antioxidante endógeno, diante do estresse oxidativo em particular causado pelas radiações UV.

A presente invenção tem em particular por objeto o uso cosmético de pelo menos um composto ditiolano de fórmula (I) em uma composição que
20 compreende um meio fisiologicamente aceitável, com a finalidade de reforçar e/ou de preservar a taxa de glutação intracelular endógena que confere a proteção antioxidante natural da pele.

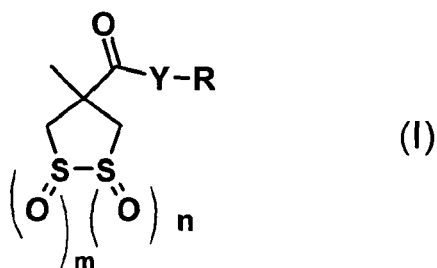
Por "pele", entende-se toda superfície cutânea do corpo humano, compreendendo pele, mucosa, semimucosa, incluindo portanto lábios, couro
25 cabeludo bem como os anexos da pele, em particular unhas, pelos, cabelos.

Um "meio fisiologicamente aceitável" é de acordo com a presente invenção um meio cosmética ou farmacêuticamente aceitável compatível com a pele, as mucosas, as unhas e/ou os cabelos, ou um meio administrável pela via

oral.

Outros objetos da presente invenção serão definidos mais adiante na continuação da descrição.

Os compostos ditiolanos de acordo com a presente invenção
 5 invenção correspondem à fórmula (I) indicada a seguir:



na qual:

Y designa O, NR₁ ou S

R₁ designa um átomo de hidrogênio; um grupo hidrocarbonado
 10 alquila saturado linear com C₁-C₂₀ ou ramificado com C₃-C₂₀ ou insaturado com
 C₂-C₂₀; um grupo fenila eventualmente substituído por uma ou mais hidroxilas
 e/ou por um ou mais radicais alcóxi com C₁-C₈;

R designa um átomo de hidrogênio; ou um grupo hidrocarbonado
 alquila saturado linear com C₁-C₂₀ ou ramificado com C₃-C₂₀ ou insaturado com
 15 C₂-C₂₀; ou um grupo fenila eventualmente substituído por uma ou mais
 hidroxilas e/ou por um ou mais radicais alcóxi com C₁-C₈; ou um grupo alquila
 saturado com C₁-C₈ que possui um substituinte fenila eventualmente
 substituído por uma ou mais hidroxilas e/ou por um ou mais radicais alcóxi com
 C₁-C₈;

20 R possui eventualmente um ou mais substituintes escolhidos
 entre OR₂, SR₂, NR₂R₃, COOR₂ nos quais:

R₂ designa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidrocarbonado
 saturado linear com C₁-C₅ ou ramificado com C₃-C₅ ou insaturado com C₂-C₅,
 ou um grupo fenila;

R_3 designa um átomo de hidrogênio; um grupo hidrocarbonado saturado linear com C_1-C_5 ou ramificado com C_3-C_5 ou insaturado com C_2-C_5 ; um grupo fenila; um grupo acetila;

Quando Y designa NR_1 , R e R_1 podem formar um ciclo escolhido entre pirrolidina, pirrolina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azepina;

$m = 0$ ou 1 ou 2;

$n = 0$ ou 1 ou 2;

bem como seus sais, seus quelatos, seus solvatos e seus isômeros óticos.

Os sais dos compostos descritos na presente invenção compreendem sais não tóxicos convencionais dos referidos compostos tais como os que são formados a partir de ácidos orgânicos ou minerais. Como exemplo, podem ser citados os sais de ácidos minerais, tais como o ácido sulfúrico, o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido iodídico, o ácido fosfórico, o ácido bórico. Podem igualmente ser citados os sais de ácidos orgânicos, que podem comportar um ou mais grupos ácido carboxílico, sulfônico, ou fosfônico. Pode se tratar de ácidos alifáticos lineares, ramificados ou cíclicos ou ainda de ácidos aromáticos. Esses ácidos podem comportar, ainda, um ou mais heteroátomos escolhidos entre O e N, por exemplo na forma de grupos hidroxila. Podem ser citados em particular o ácido propiônico, o ácido acético, o ácido tereftálico, o ácido cítrico e o ácido tartárico. Os sais de bases orgânicas ou minerais tais como os sais de trietanolamina, de aminopropanodiol, de sódio, de zinco.

Os solvatos aceitáveis para o uso não terapêutico dos compostos descritos na presente invenção compreendem solvatos convencionais tais como os que são formados na última etapa de preparação dos referidos compostos devido à presença de solventes. Como exemplo, podem ser citados

os solvatos devidos à presença de água ou de álcoois lineares ou ramificados como o etanol ou o isopropanol.

Os isômeros óticos são em particular os enanciômeros e os diastereoisômeros.

5 De modo preferencial, os grupos alcóxi são lineares com C_1-C_4 e mais preferencialmente metóxi, etóxi, propóxi, butóxi e mais preferencialmente ainda metóxi.

De modo preferencial, os grupos hidrocarbonados são alquilas lineares ou ramificados e podem ser escolhidos entre: metila, etila, propila,
10 isopropila, butila, isobutila, tercio-butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila, decila, undecila, docécila, tridecila, tetradecila, pentadecila, hexadecila, heptadecila, octadecila, nonadecila, icosila.

De modo mais preferencial, os grupos hidrocarbonados são radicais alquilas lineares ou ramificados saturados com C_1-C_8 : metila, etila,
15 propila, isopropila, butila, isobutila, tercio-butila, pentila, hexila, heptila, octila.

De preferência, os compostos de fórmula (I) possuem os seguintes significados:

Y designa S, O, NR_1

R_1 designa um átomo de hidrogênio; um grupo hidrocarbonado
20 alquila saturado linear com C_1-C_{10} ou ramificado com C_3-C_{10} ;

R designa um átomo de hidrogênio; um grupo hidrocarbonado alquila saturado linear com C_1-C_{20} ou ramificado com C_3-C_{20} ; um grupo fenila eventualmente substituído por uma ou mais hidroxilas e/ou por um ou mais radicais alcóxi com C_1-C_3 ; um grupo alquila saturado com C_1-C_5 que possui um
25 substituinte fenila eventualmente substituído por uma ou mais hidroxilas e/ou por um ou mais radicais alcóxi com C_1-C_3 ;

um grupo hidrocarbonado alquila linear com C_1-C_5 substituído por um ou mais grupos idênticos ou não escolhidos entre OR_2 , SR_2 , NR_2R_3 ,

COOR₂ nos quais:

R₂ designa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidrocarbonado saturado linear com C₁-C₅ ou ramificado com C₃-C₅ ou insaturado com C₂-C₅,

R₃ designa um átomo de hidrogênio; um grupo hidrocarbonado saturado linear com C₁-C₅ ou ramificado com C₃-C₅; um grupo fenila; um grupo acetila;

quando Y=NR₁, R e R₁ podem formar um ciclo pirrolidina,

n = 0 ou 1 ou 2

m = 0 ou 1 ou 2

bem como seus sais de ácido ou de base, seus quelatos, seus solvatos e seus isômeros óticos.

Mais preferencialmente, os compostos de fórmula (I) possuem os seguintes significados:

Y designa O ou NR₁;

R₁ designa um átomo de hidrogênio; um grupo hidrocarbonado alquila saturado linear com C₁-C₁₀ ou ramificado com C₃-C₁₀;

R designa um átomo de hidrogênio; um grupo hidrocarbonado alquila saturado linear com C₁-C₁₀ ou ramificado com C₃-C₁₀; um grupo fenila eventualmente substituído por uma ou mais hidroxilas e/ou por um ou mais radicais metóxi; um grupo hidrocarbonado alquila saturado com C₁-C₃ possédant um substituinte fenila eventualmente substituído por uma ou mais hidroxilas e/ou por um ou mais radicais met óxi; um grupo hidrocarbonado alquila linear com C₁-C₄ substituído par um ou mais grupos idênticos ou não escolhidos entre OR₂, SR₂, NR₂R₃, COOR₂ nos quais:

R₂ designa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidrocarbonado saturado linear com C₁-C₅ ou ramificado com C₃-C₅,

R₃ designa um átomo de hidrogênio; um grupo hidrocarbonado saturado linear com C₁-C₅ ou ramificado com C₃-C₅;

$n = 0$ ou 1 ou 2

$m = 0$ ou 1 ou 2

bem como seus sais de ácido ou de base, seus quelatos, seus solvatos e seus isômeros óticos.

5 Mais preferencialmente ainda, os compostos de fórmula (I) possuem os seguintes significados:

Y designa NR_1

R_1 designa um átomo de hidrogênio; um grupo hidrocarbonado alquila saturado linear com $\text{C}_1\text{-C}_4$;

10 R designa um átomo de hidrogênio; um grupo hidrocarbonado alquila saturado linear com $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ou ramificado com $\text{C}_3\text{-C}_{10}$; um grupo fenila; um grupo alquila saturado linear com $\text{C}_1\text{-C}_4$ substituído por um fenila substituído ou não por um ou mais grupos idênticos ou não escolhidos entre OH, OMe; um grupo hidrocarbonado alquila linear com $\text{C}_1\text{-C}_4$ substituído por um ou mais
15 grupos idênticos ou não escolhidos entre OH, NHAc, SR_2 , COOR_2 com R_2 sendo um hidrogênio ou um grupo alquila linear com $\text{C}_1\text{-C}_4$;

$n = 0$ ou 1 ou 2 , $m = 0$ ou 1 ou 2

bem como seus sais de ácido ou de base, seus quelatos, seus solvatos e seus isômeros óticos.

20 Mais particularmente, os compostos de fórmula (I) possuem os seguintes significados:

Y designa NH

R designa um átomo de hidrogênio; um grupo hidrocarbonado alquila saturado linear com $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ou ramificado com $\text{C}_3\text{-C}_{10}$; um grupo fenila;
25 um grupo alquila saturado linear com $\text{C}_1\text{-C}_4$ substituído por um fenila substituído ou não por um ou mais grupos idênticos ou não escolhidos entre OH, OMe; um grupo hidrocarbonado alquila linear com $\text{C}_1\text{-C}_4$ substituído por um ou mais grupos idênticos ou não escolhidos entre OH, NHAc, SR_2 , COOR_2 com R_2

sendo um hidrogênio ou um grupo alquila linear com C_1-C_4 ;

$n = 0$ ou 1 ou 2;

$m = 0$ ou 1 ou 2;

bem como seus sais de ácido ou de base, seus quelatos, seus

5 solvatos e seus isômeros óticos.

Mais particularmente ainda, os compostos de fórmula (I) possuem os seguintes significados:

Y designa NH

R designa um átomo de hidrogênio; um grupo hidrocarbonado

10 alquila saturado linear com C_1-C_{10} ou ramificado com C_3-C_{10} ;

$n = 0$ ou 1 ou 2;

$m = 0$ ou 1 ou 2;

bem como seus sais de ácido ou de base, seus quelatos, seus

solvatos e seus isômeros óticos.

15 De modo preferencial, $Y = O$, NR1.

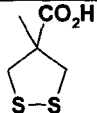
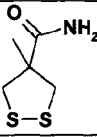
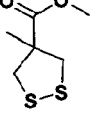
De modo mais preferencial, $Y = NR1$.

De modo ainda mais preferencial, $Y = NH$.

De modo muito preferencial, $R = H$ ou un radical alquila en C1-C8.

Entre os compostos de fórmula (I), serão utilizados de preferência

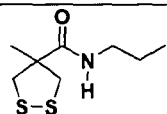
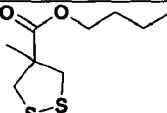
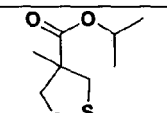
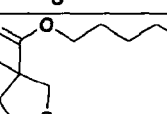
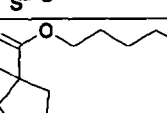
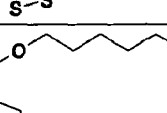
20 os seguintes compostos:

Nº	Estrutura	Nome químico
1		Ácido 4-metil-1,2-ditolano-4-carboxílico
2		4-metil-1,2-ditolano-4-carboxamida
3		Metil 4-metil-1,2-ditolano-4-carboxilato

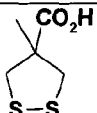
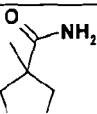
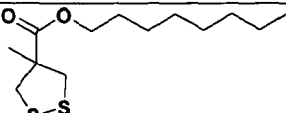
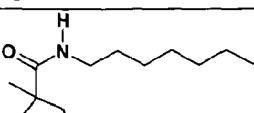
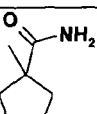
N°	Estrutura	Nome químico
4		Etil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
5		Propil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
6		Benzil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
7		N-metil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
8		ácido {[[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil] amino} acético
9		Octil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
10		N-heptil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
11		N-butil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
12		Metil 2-[[[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]amino]-4-(metilsulfanil)butanoato
13		S-[2-(acetilamino)etil] 4-metil-1,2-ditiolano-4-carbotioato

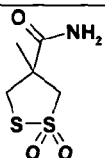
Nº	Estrutura	Nome químico
14		N-(2-hidroxietyl)-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
15		N-(2,3-di-idroxipropil)-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
16		N-(4-hidróxi-3-metoxibenzil)-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
17		N-[2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)etil]-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
18		N,N-dietil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
19		Metil 2-(acetilamino)-3-[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]sulfanil]propanoato
20		S-(2-hidroxietyl) 4-metil-1,2-ditiolano-4-carbotioato
21		Etil [(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]sulfanil]acetato
22		[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]pirrolidina
23		ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico 1-óxido

N°	Estrutura	Nome químico
24		ácido 4-metil-1,2-ditolano-4-carboxílico 1,1-dióxido
25		Etil 4-metil-1,2-ditolano-4-carboxilato 1-óxido
26		4-metil-1,2-ditolano-4-carboxamida 1-óxido
27		4-metil-1,2-ditolano-4-carboxamida 1,1-dióxido
28		4-metil-1,2-ditolano-4-carboxilic acid 1,1,2,2-tetraóxido
29		4-metil-N-(1-metilatil)-1,2-ditolano-4-carboxamida
30		4-metil-N-fenil-1,2-ditolano-4-carboxamida
31		N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-1,2-ditolano-4-carboxamida
32		N-propil-4-metil-1,2-ditolano-4-carboxamida
33		N-pentil-4-metil-1,2-ditolano-4-carboxamida
34		N-hexil-4-metil-1,2-ditolano-4-carboxamida
35		N-octil-4-metil-1,2-ditolano-4-carboxamida

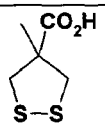
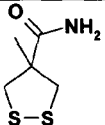
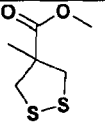
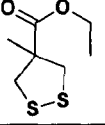
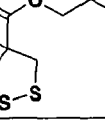
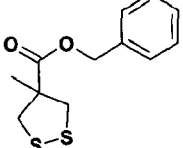
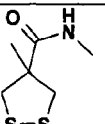
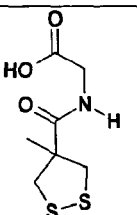
Nº	Estrutura	Nome químico
36		N-propil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
37		Butil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
38		Isopropil 4-metil- 1,2 - ditiolano-4-carboxilato
39		pentil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
40		hexil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
41		heptil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato

Entre ces compostos, são mais particularmente preferidos os seguintes compostos:

Nº	Estrutura	Nome químico
1		Ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico
2		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
9		Octil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
10		N-heptil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
26		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida 1-óxido

N°	Estrutura	Nome químico
27		4-metil-1,2-ditolano-4-carboxamida 1,1-dióxido

Alguns dos compostos de acordo com a presente invenção são conhecidos em si. Trata-se dos compostos 1 à 8 indicados a seguir:

N°	Estrutura	Nome químico	CAS
1		Ácido 4-metil-1,2-ditolano-4-carboxílico	208243-72-5
2		4-metil-1,2-ditolano-4-carboxamida	208243-73-6
3		Metil 4-metil-1,2-ditolano-4-carboxilato	208243-88-3
4		Etil 4-metil-1,2-ditolano-4-carboxilato	208243-89-4
5		Propil 4-metil-1,2-ditolano-4-carboxilato	208243-90-7
6		Benzil 4-metil-1,2-ditolano-4-carboxilato	208243-73-6
7		N-metil 4-metil-1,2-ditolano-4-carboxamida	208243-91-8
8		{[ácido (4-metil-1,2-ditolano-4-il)carbonil]amino} acético	208243-74-7

Esses compostos foram descritos no pedido WO98/23606 e usados em farmacologia como agentes para reduzir a glicose ou os lipídios no sangue.

Os compostos de fórmula (I) com exceção dos compostos 1 a 8 são novos e constituem outro objeto da presente invenção.

Outro objeto da presente invenção consiste em composições cosméticas ou farmacêuticas que compreendem em um meio fisiologicamente aceitável pelo menos um composto de fórmula (I) com exceção dos compostos 1 a 8 tais como definidos acima.

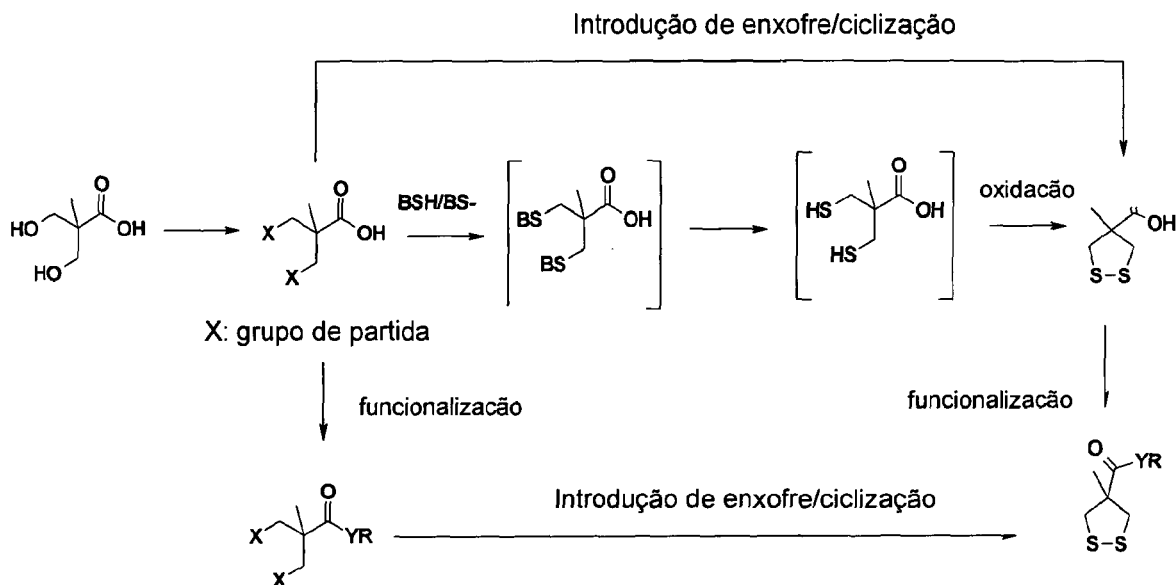
SÍNTESE

Os compostos de fórmula (I) podem ser obtidos pelas vias descritas ci-a seguir e documentadas

10 - na revista de Lene Teuber, Sulfur reports, 9(4), 257-349,1990 Naturally occurring 1,2-dithiolanes and 1,2,3-tritlanes. Chemical and Biological Properties.

no pedido de patente EP 0 869 126 A1.

15 A partir do ácido 2,2 bis(hidroximetil)propiónico (CAS: 4767-03-7), por funcionalização das hidroxilas em grupos de partida X (alquila ou arilas sulfonates tais como mesilatos ou tosilatos ou halogênios tais como o iodo, o bromo ou o cloro) seguida da introdução do enxofre de acordo com o esquema reacional indicado a seguir:



(i) em uma etapa por meio de dissulfeto de metais (como o Na_2S_2) ou sais de tetratimolibdatos em solventes polares próticos ou apróticos (por exemplo água, DMF, metanol, acetonitrila) para conduzir ao ditiolano.

(ii) ou em duas etapas formando um intermediário ditiol, que em
 5 presença de um oxidante (oxigênio, DMSO, FeCl_3 , I_2 , Br_2 , iodeto de sódio, trifluoroacetatos de tálio, triflatos de prata, água oxigenada, iodato e periodato de sódio, hipocloreto de sódio, ferricianida de potássio, óxido de cromo), em meio neutro ou básico conduz à formação do ditiolano. Nesse caso, o ditiol é
 obtido por transformação (em meio básico ou ácido) em um solvente polar ou
 10 apolar de uma espécie intermediária através dos derivados do ácido tioacético CH_3COSH (em presença de base), por tiuréia ou NaSH , pela formação de ditiossulfonatos (sais de Bunte).

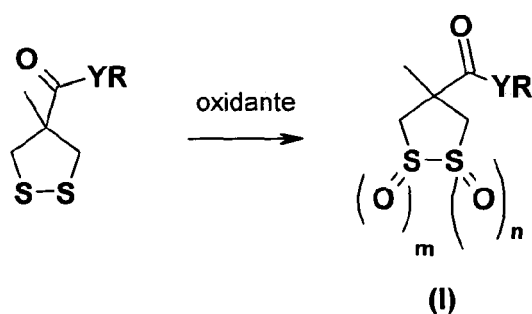
A funcionalização do ácido carboxílico COOH em função
 COYR pode ser efetuada pelos métodos clássicos de ativação dos ácidos
 15 (descritos em Comprehensive Organic Transformation de R. Larock Wiley
 VCH Ed. no capítulo Interconversion of nitriles, carboxylic acids and
 derivatives). De preferência, os métodos usados privilegiam a passagem
 ao cloreto de ácido (por uso de cloreto de tionila ou de oxalila, ou de 1-
 cloro-n.n.2-trimetil-1-propenamina) ou pela formação de anidrido misto (por
 20 meio de cloroformiato de alquilas) ou o uso de carbodiimidas ou de
 dietilcianofosfato (Phosphorus in organic synthesis-XI, Amino acids and
 peptides-XXI, Reaction of diethyl phosphorocyanidate with carboxylic acids.
 A new synthesis of carboxylic esters and amides, Tetrahedron, 32, 1976,
 2211-2217). *

25 Os solventes utilizados podem ser polares ou apolares, próticos
 ou apróticos (por exemplo tolueno, diclorometano, THF, DMF, acetonitrila,
 água, metanol, isopropanol)

Todas essas reações podem ser efetuadas a temperaturas

compreendidas entre -20 e 100°C.

A obtenção dos produtos de oxidação dos átomos de enxofre dos ditiolanos de fórmula (I) (m e n diferentes de zero) pode ser efetuada de acordo com o esquema reacional indicado a seguir



5

por meio de oxidantes tais como o oxigênio, a água oxigenada, o DMSO, o periodato de sódio, os perácidos orgânicos, os persulfatos inorgânicos, os permanganatos inorgânicos em presença ou não de catalisador (por exemplo Na_2WO_4 , MoO_2Cl_2 , tricloro oxo bis trifenilfosfina rênio). As diferentes etapas de oxidação são função da estequiometria dos oxidantes utilizados. Os solventes utilizáveis podem ser a água, a acetona, o diclorometano, o metanol.

10

Essas oxidações estão descritas nos seguintes documentos:

- Oxydation of 1,2-Dithiolanes, Bernt Lindberg, Göran Bergson,

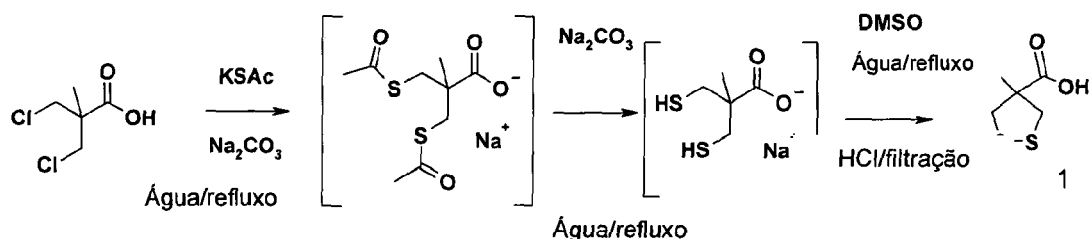
15 Arkiv För Kemi, 1965, 23(31), 319-333.

- Selective oxydation of sulfides to sulfoxides and sulfones at room temperature using H_2O_2 and a Mo(VI) salt as catalyst, Kandasamy Jeyakumar, Dillip Kumar Chand, Tetrahedrons Letters 47(2006), 4573-4576

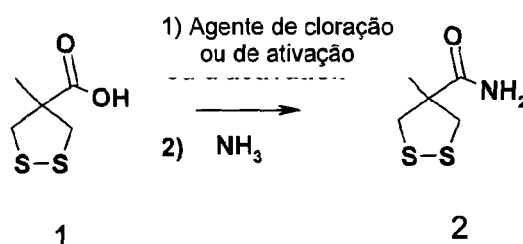
- Rhenium-Catalyzed Oxidation of Thiols and Disulfides with

20 Sulfoxides, Jeffrey B.Arterburn, Marc C.Perry, Sherry L.Nelson, Benjamin R.Dible, Milana S. Holguin, J. Am. Soc, 119, 9309-9310, 1997

Vantajosamente, o composto 1 pode ser obtido pela via descrita a seguir a partir do ácido dicloro-piválico por um processo em um recipiente, finalizado por uma precipitação.



Vantajosamente, o composto 2 pode ser obtido a partir do composto 1, preferencialmente por meio de cloroformiato de isobutila ou de cloreto de oxalila.



5

A Depositante demonstrou que os UV diários (simulação da luz do dia UV média, conceito L'oréal, Christiaens FJ and al, Standard ultraviolet dailight for non extreme exposure condições, Photochem Photobiol, 2005) provoca uma diminuição da taxa de GSH intracelular em células HaCaT (queratinócitos provenientes de um implante de pele humana adulta espontaneamente imortalizada in vitro). A depleção é máxima 6 horas após a exposição (diminuição de aproximadamente 40%) e retorno ao estado basal 24 horas após a exposição aos UV diários (UVD).

Os compostos de acordo com a presente invenção podem prevenir e/ou corrigir essa depleção da GSH, eles podem assim "booster" os sistemas de defesas antioxidantes endógenas, a fim de preparar a pele para suportar melhor um estresse UV e ajudá-la a reparar-se. Sua atividade foi comparada a um composto de referência, o ácido lipóico, conhecido por aumentar a taxa de GSH.

20

Depositante mostrou assim que a capacidade de aumentar a taxa de GSH dos compostos de acordo com a presente invenção era bem superior à do ácido lipóico medido nas mesmas condições (ver o exemplo 17).

A presente invenção tem em particular por objeto o uso cosmético de pelo menos um composto ditiolano escolhido entre o de fórmula (I) em uma composição que compreende um meio fisiologicamente aceitável, com a finalidade de reforçar e/ou de preservar a taxa de glutação intracelular endógena que confere a proteção antioxidante natural da pele diante do estresse oxidativo em particular causado pelas radiações UV.

Assim, o uso de acordo com a presente invenção permite reforçar e/ou preservar os sistemas de defesa antioxidante celular, em particular os sistemas de defesa antioxidante das células da pele. As células da pele são em particular fibroblates, queratinócitos, células de Langerhans.

De acordo com um uso vantajoso da presente invenção, os compostos de fórmula geral (I) são úteis como agente fotoprotetor da pele.

Esse uso pode ser útil tenha a pele sofrido uma exposição à luz do dia de uma intensidade inferior à dose eritematosa mínima e cujos efeitos não produzem sinais visíveis sobre a pele ou então se os danos dos raios UV são visíveis, por exemplo pelo aparecimento de vermelhidões sobre a pele.

Consequentemente, as alterações vão do simples desconforto tal como uma sensação de aquecimento da pele que mal é perceptível a vermelhidões, e mesmo irritações.

Assim, os compostos de fórmula geral (I) são úteis para prevenir e/ou tratar os estresses UV e/ou sensações de aquecimento devidos à radiação do sol, em particular UVA e /ou UVB.

Os compostos de fórmula geral (I) são também úteis para a preparação de uma composição que compreende um meio fisiologicamente aceitável, destinada à prevenção e/ou au tratamento de alterações, tais como vermelhidões e irritações cutâneas, da pele devidas à radiação do sol.

Os compostos de fórmula geral (I) são ainda úteis para a preparação de uma composição que compreende um meio fisiologicamente

aceitável, destinada à prevenção e/ou ao tratamento das lesões ao DNA devidas à radiação do sol e prevenir assim o desenvolvimento de cânceres, em particular cutâneos.

Os compostos de fórmula geral (I) são ainda úteis para a
5 preparação de uma composição que compreende um meio fisiologicamente aceitável, destinada ao tratamento dos distúrbios da pele e/ou das mucosas induzidas por uma irradiação pelas radiações UVA e/ou UVB.

A irradiação ou exposição solar se caracteriza por uma exposição ao sol, que pode ser em particular uma irradiação intensa que corresponde a
10 uma exposição ao sol zenital ou a radiações solares que variam de um ângulo de 30° em torno dessa posição zenital e/ou quando a pele é submetida a uma radiação UV capaz de induzir um eritema solar (vermelhidão comumente chamada "queimadura de sol"), e definido por uma dose mínima eritematosa (DME ou MED). Essa dose varia em função do fototipo do indivíduo e da
15 relação UVA/UVB.

A presente invenção visa em particular a prevenir ou diminuir os danos induzidos na pele, nas mucosas e/ou nos fâneros de um mamífero, em particular de um ser humano, por exposições curtas em doses eritematosas de radiação solar.

20 Essas condições de exposição solar compreendem radiações UVA e/ou UVB, em doses em torno da MED, em particular a uma dose superior ou igual a 1 MED.

Como explicado acima, por sua capacidade de aumentar a taxa de GSH, os compostos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção
25 permitem a implantação do sistema protetor antioxidante cutâneo.

Assim, o uso cosmético de acordo com a presente invenção de pelo menos um composto ditiolano escolhido entre os de fórmula (I) em uma composição que contém um meio fisiologicamente aceitável é particularmente

bem adaptado para preparar a pele para uma exposição solar.

Em particular, a preparação da pele a uma exposição solar poderá ser feita pela aplicação diária sobre a pele da referida composição cosmética durante uma semana antes da exposição solar e, de preferência,
5 durante duas semanas, até pelo menos uma noite (entre 6 e 18 horas) antes da exposição solar.

Tenham eles uma origem endógena ou exógena, os radicais livres provocam danos oxidativos consideráveis, em particular nas membranas celulares (peroxidação de lipídios que provocam uma degradação da
10 permeabilidade das membranas), nos núcleos das células (destruição do DNA), e os tecidos, em particular o tecido conjuntivo (degradação das fibras de elastina e de colágeno, despolimerização das fibras poliurônicas). Esses danos conduzem em particular a um ressecamento e a uma perda de firmeza e de elasticidade da pele (Grinwald et al. 1980, Agren et al. 1997).

15 Os especialistas consideram atualmente que uma das causas do envelhecimento celular é a diminuição das capacidades de defesa contra os radicais livres e contra os fenômenos de oxidação (em particular a formação de íons superóxido) que eles iniciam.

Assim, de modo mais geral, os compostos de fórmula geral (I) de
20 acordo com a presente invenção são úteis como compostos antioxidantes indiretos para prevenir e/ou limitar a formação de radicais livres e/ou eliminar os radicais livres presentes nas células e podem ser usados para qualquer distúrbio cutané provocado por um estresse oxidativo.

Essa atividade dos compostos de fórmula geral (I) é reforçada
25 pela propriedade antioxidante intrínseca desses compostos ligada à sua função tiol.

Assim, o uso dos compostos de acordo com a presente invenção permite prevenir e/ou tratar certos sinais clínicos do envelhecimento da pele.

O envelhecimento é um fenômeno fisiológico natural cujos sinais clínicos podem se traduzir geralmente sobre a pele pelo aparecimento de rugas e ruguinhas, por um relaxamento dos tecidos cutâneos e subcutâneos, por uma perda da elasticidade cutânea e por uma atonia da textura da pele. A perda de firmeza e de tonicidade da pele, como as rugas e as ruguinhas, explica-se pelo menos em parte por uma atrofia dérmica bem como por um da junção dermoepidérmica; a pele é menos firme e mais flácida, e a espessura da epiderme diminui.

Outro sinal clínico do envelhecimento é o aspecto seco e áspero da pele que se deve essencialmente a uma descamação mais acentuada; essas escamas, ao difratar os raios luminosos, contribuem também para o aspecto um pouco cinzento da tez.

Alguns desses sinais estão mais particularmente ligados ao envelhecimento intrínseco ou fisiológico, ou seja, ao envelhecimento ligado à idade, ao passo que outros são mais específicos do envelhecimento extrínseco, ou seja, do envelhecimento provocado de uma modo geral pelo ambiente; trata-se mais particularmente do fotoenvelhecimento devido à exposição ao sol, à luz ou a qualquer outra radiação ou ainda os poluentes.

Assim, o objeto da presente invenção é particularmente apropriado para o uso cosmético de pelo menos um composto de fórmula geral (I) de acordo com a presente invenção em uma composição que contém um meio fisiologicamente aceitável, para prevenir e/ou tratar a perda de firmeza e/ou de elasticidade da pele. Esse uso permite em particular que a pele adquira um aspecto uniformemente liso.

A presente invenção é igualmente apropriada para o uso cosmético de pelo menos um composto de fórmula geral (I) de acordo com a presente invenção em uma composição que contém um meio fisiologicamente

aceitável, para prevenir e/ou tratar a desidratação cutânea.

De modo mais geral, o objeto da presente invenção é igualmente apropriado para o uso cosmético de pelo menos um composto escolhido entre os de fórmula geral (I) de acordo com a presente invenção em uma
5 composição que contém um meio fisiologicamente aceitável, para prevenir e/ou tratar a atrofia epidérmica e/ou a rugosidade cutânea e/ou o ressecamento cutâneo.

Outro objeto da presente invenção trata do uso cosmético de pelo menos um composto de fórmula geral (I) em uma composição que contém um
10 meio cosmeticamente aceitável, para prevenir e/ou tratar os efeitos prejudiciais da poluição sobre a pele.

Sabe-se que a toxidez dos poluentes atmosféricos, em particular dos poluentes gasosos tais como o dióxido de enxofre, a ozona e os óxidos de nitrogênio sobre os constituintes da pele (fibras, células, enzimas) e sobre o
15 sebo secretado pela pele está ligada em particular à sua atividade de iniciadores de radicais livres, fonte de fenômenos de oxidação que provocam danos celulares nos seres vivos.

As células vivantes, que estão em contato direto e permanente com o meio externo (em particular a pele, o couro cabeludo e certas mucosas)
20 são particularmente sensíveis a esses efeitos dos poluentes gasosos, que se traduzem em particular por um envelhecimento acelerado da pele, com uma formação precoce de rugas ou ruguinhas, bem como por uma diminuição do vigor e por um aspecto baço dos cabelos.

Como explicado anteriormente, um efeito indesejável da presença
25 de radicais livres na pele é que eles provocam um fenômeno de peroxidação dos lipídios. Com a idade (mais particularmente a partir de quarenta anos), o acúmulo desses lipídios peroxidados é responsável pelos maus odores corporais tais como um cheiro azedo (Haze S. *et al.* J. Invest. Dermatol. 2001,

116(4): 520-4).

O objeto da presente invenção é apropriado ao uso cosmético de pelo menos um composto de fórmula ger al (I) de acordo com a presente invenção em uma composição que contém um meio fisiologicamente aceitável,
5 para prevenir e/ou limitar e/ou eliminar a peroxidação dos lipídios cutâneos.

Assim, o objeto da presente invenção é igualmente útil para prevenir e/ou limitar e/ou eliminar os maus odores corporais.

As composições de acordo com a presente invenção podem ser de uso cosmético e/ou dermatológico. Pode se tratar de composições
10 apropriadas para uma aplicação por via tópica, em particular tópica externa sobre a pele, as mucosas e/ou os fâneros.

De acordo com outro modo de realização, as composições de acordo com a presente invenção são apropriadas para a via oral, e destinam-se particular a aplicações em cosmética oral.

15 A quantidade de composto utilizável de acordo com a presente invenção é evidentemente função do efeito desejado e pode portanto variar em ampla medida.

Para dar uma ordem de grandeza, pode-se usar, para a via tópica, em particular tópica externa, o ou os compostos de fórmula (I), tais como
20 definidos anteriormente em uma quantidade que representa de 0,001% a 20% do peso total da composição e preferencialmente em uma quantidade que representa de 0,01% a 10% do peso total da composição.

Para a via oral, pode-se usar, o ou os compostos de fórmula (I) tais como definidos anteriormente, e o referido composto está presente em
25 uma quantidade compreendida entre 0,1 e 100 mg por ingestão.

FORMULAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES

De preferência, as composições de acordo com a presente invenção que compreendem pelo menos um composto de fórmula (I) são

constituídas de um meio cosmeticamente aceitável, ou seja, que apresenta uma cor, um odor e um toque agradável e que não provocam um desconforto inaceitável.

As composições são de preferência composições ou produtos
5 cosméticos. Por "produto cosmético", entende-se em particular toda substância ou preparação destinada a ser posta em contato com as diversas partes superficiais do corpo humano (epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais em vista, exclusiva ou principalmente, de limpá-los, perfumá-los, modificar seu aspecto
10 e/ou de corrigir os odores corporais e/ou de protegê-los ou de mantê-los em bom estado (diretriz cosmética 76/768/CEE modificada).

A composição de acordo com a presente invenção pode em particular estar em forma de solução alcoólica, hidroalcoólica ou oleosa, de suspensão, de dispersão, de emulsões A/O, O/A ou múltipla, de géis aquosos
15 ou anidros, de dispersões vesiculares de tipo iônico ou não iônico. Ela pode ter uma consistência líquida, semilíquida, pastosa, ou sólida.

Para uma aplicação tópica, a composição utilizável de acordo com a presente invenção pode estar em particular na forma de uma solução hidroalcoólica ou oleosa ou de dispersão do tipo loção ou soro, de emulsões de
20 consistência líquida ou semilíquida do tipo leite, obtidas por dispersão de uma fase graxa em uma fase aquosa (O/A) ou inversamente (A/O) ou múltiplas, de um pó livre ou compactado para ser utilizado tal qual ou ser incorporado em um meio fisiologicamente aceitável, ou de suspensões ou emulsões de consistência mole do tipo crème ou gel aquoso ou anidros, ou ainda de
25 microcápsulas ou micropartículas, ou de dispersões vesiculares de tipo iônico e/ou não iônico. Ela pode assim se apresentar em forma de unguento, de tintura, de creme, de pomada, de pó, de adesivo, de tampão embebido, de solução, de emulsão ou de dispersão vesicular, de loção, de gel, de spray, de

suspensão, de xampu, de aerossol ou de mousse. Ela pode ser anidra ou aquosa. Ela pode igualmente consistir em preparações sólidas que constituem sabões ou pães de limpeza.

Essas composições são preparadas pelos métodos usuais.

5 De acordo com outro modo de realização da presente invenção, a composição é apropriada para um uso oral, em particular em "cosmética oral".

Para uso por via oral, a composição pode em particular se apresentar em forma de cápsulas, cápsulas gelatinosas, drágeas, de granulados, de comprimidos, de pasta de mascar, de géis ou de xaropes
10 bebíveis ou de qualquer outra forma conhecida do técnico no assunto.

As quantidades dos diferentes constituintes das composições utilizáveis de acordo com a presente invenção são as utilizadas classicamente nos campos considerados.

ASSOCIAÇÕES

15 As composições de acordo com a presente invenção podem conter ainda agentes que reforçam ou completam a atividade do composto de fórmula (I), e em particular pelo menos o composto escolhido entre os agentes antioxidantes, os agentes antipoluição, os filtros orgânicos e/ou os filtros minerais, os agentes que estimulam a reparação do DNA.

20 Os compostos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção poderão também ser vantajosamente associados a extratos (biomassa total, meio de cultura, fração ribossomal, fração de membranas celulares, fração LPS, lipídio A...) de bactérias filamentosas não frutificantes, não fotossintéticas tais como *Vitreoscilla filiformis* ou ainda o ácido {2-[acetil-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-3-metil-butilamino}-acético.
25

Assim, pode-se por exemplo utilizar um agente antioxidante escolhido entre:

- a vitamina E (tocoferol) e seus derivados, entre outros, acetato,

linoleato ou nicotinata, de preferência em concentrações da ordem de 0,1 a 5%,

- o γ -orizanol (0,1 a 5%),

- os pidolatos de lisina ou de arginina (0,5 a 10%),

5 - os extratos vegetais tais como o extrato de melissa (0,01 a 2%),
o extrato de silimarina (0,01 a 2%), o extrato de ginkgo biloba (0,05 a 2%), o
extrato de sálvia (0,05 a 2%), o extrato de noz-de-cola (0,05 a 2%), o extrato de
rutina (0,1 a 2%) ou o extrato de tomilho (0,1 a 2%), e as porcentagens são
dadas em matéria seca,

10 - os carotenóides, tais como o α e o β -caroteno ou o licopeno em
forma purificada ou então em um extrato (por exemplo pasta de tomates
titulados em licopeno que atinge uma concentração final de licopeno
compreendida entre $10^{-12}\%$ e 10% e mais preferencialmente de $10^{-7}\%$ a 0,1%),

15 - os oligômeros proantocianolídicos de pinho, de espinheiro ou de
uva (0,1 a 2%),

- o di-terciobutil-hidroxibenzilideno cânfora (0,1 a 2%),

- o chá verde (0,1 a 2%),

- a cafeína (0,1 a 5%),

- o glicerol (2 a 30%),

20 - o manitol (2 a 30%),

- a carnosina (0,1 a 2%),

- a superóxido dismutase (100 a 10 000 UI/100 g),

- a guanosina (0,01 a 1%),

25 - as microalgas que contêm etoxiquina tais como o Hematococcus
(0,005 a 1%),

- o pentassódio aminotrimetileno fosfonato (0,001 a 0,5%),

- a lactoperoxidase (0,01 a 0,1%),

- a vitamina C e seus derivados,

- a lactoferrina (0,01 a 0,1%),
 - l'isopropil (benzil{2-[benzil(2-isoprópoxi-2-oxoetil)amino]etil} amino)acetato,
 - a floretina,
 - a hesperidina,
 - a neoesperidinadi-idrocalcona,
 - o ácido ferúlico,
 - os Eukarions (como o EUK-8, EUK-134 e EUK-189 desenvolvidos pela Proteome Systems),
 - o ácido L-2-oxo-4-tiazolidina carboxílico,
 - a ergotioneína,
 - o ácido caféico,
 - o desferal,
 - o 4,4'-(2,3-dimetilbutano-1,4-di-il)dibenzeno-1,2-diol.
- Pode-se também usar uma mistura de vários agentes antioxidantes.

Podem também ser citados agentes antirradicais, em particular, os bioflavonóides; a coenzima Q10 ou ubiquinona; certas enzimas como a catalase, a glutathione peroxidase e as quinonas redutases; a glutathione; o benzilideno cânfora; as benzilciclanonas; as naftalenonas substituídas; os pidolatos; o fitantriol; os linhanos; a melatonina; as chalconas hidroxiladas bem como seus derivados reduzidos.

De preferência, o agente antioxidante é escolhido entre a vitamina C, a vitamina E, o isopropil (benzil{2-[benzil(2-isopropóxi-2-oxoetil)amino]etil}amino)acetato, o ácido ferúlico, a floretina, a neoesperidina diidrochalcona e a SOD.

Pela expressão "agente antipoluição", entende-se qualquer composto capaz de reter a ozona, os compostos aromáticos mono- ou

policíclicos tais como o benzopireno e /ou os metais pesados tais como o cobalto, o mercúrio, o cádmio e/ou o níquel. Por "agente antirradicalar", entende-se qualquer composto capaz de reter os radicais livres.

Como agentes retentores de ozona utilizáveis na composição de acordo com a presente invenção, podem ser citados em particular a vitamina C e seus derivados como o ascorbil glicosídeo; os fenóis e polifenóis, em particular os taninos, o ácido elágico e o ácido tânico; a epigallocatequina e os extratos naturais que a contêm; os extratos de folha de oliveira; os extratos de chá, em particular de chá verde; os antocianos; os extratos de alecrim; os ácidos fenóis, em particular o ácido clorogênico; os estilbenos, em particular o resveratrol; os derivados de ácidos aminados sulfurosos, em particular a S-carboximetilcisteína; a ergotioneína; a N-acetilcisteína; quelantes como a N,N'-bis-(3,4,5-trimetoxibenzil)etilenodiamina ou um de seus sais, complexos metálicos ou ésteres; carotenóides tais como a crocetina; e matérias primas diversas como a mistura de arginina, ribonucleato de histidina, manitol, adenosinatrifosfato, piridoxina, fenilalanina, tirosina e RNA hidrolisado comercializado pelos Laboratoires Sérobiologiques com a denominação comercial CPP LS 2633-12F[®], a fração hidrossolúvel de milho comercializada pela Solabia com a denominação comercial Phytovital[®], a mistura de extrato de fumária e de extrato de limão comercializada com a denominação Unicotrozon C-49[®] pela Induchem, e a mistura de extratos de ginseng, de maçã, de pêssego, de trigo e de cevada vendida pela Provital com a denominação comercial Pronalen Bioprotect[®].

Como agentes retentores de compostos aromáticos mono- ou policíclicos utilizáveis na composição de acordo com a presente invenção, podem ser citados em particular os taninos tais como o ácido elágico; os derivados indóis, em particular o indol-3-carbinol; os extratos de chá em particular de chá verde, os extratos de jacinto de água ou eichornia crassipes; e

a fração hidrossolúvel de milho comercializada pela Solabia com a denominação comercial Phytovital®.

Finalmente, como agentes retentores de metais pesados utilizáveis na composição de acordo com a presente invenção, podem ser citados em particular os agentes quelantes tais como o EDTA, o sal pentassódico de etilenodiamina tetrametileno fosfônico, e a N,N'-bis-(3,4,5-trimetoxibenzil)etilenodiamina ou um de seus sais, complexos metálicos ou ésteres; o ácido fítico; os derivados de quitosana; os extratos de chá, em particular de chá verde; os taninos tais como o ácido elágico; os ácidos aminados sulfurosos tais como a cisteína; os extratos de jacinto de água (*Eichornia crassipes*); e a fração hidrossolúvel de milho comercializada pela Solabia com a denominação comercial Phytovital®.

Vantajosamente, as composições de acordo com a presente invenção comportam ainda pelo menos um agente fotoprotetor orgânico e/ou pelo menos um agente fotoprotetor inorgânico ativo nos UVA e/ou UVB (absorvedores), hidrossolúveis ou lipossolúveis ou então insolúveis nos solventes cosméticos habitualmente utilizados. De preferência, será utilizado um sistema que filtra ao mesmo tempo as radiações UVA e as radiações UVB.

Os filtros solares são moléculas que absorvem as radiações UV e permitem assim evitar que elas cheguem ao nível das células da pele. Eles podem absorver principalmente os UVB, ou principalmente os UVA, em função sua natureza. Existem duas grandes categorias de filtros solares, orgânicos, ou minerais (óxidos de zinco ou de titânio). Ao serem usados em composições cosméticas em associação e em quantidade suficiente, eles impedem uma grande parte da radiação UV.

Entretanto, admite-se habitualmente que para serem eficazes essas fórmulas devem ser usadas em boas condições de aplicação (quantidade suficiente, renovação frequente, espalhamento homogêneo).

Essas condições de aplicação não são sempre respeitadas pelo usuário, o que aumenta o risco que uma quantidade não desprezível de radiações UV atinja as células da pele, e provoque portanto os efeitos biológicos citados acima. Além disso, para obter uma absorção em relação ao conjunto dos
5 comprimentos de onda do espectro UV solar UVB + UVA é preciso associar várias moléculas que absorvem em campos de comprimentos de onda complementares.

Os filtros orgânicos complementares são em particular escolhidos entre os antranilatos; os derivados cinâmicos; os derivados salicílicos, os
10 derivados da cânfora; os derivados da benzofenona; os derivados de β,β -difenilacrilato; os derivados de triazina; os derivados de benzotriazol; os derivados de benzalmalonato em particular os citados na patente US5624663; os derivados de benzimidazol; as imidazolinas; os derivados bis-benzoazolila tais que descritos nas patentes EP669323 e US 2,463,264; os derivados do
15 ácido p-aminobenzóico (PABA); os derivados de metileno bis-(hidroxifenil benzotriazolo) tais como descritos nos pedidos US 5,237,071, US 5,166,355, GB2303549, DE 197 26 184 e EP893119; os derivados de benzoxazol tais como descritos nos pedidos de patente EP0832642, EP1027883, EP1300137 e DE10162844; os polímeros filtros e silicones filtros tais como os descritos em
20 particular no pedido WO-93/04665; os dímeros derivados de α -alquilestireno tais como os descritos no pedido de patente DE19855649; os 4,4-diarilbutadienos tais descritos nos pedidos EP0967200, DE19746654, DE19755649, EP-A-1008586, EP1133980 e EP133981; os derivados de merocianinas tais como os descritos nos pedidos WO04006878, WO05058269
25 e WO06032741 e suas misturas.

Como exemplos de agentes fotoprotetores orgânicos complementares, podem ser citados os designados a seguir sob seu nome INCI:

DERIVADOS CINAMICOS:

Etilexil Metoxicinamato vendido em particular com o nome comercial Parsol MCX pela DSM Nutritional Products, Inc.,

Isopropil Metoxicinamato

5 Isoamil Metoxicinamato vendido com o nome comercial Neo Heliopan E 1000 par SYMRISE,

DEA Metoxicinamato,

Di-isopropil Metilcinamato,

Gliceril Etilexanoato Dimetoxicinamato

10 **DERIVADOS DO ÁCIDO PARA-AMINO BENZÓICO**

PABA,

Etil PABA,

Etil Di-idroxipropil PABA,

Etilexil Dimetil PABA vendido em particular com o nome "Escalol

15 507" pela ISP,

Gliceril PABA,

PEG-25 PABA vendido com o nome "Uvinul P25" pela BASF

DERIVADOS SALICILICOS

Homossalato vendido com o nome "Eusolex HMS" pela Rona/EM

20 Industries,

Etilexil Salicilato vendido com o nome "Neo Heliopan OS" pela Symrise,

Dipropilanolglicol Salicilato vendido com o nome "Dipsal" pela Scher,

25 TEA Salicilato, vendido com o nome "Neo Heliopan T S" pela Symrise

DERIVADOS DE B,B-DIFENIL ACRILATO

Octocrileno vendido em particular com o nome comercial "Uvinul

N539" pela BASF,

Etocrileno, vendido em particular com o nome comercial "Uvinul N35" pela BASF,

DERIVADOS DA BENZOFENONA

5 Benzofenona-1 vendida com o nome comercial "Uvinul 400" pela BASF,

Benzofenona-2 vendida com o nome comercial "Uvinul D50" pela BASF

10 Benzofenona-3 ou Oxibenzona, vendida com o nome comercial "Uvinul M40" pela BASF,

Benzofenona-4 vendida com o nome comercial "Uvinul MS40" pela BASF,

Benzofenona-5,

15 Benzofenona-6 vendida com o nome comercial "Helisorb 11" pela Norquay,

Benzofenona-8 vendida com o nome comercial "Spectra-Sorb UV-24" pela American Cyanamid,

Benzofenona-9 vendida com o nome comercial "Uvinul DS-49" pela BASF,

20 Benzofenona-12,

2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)-benzoato de n-hexila vendido com o nome comercial "Uvinul A+" pela BASF.

DERIVADOS DO BENZILIDENO CÂNFORA

25 3-Benzilideno cânfora fabricado com o nome "Mexoryl SD" pela Chimex,

4-Metilbenzilideno cânfora vendido com o nome "Eusolex 6300" pela Merck ,

Ácido Sulfônico de Benzilideno Cânfora fabricado com o nome

“Mexoryl SL” pela Chimex,

Metossulfato de Benzalcônio Cânfora fabricado com o nome

“Mexoryl SO” pela Chimex,

Ácido Tereftalilideno Dicânfora Sulfônico fabricado com o nome

5 “Mexoryl SX” pela Chimex,

Poliacrilamidometil Benzilideno Cânfora fabricado com o nome

“Mexoryl SW” pela Chimex

DERIVADOS DO FENIL BENZIMIDAZOL

Ácido fenilbenzimidazol sulfônico vendido em particular com o

10 nome comercial “Eusolex 232” pela Merck,

Tetrassulfonato Fenil Dibenzimidazol Dissódico vendido com o

nome comercial “Neo Heliopan AP” pela Symrise

DERIVADOS DO FENIL BENZOTRIAZOL

Drometrizol Trissiloxano vendido com o nome “Silatrizole” pela

15 Rhodia Chimie ,

Metileno bis-Benzotriazolil Tetrametilbutilfenol vendido em forma sólida com o nome comercial de “Mixxim BB/100” pela Fairmount Chemical ou em forma micronizada em dispersão aquosa com o nome comercial de “Tinosorb M” pela Ciba Specialty Chemicals,

DERIVADOS DE TRIAZINA:

- Bis-Etilexiloxifenol Metoxifenil Triazina vendida com o nome comercial “Tinosorb S” pela Ciba Geigy,

- Etilexil triazona vendida em particular com o nome comercial “Uvinul T150” pela BASF,

25 - Dietilexil Butamido Triazona vendida com o nome comercial “Uvasorb HEB” pela Sigma 3V,

- a 2,4,6-tris(4'-amino benzalmalonato de dineopentila)-s-triazina

- a 2,4,6-tris-(4'-amino benzalmalonato de diisobutila)-s- triazina,

- a 2,4bis (4'-aminobenzoato de n-butila)-6-(aminopropiltrissiloxano)-s-triazina,

- a 2,4bis (4'-aminobenzalmalonato de dineopentila)-6-(4'-aminobenzoato de n-butila)-s-triazina,

5 - os filtros triazinas simétricos descritos na patente US6,225,467, no pedido WO2004/085412 (ver compostos 6 e 9) ou no documento "Symmetrical Triazine Derivatives" IP.COM Journal, IP.COM INC WEST HENRIETTA, NY, US (20 de setembro de 2004) em particular as 2,4,6-tris-(bifenil)-1,3,5-triazinas (em particular a 2,4,6-tris(bifenil-4-il-1,3,5-triazina e a
10 2,4,6-tris(terfenil)-1,3,5-triazina que é retomado nos pedidos de patente WO06/035000, WO06/034982, WO06/034991, WO06/035007, WO2006/034992, WO2006/034985.

DERIVADOS ANTRANILICOS

Mentil antranilato vendido com o nome comercial "Neo Heliopan
15 MA" pela Haarmann e Reimer

DERIVADOS DE IMIDAZOLINAS

Etilexil Dimetoxibenzilidenp Dioximidazolina Propionato,

DERIVADOS DO BENZALMALONATO

Poliorganossiloxano com funções benzalmalonato como le
20 Polissilicone-15 vendido com a denominação comercial "Parsol SLX" pela DSM Nutritional Products, Inc.

DERIVADOS DE 4,4-DIARILBUTADIENO

-1,1-dicarbóxi (2,2'-dimetil-propil)-4,4-difenilbutadieno

DERIVADOS DE BENZOXAZOL

25 2,4-bis-[5-1(dimetilpropil)benzoxazol-2-il-(4-fenil)-imino]-6-(2-etilexil)-imino-1,3,5-triazina vendido com o nome de Uvasorb K2A pela Sigma

3V

e suas misturas.

DERIVADOS DE MEROCIANINA

Octil-5-N,N-dietilamino-2-fenilsulfonil-2,4-pentadienoato

Os filtros orgânicos preferenciais são escolhidos entre

Etilexil Metoxicinamato,

5 Etilexil Salicilato,

Homossalato,

Octocrileno,

Ácido fenilbenzimidazol sulfônico,

Benzofenona-3,

10 Benzofenona-4,

Benzofenona-5,

2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)-benzoato de n-hexila.

4-Metilbenzilideno Cânfora,

Ácido tereftalilideno dicânfora sulfônico,

15 Tetrassulfonato Fenil Dibenzimidazol Dissódico,

Metileno bis-Benzotriazolil Tetrametilbutilfenol,

Bis-Etilexiloxifenol Metoxifenil Triazina,

Etilexil triazona,

Dietilexil Butamido Triazona,

20 a 2,4,6-tris(4'-amino benzalmalonato de dineopentila)-s-triazina

a 2,4,6-tris-(4'-amino benzalmalonato de diisobutila)-s- triazina

a 2,4-bis (4'-aminobenzoato de n-butila)-6-

(aminopropiltrissiloxano)-s-triazina,

a 2,4bis (4'-aminobenzalmalonato de dineopentila)-6-(4'-

25 aminobenzoato de n-butila)-s-triazina,

a 2,4,6-tris(bifenil-4-il-1,3,5-triazina

a 2,4,6-tris(terfenil)-1,3,5-triazina

Drometrizol Trissiloxano

Polissilicone-15

1,1-dicarbóxi (2,2'-dimetil-propil)-4,4-difenilbutadieno

2,4-bis-[5-1(dimetilpropil)benzoxazol-2-il-(4-fenil)-imino]-6-(2-etilexil)-imino-1,3,5-triazina

5 Octil-5-N,N-dietilamino-2-fenilsulfonil-2,4-pentadienoato
e suas misturas.

Os filtros orgânicos de acordo com a presente invenção representam em geral de 0,1 a 30%, de preferência de 1 a 25%, do peso total de a composição.

10 Os filtros UV inorgânicos complementares usados de acordo com a presente invenção são pigmentos de óxido metálico. Mais preferencialmente, os filtros UV inorgânicos da presente invenção são partículas de óxido metálico que possuem um tamanho médio de partícula elementar inferior ou igual a 500 nm, mais preferencialmente compreendida entre 5 nm e 500 nm, e mais
15 preferencialmente ainda compreendida entre 10 nm e 100 nm, e preferencialmente entre 15 e 50 nm.

Eles podem ser em particular escolhidos entre os óxidos de titânio, de zinco, de ferro, de zircônio, de cério ou suas misturas e mais particularmente os óxidos de titânio.

20 Esses pigmentos de óxidos metálicos, revestidos ou não revestidos estão em particular descritos no pedido de patente EP-A- 0 518 773. Como pigmentos comerciais podem ser mencionados os produtos vendidos pelas empresas Kemira, Tayca, Merck e Degussa.

Os pigmentos de óxidos metálicos podem ser revestidos ou não
25 revestidos.

Os pigmentos revestidos são pigmentos que foram submetidos a um ou mais tratamentos de superfície de natureza química, eletrônica, mecanoquímica e/ou mecânica com compostos tais como aminoácidos, cera

de abelhas, ácidos graxos, álcoois graxos, tensoativos aniônicos, lecitinas, sais de sódio, potássio, zinco, ferro ou alumínio de ácidos graxos, alcóxidos metálicos (de titânio ou de alumínio), polietileno, silicones, proteínas (colágeno, elastina), alcanolaminas, óxidos de silício, óxidos metálicos ou hexametáfosfato de sódio.

Os pigmentos revestidos são mais particularmente óxidos de titânio revestidos:

- de sílica tais como o produto "Sunveil" da Ikeda,
- de sílica e de óxido de ferro tais como o produto "Sunveil F" da

10 Ikeda,

- de sílica e de alumina tais como os produtos "Microtitanium Dioxide MT 500 SA" e "Microtitanium Dioxide MT 100 SA" da Tayca, "Tioveil" da Tioxide,

- de alumina tais como os produtos "Tipaue TTO-55 (B)" e

15 "Tipaue TTO-55 (A)" da Ishihara, e "UVT 14/4" da Kemira,

- de alumina e de estearato de alumínio tais como os produtos "Microtitanium Dioxide MT 100 T, MT 100 TX, MT 100 Z, MT-01" da Tayca, os produtos "Solaveil CT-10 W" e "Solaveil CT 100" da Uniqema e o produto "Eusolex T-AVO" da Merck,

20 - de sílica, de alumina e de ácido algínico tal como o produto "MT-100 AQ" da Tayca,

- de alumina e de laurato de alumínio tal como o produto "Microtitanium Dioxide MT 100 S" da Tayca,

- de óxido de ferro e de estearato de ferro tais como o produto

25 "Microtitanium Dioxide MT 100 F" da Tayca,

- de óxido de zinco e de estearato de zinco tais como o produto "BR 351" da Tayca,

- de sílica e de alumina e tratados com um silicone tais como os

produtos "Microtitanium Dioxide MT 600 SAS", "Microtitanium Dioxide MT 500 SAS" ou "Microtitanium Dioxide MT 100 SAS" da Tayca,

- de sílica, de alumina, de estearato de alumínio e tratados com um silicone tais como o produto "STT-30-DS" da Titan Kogyo,

5 - de sílica e tratado com um silicone tal como o produto "UV-Titan X 195" da Kemira,

- de alumina e tratados com um silicone tais como os produtos "Tipaue TTO-55 (S)" da Ishihara, ou "UV Titan M 262" da Kemira,

10 - de trietanolamina tais como o produto "STT-65-S" da Titan Kogyo,

- de ácido esteárico tais como o produto "Tipaue TTO-55 (C)" da Ishihara,

- de hexametáfosfato de sódio tais como o produto "Microtitanium Dioxide MT 150 W" da Tayca.

15 - o TiO_2 tratado com trimetil silano vendido com a denominação comercial "T 805" pela Degussa Silices,

- o TiO_2 tratado com um polidimetilsiloxano vendido com a denominação comercial "70250 Cardre UF TiO_2Si_3 " pela Cardre,

20 - o TiO_2 anatase/rutila tratado com um polidimetilhidrogenossiloxano vendido com a denominação comercial "Micro Titanium Dioxide USP Grade Hydrophobic" pela Color Techniques.

Os pigmentos de óxido de titânio não revestidos são por exemplo vendidos pela Tayca com as denominações comerciais "Microtitanium Dioxide MT 500 B" ou "Microtitanium Dioxide MT600 B", pela Degussa com a
25 denominação "P 25", pela Wackher com a denominação "Oxyde d e titane transparent PW", pela Miyoshi Kasei com a denominação "UFTR", pela Tomen com a denominação "ITS" e pela Tioxide com a denominação "Tioveil AQ".

Os pigmentos de óxido de zinco não revestidos, são por exemplo:

- os comercializados com a denominação "Z-cote" pela Sunsmart;
- os comercializados com a denominação "Nanox" pela Elementis;
- os comercializados com a denominação "Nanogard WCD 2025"

pela Nanophase Technologies;

5 Os pigmentos de óxido de zinco revestidos são por exemplo:

- os comercializados com a denominação "Oxide zinc CS-5" pela Toshiba (ZnO revestido com polimetilhidrogenossiloxano);

- os comercializados com a denominação "Nanogard Zinc Oxide FN" pela Nanophase Technologies (em dispersão a 40% no Finsolv TN, benzoato de álcoois com C₁₂-C₁₅);

10

- os comercializados com a denominação "Daitopersion ZN-30" e "Daitopersion Zn-50" pela Daito (dispersões em ciclopolidimetilsiloxano /polidimetilsiloxano oxietilenado, contendo 30% ou 50% de nano-óxidos de zinco revestidos com sílica e polimetilhidrogenossiloxano);

15 - os comercializados com a denominação "NFD Ultrafine ZnO" pela Daikin (ZnO revestido com fosfato de perfluoroalquila e copolímero à base de perfluoroalquiletila em dispersão em ciclopentassiloxano);

- os comercializados com a denominação "SPD-Z1" pela Shin-Etsu (ZnO revestido com polímero acrílico enxertado silicone, disperso em ciclodimetilsiloxano);

20

- os comercializados com a denominação "Escalol Z100" pela ISP (ZnO tratado com alumina e disperso na mistura metoxicinamato de etilexila / copolímero PVP-hexadeceno / meticona);

- os comercializados com a denominação "Fuji ZnO-SMS-10" pela

25 Fuji Pigment (ZnO revestido de sílica e polimetilsilsesquioxano);

- os comercializados com a denominação "Nanox Gel TN" pela Elementis (ZnO disperso a 55% em benzoato de álcoois com C₁₂-C₁₅ com policondensado de ácido hidroxiesteárico).

Os pigmentos de óxido de cério não revestidos podem ser por exemplo os vendidos com a denominação "Colloidal Cerium Oxide" pela Rhône Poulenc.

Os pigmentos de óxido de ferro são revestidos são por exemplo
5 vendidos pela Arnaud com as denominações "Nanogard WCD 2002 (FE 45B)", "Nanogard Iron FE 45 BL AQ", "Nanogard FE 45R AQ", "Nanogard WCD 2006 (FE 45R)", ou pela Mitsubishi com a denominação "TY-220".

Os pigmentos de óxido de ferro revestidos são por exemplo
vendidos pela Arnaud com as denominações "Nanogard WCD 2008 (FE 45B
10 FN)", "Nanogard WCD 2009 (FE 45B 556)", "Nanogard FE 45 BL 345",
"Nanogard FE 45 BL", ou pela BASF com a denominação "Oxyde de Fer
Transparent".

Podem igualmente ser citadas as misturas de óxidos metálicos,
em particular de dióxido de titânio e de dióxido de cério, cuja mistura
15 equiponderal de dióxido de titânio e de dióxido de cério revestidos de sílica,
vendida pela Ikeda com a denominação "Sunveil A", bem como a mistura de
dióxido de titane e de dióxido de zinco revestido de alumina, de sílica e de
silicone tal como o produto "M 261" vendido pela Kemira ou revestido de
alumina, de sílica e de glicerina tal como o produto "M 211" vendido pela
20 Kemira.

De acordo com a presente invenção, os pigmentos de óxido de
titânio, revestidos ou não revestidos, são particularmente preferidos.

Os filtros inorgânicos de acordo com a presente invenção
representam em geral de 0,5 a 40%, de preferência de 1 a 30%, do peso total
25 de a composição.

Os filtros inorgânicos podem ser introduzidos nas composições
de acordo com a presente invenção tais como ou em forma de pasta
pigmentar, ou seja, em mistura com um dispersante, como descreve por

exemplo o documento GB-A-2206339.

Um derivado de vitamina E utilizável é em particular o acetato de tocoferila.

Os agentes que estimulam a reparação do DNA são em particular
5 enzimas que favorecem sua reparação tais como a fotolisase e/ou a endonuclease T4.

A composição pode ainda conter agentes hidratantes, inibidores de NO-sintase, agentes antirradicais ou agentes que estimulam a síntese de macromoléculas epidérmicas e/ou que impedem sua degradação.

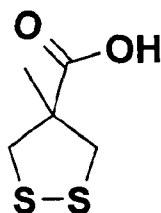
10 As quantidades desses diferentes componentes serão adaptadas pelo técnico no assunto.

Os exemplos dados a seguir servem para ilustrar a presente invenção. Nos exemplos de formulação, as quantidades dos ingredientes das composições são dadas em porcentagem ponderal em relação ao peso total da
15 composição.

EXEMPLOS DE SINTESE

EXEMPLO 1

SÍNTESE DO ÁCIDO 4-METIL-1,2-DITIOLANO-4-CARBOXILICO (COMPOSTO 1)



20 8 g de ácido dicloropiválico são colocados em um balão de três vias de 250ml ao qual se sobrepõe um refrigerante e um funil de adição. O ácido é dissolvido em 80 ml de água, adicionando-se lentamente 4,6 g de Na₂CO₃. Uma solução de 10,7 g de tioacetato de potássio é adicionada gota a gota, o meio reacional é levado ao refluxo. 14,9 g de Na₂CO₃ são adicionados e
25 o meio é aquecido novamente ao refluxo. Após desaparecimento do produto de

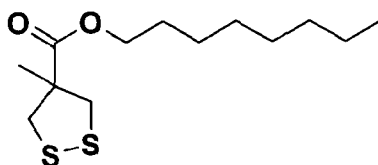
partida, 7,3 ml de DMSO são adicionados antes de aquecer ao refluxo. O ditiolano é obtido após acidificação por precipitação e secagem sob vácuo do sólido. Obtém-se um sólido amarelo pálido.

NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,69 (d, 2H), 2,95 (d, 2H),

5 1,53 (s, 3H), ESI-: [(M, H) $-$] = 163 m/z

EXEMPLO 2

SÍNTESE DO OCTIL 4-METIL-1,2-DITIOLANO-4-CARBOXILATO (COMPOSTO 9)



Em um balão de três vias de 100 ml, são carregados sob argônio
 10 1g de ácido (24) e 0,8 ml da 1-cloro-N,N-2-trimetil-propenilamina (27) por meio
 de uma seringa em 20 ml de diclorometano. A mistura é agitada durante 1h e
 introduzida gota a gota com um funil de adição em um meio reacional a -5°C
 que contém 1,28ml de trietilamina, 0,96 ml de octanol e 20 ml de diclorometano.
 Deixa-se agitar. O meio reacional é depois lavado com água
 15 (3 X30 ml). A fase aquosa é extraída com 3X10ml de AcOEt. As fases
 orgânicas reunidas são lavadas com 30ml de solução aquosa saturada de NaCl
 e secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e depois concentradas sob vácuo (500mbar,
 $T=40^\circ\text{C}$) com rotavapor. O bruto obtido é um óleo amarelo ($m=1,25$ g). A
 purificação é feita por cromatografia flash sobre uma coluna de sílica
 20 ($m\text{SiO}_2=40\text{g}$ - Eluente por gradiente Heptano/AcOEt: 100/0 e depois 98/2.)

Após concentração das frações com rotavapor ($P=100$ mbar,
 $T=40^\circ\text{C}$), obtém-se 1,08 g de esperado puro.

Óleo amarelo Rendimento =66%; R_f (éster)= 0,16 (Eluente:
 Cicloexano);

25 NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 4,08 (t, 2H), 3,57 (d, 2H),
 3,02 (d, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (m, 10H), 0,86 (t, 3H) MS m/z (M^+ ,

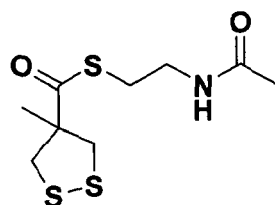
277; M+23, 299).

As seguintes manipulações foram feitas nas mesmas condições descritas anteriormente; somente o nucleófilo varia.

EXEMPLO 3

5 SINTESE DO S-[2-(ACETILAMINO)ETIL] 4-METIL-1,2-DITIOLANO-4-CARBOTIOATO

(COMPOSTO 13)



Método idêntico ao exemplo 2: o nucleófilo utilizado é a N-acetilcisteamina (0,64 ml).

10 A purificação é feita por cromatografia flash sobre uma coluna de sílica (mSiO₂ = 40g- Eluente por gradiente linear DCM/MeOH: 100/0 e depois 98/2.)

Após concentração das frações com rotavapor (P=200 mbar, T=40°C), obtém-se 0,32 g de uma mistura do esperado com a N,N-2-trimetilpropionamida (28).

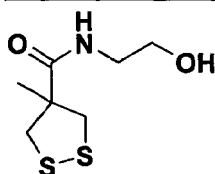
15 Líquido amarelo espesso Rendimento = 10%; R_f (esperado)= 0,3; Eluente: DCM/MeOH: 95/5; NMR ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 8,03 (t, NH), 3,57 (d, 2H), 3,18 (d.t 2H), 3,10 (d, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,43 (s, 3H); MS m/z (M⁺, 266; M+23, 288).

20

EXEMPLO 4

SINTESE DA N-(2-HIDROXIETIL)-4-METIL-1,2-DITIOLANO-4-CARBOXAMIDA

(COMPOSTO 14)



Método idêntico ao exemplo 2: o nucleófilo utilizado é a etanolamina (0,36ml). Após filtração do meio reacional, obtém-se um bruto, óleo amarelo (m=1,850g)

A purificação é feita por cromatografia flash sobre uma coluna de sílica (Eluente por gradiente linear DCM/MeOH: 100/0 e depois 98/2).

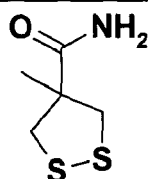
Após concentração das frações com rotavapor (P=500 mbar, T=40°C), obtém-se 800 mg de esperado puro, óleo amarelo R=65%

R_f (esperado)= 0,43; Eluente: DCM/MeOH: 9/1;

NMR ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 7,80 (t, NH), 4,64 (t, OH), 3,53 (d, 2H), 3,40 (d.t, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,99 (d, 2H), 1,34 (s, 3H); MS m/z (M⁺, 208; M+23, 230).

EXEMPLO 5

SINTESE da 4-METIL-1,2-DITIOLANO-4-CARBOXAMIDA (COMPOSTO 2)



Método (ex5-a) idêntico ao exemplo 2: o nucleófilo utilizado é a amônia no isopropanol (9,5ml). Após filtração do meio reacional, obtém-se um bruto, óleo amarelo (m=1.853g).

A purificação é feita por cromatografia flash sobre uma coluna de sílica (Eluente: DCM).

Após concentração das frações com rotavapor (P=600 mbar, T=40°C), obtém-se 500 mg de esperado puro, sólido amarelo Rendimento = 52%.

De modo alternativo, método (ex5-b), a uma solução de 1g de composto 1 no THF com 1,2 equivalente de trietilamina, é adicionado a 0°C 1,2 equivalente de cloroformiate de isobutila. Após 2 horas à temperatura ambiente, o meio reacional é adicionado ao amoníaco em solução resfriada, seja na água

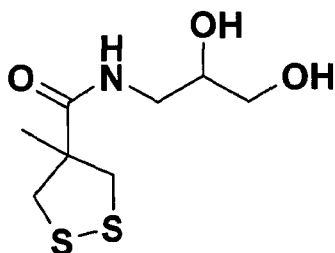
a 28% seja 2N no isopropanol. O meio é agitado à temperatura ambiente pelo tempo necessário antes da concentração sob vácuo. O bruto é então recuperado no tolueno para conduzir por precipitação ao composto 2. Rendimento = 60%

5 R_f (esperado)= 0,45; Eluente: DCM/MeOH: 95/5; NMR ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 7,38 (s, NH), 7,13 (s, NH), 3,53 (d, 2H), 2,97 (d, 2H), 1,34 (s, 3H); ESI⁻: [(M, H) ⁻] = 162 m/z; ESI⁺: [(M, Na) ⁺] = 186 m/z; ESI⁺: [(M, H) ⁺] = 164 m/z; ESI⁺: [(M, Na, MeOH) ⁺] = 218 m/z

EXEMPLO 6

10 SINTESE DA N-(2,3-DI-IDROXIPROPIL)-4-METIL-1,2-DITIOLANO-4-CARBOXAMIDA

(COMPOSTO 15)



Método idêntico ao exemplo 2: a quantidade de ácido de partida introduzido é 0,25 g e o nucleófilo utilizado é a
15 dimetildioxalanometanamina (0,2ml).

Obtêm-se 110 mg de esperado puro, óleo amarelo
Rendimento = 26%

R_f (esperado)= 0,51; Eluente: DCM/MeOH: 95/5; NMR ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 7,77 (t, 1H:NH), 3,55 (d.d 4H, H3:diastereoisômeros),
20 3,5 (m, 4H: H7 diastereoisômeros), 3,20 (m, 2H: H8: diastereoisômeros), 3,05 (d.d, 2H:H9 e H9'), 2,99 (d.d, 4H, H5), 1,35 (s, 12H, H10+H11: diastereoisômeros), 0,9 (d, 3H, H6); MS m/z (M+23, 300).

70 mg do produto puro protegido em forma de acetonida e aproximadamente 5 g de resina Dowex são introduzidos em uma solução

de 3ml de água e 2ml de THF. A mistura reacional é agitada à TA durante 20 horas, e depois a 40°C durante 40 horas.

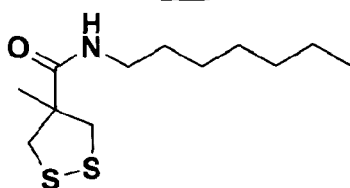
O meio reacional com resina resina é filtrado sob vácuo e lavado com 3*10 ml de água e depois 2X10ml de EtOH. O filtrado é depois
5 concentrado com rotavapor (P=200 mbar, T=40°C), obtêm-se 30 mg de óleo amarelo que apresenta 2 diastereoisômeros.

Rf (esperado)= 0,24; Eluente: DCM/MeOH: 9/1; NMR
1H (DMSO-d6): δ ppm 7,80 (t, 1H: NH), 4,73 (d, OH), 4,50 (t, OH), 3,55 (d,
4H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,99 (d, 4H), 1,35 (s, 3H); MS
10 m/z (M+, 208; M+23, 230).

EXEMPLO 7

SINTESE DA N-HEPTIL-4-METIL-1,2-DITIOLANO-4-CARBOXAMIDA (COMPOSTO

10)



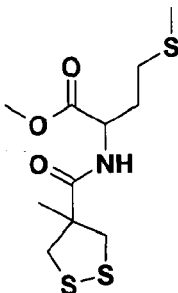
15 Método idêntico ao exemplo 2: o nucleófilo é 0,22 ml de n-Heptilamina.

O bruto obtido é um óleo amarelado (m=0,27g).

A purificação é feita por cromatografia flash sobre uma coluna de sílica (mSiO₂=12g- Eluente DCM/MeOH: 99/1)

20 Após concentração das frações com rotavapor (P=500 mbar, T=40°C), obtêm-se 0,21 g de esperado puro, óleo amarelo
Rendimento=54%.

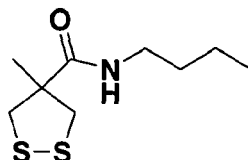
Rf (esperado)= 0,5; Eluente: DCM/MeOH: 99/1; NMR
1H (DMSO-d6): δ ppm 7,78 (t, NH), 3,53 (d, 2H), 3,1 (d,t, 2H), 2,97 (d, 2H),
25 1,41 (t,t, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,23 (m, 8H), 0,85 (t, 3H); MS m/z (M+, 262;
M+23, 284)

EXEMPLO 8**SÍNTESE DO METIL 2-{[(4-METIL-1,2-DITIOLAN-4-IL)CARBONIL]AMINO}-4-(METILSULFANIL)BUTANOATO (COMPOSTO 12)**

5 Método idêntico ao exemplo 2: o nucleófilo é a L-metionina metil-éster.

NMR ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 8,13 (d, NH), 4,4 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,38 (s, 3H); MS m/z (M⁺, 310; M+23, 332)

10

EXEMPLO 9**SÍNTESE DA N-BUTIL-4-METIL-1,2-DITIOLANO-4-CARBOXAMIDA (COMPOSTO 11)**

A 1 g de ácido 1,2 ditiolano 4-metil 4-carboxílico em ml de THF anidro são adicionados 1,1 equivalente de trietilamina e 1, equivalente de dietilcianofosfato a 0°C. 1,1 equivalente de n-butilamina é adicionado a 0°C e o meio é agitado durante 1 hora com um retorno à temperatura ambiente. Após evaporação e tratamento aquoso por extração, o bruto reacional reconcentrado é purificado sobre coluna de sílica (eluente diclorometano). Após evaporação das frações de interesse, obtém-se um óleo amarelo.

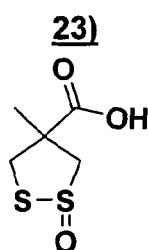
20

NMR ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 7,79 (t, NH), 3,53 (d, 2H), 3,1 (d,t, 2H), 2,97 (d, 2H), 1,41 (t,t, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,23 (m, 8H), 0,85 (t, 3H); MS m/z (M⁺, 262; M+23, 284)

NMR ^1H (DMSO- d_6): δ ppm 7,79 (t, NH), 3,54 (d, 2H), 3,08 (d,t, 2H), 2,98 (d, 2H), 1,40 (q 2H), 1,34 (s, 3H), 1,27 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); ESI+: [(M, Na) +] = 242 m/z

EXEMPLO 10

5 SÍNTESE DO ÁCIDO 4-METIL-1,2-DITIOLANO-4-CARBOXILICO 1-OXIDO (COMPOSTO



A 100 mg de ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico em 2 ml de acetona, é adicionado 1 equivalente de água oxigenada a 30%. O meio reacional é agitado a 20°C durante uma noite. Após concentração sob vácuo, obtém-se quantitativamente o tiossulfinato em forma de um sólido branco mistura de 2 diastereoisômeros na proporção 70/30.

NMR ^1H (DMSO- d_6): δ ppm

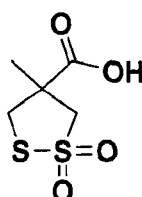
Diastereoisômero majoritário: 4,38 (d, 1H), 3,78 (q, 2H), 3,11 (d, 1H), 1,57 (s, 3H)

Diastereoisômero minoritário: 4,36 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 1,51 (s, 3H)

NMR ^{13}C (DMSO- d_6): δ ppm: 174,95; 174,63; 71,96; 70,85; 58,98; 56,73; 46,53; 45,03; 23,77; 21,96

20 ESI-: [(M, H) -] = 179 m/z

Exemplo 11: Síntese do Ácido 4-Metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico 1,1-dióxido (Composto 24)



A 100mg de ácido 4-metil-1,2-ditolano-4-carboxílico em 2 ml de acetona, são adicionados 2 equivalentes de água oxigenada a 30% e 0,15 equivalente de tungstato de sódio Na_2WO_4 . O meio reacional é agitado a 20°C durante uma noite. Após filtração e concentração sob vácuo, o bruto é purificado
5 sobre coluna de sílica para conduzir ao tiosulfonato em forma de um sólido branco.

NMR ^1H (DMSO- d_6): δ ppm 4,14 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 1,51 (s, 3H);

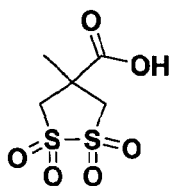
NMR ^{13}C (DMSO- d_6): δ ppm 173,90; 65,86; 50,26; 44,58; 23,59

ESI-: [(M, H) -] = 195 m/z

EXEMPLO 12

SINTESE DO ACIDO 4-METIL-1,2-DITOLANO-4-CARBOXILICO 1,1,2,2-TETRAOXIDO

(COMPOSTO 28)



A 100mg de ácido 4-metil-1,2-ditolano-4-carboxílico em 2 ml de acetona, são adicionados 4 equivalentes de água oxigenada a 30% e 0,15
15 equivalente de tungstato de sódio Na_2WO_4 . O meio reacional é agitado a 20°C durante uma noite. Após filtração e concentração sob vácuo, obtém-se a dissulfona cíclica em forma de um sólido branco.

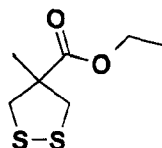
NMR ^1H (DMSO- d_6): δ ppm 3,16 (d, 2H), 2,97 (d, 2H), 1,4 (s, 3H);

NMR ^{13}C (DMSO- d_6): δ ppm 176,31; 58,06; 43,76; 20,62

ESI-: [(M, H) -] = 227 m/z

EXEMPLO 13

SINTESE DO ETIL 4-METIL-1,2-DITOLANO-4-CARBOXILATO (COMPOSTO 4)



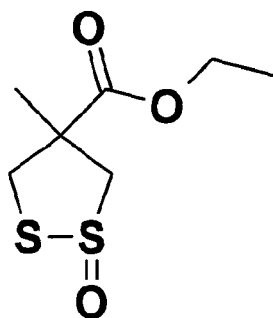
A 1g de ácido 4-metil-1,2-ditolano-4-carboxílico em 20 ml de etanol é adicionada resina sulfônica Dowex 50 WX8 (vendida pela Aldrich). A mistura é levada ao refluxo durante 24 horas e filtrada e depois evaporada para conduzir ao éster de etila pura.

5 NMR ^1H (DMSO- d_6): δ ppm 4,13 (q, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,02 (d, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,20 (t, 3H)

ESI+: [(2M, Na) +] = 407 m/z

EXEMPLO 14

SINTESE DO ETIL 4-METIL-1,2-DITOLANO-4-CARBOXILATO 1-OXIDO (COMPOSTO 25)



10

A oxidação do éster de etila é efetuada da mesma maneira que para o ácido.

NMR ^1H (DMSO- d_6): δ ppm

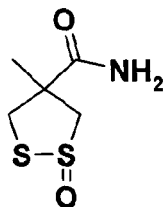
Diastereosômero majoritário: 4,4 (d, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,8 (d, 1H),
15 3,75 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,53 (t, 3H)

Diastereosômero minoritário: 4,2 (d, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,98 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 1,51 (s, 3H)

NMR ^{13}C (DMSO- d_6): δ ppm 174,95, 174,63, 71,96, 70,85, 58,98, 56,73, 46,53, 45,03, 23,77, 21,96

20 ESI+: [(M, Na) +] = 231 m/z; ESI+: [(M, Na, MeOH) +] = 263 m/z;
ESI+: [(2M, Na) +] = 439 m/z

ESI+: [(M, Na) +] = 231 m/z; ESI+: [(M, Na, MeOH) +] = 263 m/z;
ESI+: [(2M, Na) +] = 439 m/z

EXEMPLO 15**SINTESE DO 4-METIL-1,2-DITIOLANO-4-CARBOXAMIDA 1-OXIDO (COMPOSTO 26)**

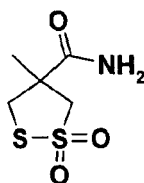
A 100 mg de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida em 2 ml de acetona, é adicionado 1 equivalente de água oxigenada a 30%. O meio reacional é agitado a 20°C durante uma noite. Após concentração sob vácuo e purificação sobre coluna de sílica, obtém-se o tiossulfinato em forma de um sólido branco mistura de 2 diastereoisômeros.

NMR 1H (DMSO-d6): δ ppm

Diastereosômero majoritário: 7,40 (dl, 2H), 4,31 (d, 1H), 3,78 (sl, 2H), 3,04 (d, 1H), 1,49 (s, 3H)

Diastereosômero minoritário: 7,32 (dl, 2H), 4,21 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,34 (d, 1H), 1,40 (s, 3H)

ESI-: [(M, H) -] = 178 m/z

EXEMPLO 16**SINTESE do 4-METIL-1,2-DITIOLANO-4-CARBOXAMIDA 1,1-DIOXIDO (COMPOSTO 27)**

A 100mg 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida em 2 ml de acetona, são adicionados 2 equivalentes de água oxigenada a 30% e 0,15 equivalente de tungstato de sódio Na₂WO₄. O meio reacional é agitado a 20°C durante uma noite. Após filtração e concentração sob vácuo, o bruto é purificado sobre coluna de sílica para conduzir ao tiosulfonato em forma de um sólido branco.

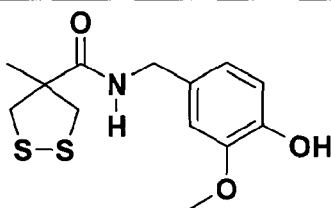
NMR ^1H (DMSO- d_6): δ ppm 7,50 (dl, 2H), 4,21 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,59 (d, 1H), 1,49 (s, 3H);

ESI-: [(M, H) -] = 194 m/z

EXEMPLO 17

5 SÍNTESE DA N-(4-HIDRÓXI-3-METÓXIBENZIL)-4-METIL-1,2-DITIOLANO-4-

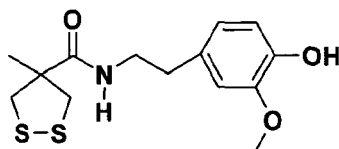
CARBOXAMIDA (COMPOSTO 16)



A 24,3 mmol de ditiolano ácido, em solução em 60 ml de diclorometano, resfriado a 0°C (com banho de gelo) são adicionados 24,3 mmol de N-hidroxisuccinimida. O meio reacional é agitado por 30 min a 0°C. Uma solução de 24,3 mmol de DCC em 50ml de diclorometano é adicionada e depois a mistura é agitada à 20°C durante 4 horas. O meio reacional é filtrado e lavado e, em seguida, o filtrado é evaporado a seco com rotavapor à 40°C sob vácuo para conduzir à 1-[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]oxi}pirrolidina-2,5-diona. (m=7g, Rdt quantitativo). A 1,58 mmol de 1-[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]oxi}pirrolidina-2,5-diona, são adicionados 10 ml de MetilTHF, 3,16mmol de cloridrato de 4-(aminometil)-2-metoxifenol e 3,16 mmol de trietilamina. Após agitação durante uma noite, a mistura é filtrada, enxaguada com MetilTHF e evaporada. Uma cromatografia flash eluente diclorometano/ Metanol 98/2 permite obter o composto 16 em forma de um óleo amarelo (Rdt 84%)

NMR ^1H (DMSO- d_6): δ ppm 1,39 (s,3H); 3,03 (d,2H); 3,56 (d, 2H), 3,63 (s, 3H, OCH₃), 4,21 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H,Ar), 6,69 (d,1H, Ar), 6.80 (d, 1H, Ar), 8,31(t, 1H, NH), 8,79 (s,1H, OH)

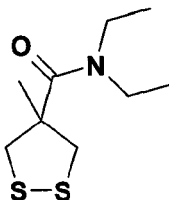
ESI+: [(M, H)+] = 300 m/z

EXEMPLO 18**SÍNTESE DA N-[2-(4-HIDRÓXI-3-METOXIFENIL)ETIL]-4-METIL-1,2-DITIOLANO-4-****CARBOXAMIDA (COMPOSTO 17)**

5 Mesmo método que para o composto 16 com o cloridrato de 4-(2-aminoetil)-2-metoxifenol. Óleo amarelo Rdt=64%

 NMR ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 1,31 (s, 3H); 2,63 (t, 2H), 2,97(d, 2H); 3,24 (m, 2H, NCH₂) 3,53 (d, 2H), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 6,57 (dd, 1H, Ar), 6,67 (d, 1H, Ar), 6,74 (d, 1H, Ar), 8,86(t, 1H, NH), 8,67(s, 1H, OH)

10 ESI+: [(M, H)+] = 314 m/z

EXEMPLO 19**SÍNTESE DA N,N-DIETIL-4-METIL-1,2-DITIOLANO-4-CARBOXAMIDA (COMPOSTO 18)**

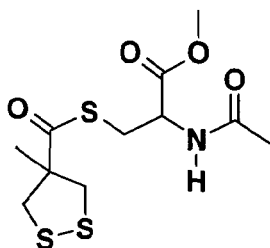
15 A 2,26 mmol de composto 1 são adicionados 5 ml de diclorometano anidro, 0,1ml de DMF anidro. A mistura é resfriada a 0°C antes da adição de 2,7 mmol de cloreto de oxalila. A mistura é agitada a 20°C antes de ser adicionada a 0°C a uma mistura de 2.26mmol de dietilamina, 5ml de diclorometano anidro, 6,8mmol de di-isopropilatilamina. O meio reacional é agitado durante 3 h a 20°C. Terminaa a reação, o meio
20 é diluído em 50ml de diclorometano, e lavado com 2x30ml de água, 1x50ml de solução saturada de NH₄Cl, e secado sobre Na₂SO₄ e depois evaporado a seco com rotavapor. Após cromatografia flash (eluente heptano/AcOEt) é isolado o composto 18 em forma de um óleo amarelo (Rdt 48%)

NMR ^1H (DMSO- d_6): δ ppm 1,36 (s,3H); 3,15 (d,2H); 3,50 (d, 2H),
3 3 (m, 2x2H), 1,07 (m, 2x3H)

ESI+: [(M, H)+] = 220 m/z

EXEMPLO 20

5 SÍNTESE DO METIL 2-(ACETILAMINO)-3-[[4-METIL-1,2-DITIOLAN-4-IL)CARBONIL]SULFANIL]PROPANOATO (COMPOSTO 19)



Mesmo método que no exemplo 19 com o metil éster de N-acetilcisteína.

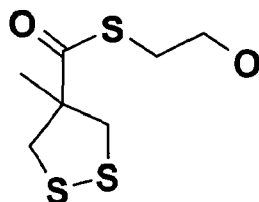
10 Óleo amarelo Rdt 12%

NMR ^1H (DMSO- d_6): δ ppm 1,42 (s,3H); 1,84(s, 3H, OCH_3); 3,15 (d,2H); 3,56 (d, 2H), 3,38-3,12 (dd, 2H), 3,65 (s,3H, COCH_3), 8,42 (d, 1H, NH)

ESI+: [(M, H)+] = 324 m/z

EXEMPLO 21

15 SÍNTESE DO S-(2-HIDROXIETIL) 4-METIL-1,2-DITIOLANO-4-CARBOTIOATO (COMPOSTO 20)

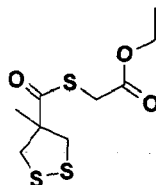


Mesmo método que no exemplo 19 com o sulfanilatanol .

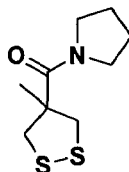
Óleo amarelo Rdt 26%

20 NMR ^1H (DMSO- d_6): δ ppm 1,43 (s,3H); 3,1 (d,2H); 3,56 (d, 2H),
2,99 (t, 2H: CH_2S), 3,48 (q, 2H: CH_2OH)

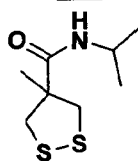
ESI+: [(M, Na)+] = 247 m/z

EXEMPLO 22**SÍNTESE DO ETIL {[(4-METIL-1,2-DITIOLAN-4-IL) CARBONIL] SULFANIL} ACETATO****(COMPOSTO 21)**

- 5 Mesmo método que no exemplo 17 com o tioglicolato de etila.
 Óleo incolor Rdt 7%
 NMR ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 1,53 (s,3H); 1,28 (t, 3H), 2,99 (d,2H);
 3,65 (d, 2H), 3,71 (s, 2H, SCH₂), 4,20 (q, 2H)

EXEMPLO 23**SÍNTESE DO [(4-METIL-1,2-DITIOLAN-4-IL) CARBONIL] PIRROLIDINA (COMPOSTO 22)**

- Mesmo método que para o exemplo 5-b com a pirrolidina
 Sólido amarelo Rdt 38%
 NMR ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 1,36 (s,3H); 1,81 (m, 2x2H); 3,10
 15 (d,2H); 3,30 (m, 2x2H); 3,58 (d, 2H),
 ESI+: [(M, H)+] = 218 m/z

EXEMPLO 24**SÍNTESE DA 4-METIL-N-(1-METILATIL)-1,2-DITIOLANO-4-CARBOXAMIDA (COMPOSTO****29)**

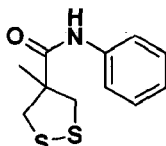
- 20 Mesmo método que no exemplo 19 com a isopropilamina.
 Sólido bege Rdt 54%

NMR ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 1,06 (d, 2x3H); 1,33 (s, 3H, Hc); 2,99 (d, 2H, Hb); 3,56 (d, 2H, Ha); 3,88 (m, 1H),

ESI+: [(M, H)+] = 206 m/z

EXEMPLO 25

5 SÍNTESE DO 4-METIL-N-FENIL-1,2-DITOLANO-4-CARBOXAMIDA (COMPOSTO 30)



Mesmo método que no exemplo 19 com a anilina.

Óleo amarelo Rdt 70%

NMR ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 1,51 (s, 3H, Hc); 2,99 (d, 2H, Hb); 3,75 (d, 2H, Ha), 7,08 (t, 1H, Ar), 7,3 (t, 2H, Ar), 7,60 (d, 2H, Ar), 9,56 (s, 1H, NH)

ESI+: [(M, H)+] = 240 m/z

EXEMPLO 26

MEDIDA DA ATIVIDADE DE AUMENTO DA TAXA DE GSH DOS COMPOSTOS DE ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO

15 O estudo consistiu em avaliar no nível celular o efeito protetor da molécula de referência, o ácido lipóico, bem como dos derivados de ácido lipóico de acordo com a presente invenção, diante da depleção da GSH intracelular UVD induzida.

Para isso, células HaCaT foram expostas aos UV diários (UVD).
20 A taxa de GSH intracelular foi medida em seguida permitindo então a avaliação da eventual proteção conferida pela adição no meio de cultura, dos derivados de ácido lipóico de acordo com a presente invenção.

Os UV diários correspondem às radiações do sol não zenital e para uma iluminação espectral média, eles simulam as radiações recebidas
25 pela pele de um indivíduo durante um dia e não apenas as que correspondem à exposição ao sol zenital. Dispositivos que permitem reproduzir essas

radiações estão descritos no documento FR 2 863 356. A técnica de avaliação utiliza uma sonda fluorescente, o Monoclorobimano (MCB). O MCB possui a particularidade de apresentar, contrariamente aos outros compostos bimanos tais como o monobromobimano, uma reatividade mais seletiva diante da

5 glutação: o composto fluorescente azul (GSH-monoclorobimano) medido resulta de uma reação enzimática catalisada pela glutathione-S-transferase. A especificidade do MCB diante da GSH em nosso modelo queratinocitário (linhagem HaCaT) foi verificada anteriormente. O pré-tratamento das células com a molécula de referência, o ácido lipóico, durante 24 horas a 1mM confere

10 aproximadamente 100% de proteção durante a depleção da GSH UVD induzida (ver a figura 1 que mostra a avaliação do efeito protetor do ácido lipóico a 1mM no teste MCB com HaCaT): A medida da taxa de GSH intracelular é realizada em queratinócitos pré-tratados e não pré-tratados com o

15 ácido lipóico a 1mM e expostos aos UVD, a t=0, t=6h, t=24h depois da exposição aos UVD), cete proteção é de aproximadamente 83% a 500µM e de aproximadamente 10% a 100µM.

Foram testados os seguintes compostos ditiolanos da presente invenção:

- ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico (composto 1)
- 20 Octil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato (composto 9)
- N-heptil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Composto 10)
- 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Composto 2)
- S-[2-(acetilamino)etil] 4-metil-1,2-ditiolano-4-carbotioato (composto 13)
- 25 N-(2-hidroxietil)-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (composto 14)
- Metil 2-[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]amino}-4-(metilsulfanil)butanoato (composto 12)

ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico 1,1-dióxido (Composto 24)

4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida 1-óxido (Composto 26)

4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida 1,1-dióxido (Composto 27)

5 Efetua-se a avaliação do efeito protetor do composto 1 a 100 µM e a 30 µM os compostos 9, 10, 2, 13, 14, 12, 24, 26, 27 no teste MCB com HaCaT: Efetua-se igualmente a avaliação do efeito protetor dos compostos ditiolanos siliciados do pedido WO2008/058999 a 100 µM no Teste MCB com HaCaT: o composto 5-(1,2-ditiolan-3-il)-N-[3-(trimetilsilil)propil]pentanamida e o
10 composto 5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoato de (trimetilsilil)metila. A medida da taxa de GSH intracelular é realizada em queratinócitos pré-tratados e não pré-tratados com os ativos e expostos aos UVD, t=6h depois da exposição aos UVD). Os resultados estão representados nos grafos das figuras 2 e 3.

Ativo	% fluo	E fluo	%proteção
Ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico (composto 1) 100µM	88%	4,39%	74%
4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Composto 2) 30µM	92%	23,58%	86%
Octil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato (composto 9) 30µM	80%	27,21%	66%
N-heptil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Composto 10) 30µM	99%	30,60%	98%
Metil 2-[(4-metil-1,2-ditiolano-4-il)carbonil]amino}-4-(metilsulfanil)butanoato (composto 12) 30µM	78%	12,79%	61%
S-[2-(acetilamino)etil] 4-metil-1,2-ditiolano-4-carbotioato (composto 13) 30µM	71%	2,39%	50%
N-(2-hidroxietil)-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (composto 14) 30µM	78%	2,79%	61%

Ativo	% fluo	E fluo	%proteção
ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico 1,1-dióxido (Composto 24) 30µM	91%	6,19%	63%
4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida 1-óxido (Composto 26) 30µM	117%	6,64%	169%
4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida 1-óxido (Composto 26) 30µM	117%	6,64%	169%
4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida 1,1-dióxido (Composto 27) 30µM	100%	3,85%	101%
ácido lipóico 100µM (não corresponde à presente invenção)	63%	5,20%	13%
5-(1,2-ditiolan-3-il) pentanoato de (trimetilsilil)metila 100 µM de acordo com o pedido WO2008/058999 (não corresponde à invenção)	76%	12,00%	42%
5-(1,2-ditiolan-3-il) -N-[3- (trimetilsilil)propil]pentanamida 100 µM de acordo com o pedido WO2008/058999 (não corresponde à invenção)	75%	10,50%	41%

Observa-se que a proteção conferida por esses ativos diante da depleção da GSH induzida pelos UV Diários, é superior à molécula de referência, o ácido lipóico a 100 µM e mesmo a partir de 30 µM (Ver Figuras 2 e 3).

5

EXEMPLO 27

MEDIDA DA PROTEÇÃO CONFERIDA DIANTE DOS DANOS AO DNA

Os UV solares são capazes de provar diversos dados oxidativos nas células da pele, e em particular no DNA. Os ácidos nucleicos absorvem os

fótons UVB, induzindo assim danos no DNA de modo direto. Os UVA, mesmo que não sejam diretamente absorvidos pelo DNA, vão ter uma ação genotóxica mediada pelas espécies reativas do oxigênio. O teste dos cometas permite quantificar os danos ao DNA induzidos pelos UV (no caso, os UVA): as
5 quebras de filamento bem como as lesões oxidativas do DNA (sítios álcil lábeis clivados em condições alcalinas) são detectadas. O princípio desse teste se baseia na capacidade dos fragmentos de DNA desnaturados e clivados de migrar para fora dos núcleos celulares, sob a influência de um campo elétrico, ao passo que o DNA permanece confinado no núcleo. Os fragmentos de DNA
10 danificado formam uma cauda atrás do núcleo das células. Eles assumem então a forma de “cometas”. A “cauda” de cada cometa é tanto maior e intensa quanto forem elevados os danos causados ao DNA, (Alapetite C. et al., 1996, Int. J. Rad. Bio.; Klaude M. et al., 1996, Mut. Res.; Lehmann J. et al., 1998, Mut. Res.; Singh NP. et al., 1988, Exp. Cell Res.)

15 O estudo consistiu em avaliar o efeito fotoprotetor de duas moléculas diante dos danos ao DNA UVA-induzidos. Para isso, fibroblastos humanos normais (FHN) foram postos em contato com ativos durante 24h. As células foram depois destacadadas, incluídas em um gel de agarose, e depositadas em seguida sobre uma lâmina de microscópio. Após exposição
20 aos UVA (durante 30 minutos), as células foram submetidas a uma lise celular (de modo a conservar intacto apenas o material genético), em uma etapa de desnaturação do DNA, e depois a uma eletroforese que permite fazer migrar o DNA danificado. A taxa de DNA danificado foi medida com um microscópio de fluorescência combinado com um software de análise de imagem apropriado.

25 O pré-tratamento das células com o composto 1 confere aos fibroblastos uma proteção de 20% a 1 μ M e 30% a 10 μ M. O composto foi avaliado nas mesmas condições operatórias. Ele confere uma proteção de 63% a 10 μ M. Esses dois compostos possuem portanto a capacidade de proteger a

degradação do DNA induzida pelos UV.

Ativos avaliados				
Composto 1	TM médio (danos ao DNA)	IC 95%	% de danos ao DNA	% de proteção
Controle (UVA=30')	11,62	1,32	100	0
1µM	9,38	0,77	80,7	19,3
10µM	8,06	0,72	69,4	30,6
Composto 2	TM médio (danos ao DNA)	IC 95%	% de danos ao DNA	% de proteção
Controle (UVA=30')	7,37	0,44	100	0
10µM	2,73	0,18	37,1	62,9

EXEMPLO 28

COMPOSIÇÃO ANTISSOLAR (EMULSÃO ÓLEO-EM-ÁGUA)

Composto do exemplo 1, 2, 9, 10, 12,13 ou 14	3 g
Mistura de álcool cetilastearílico e de álcool cetilastearílico oxietilado (33 unidades OE) 80/20 vendido pela Tensia com a denominação comercial Dehsconet® 390	3 g
Mistura de mono- e de diestearato de glicerol vendido com a denominação comercial Cerasynth® SD pela ISP	2 g
Alcool cetílico	1,5 g
Polidimetilsiloxano vendido com a denominação DC200Fluid® pela Dow Corning	1,5 g
Glicerina	15 mg
Parleam = Isoparafina (6-8 Mols de isobutilano) hidrogenada pela NOF Corporation	20 g
Conservantes q.s.	
Água desmineralizada qsp	77 g

A fase graxa que contém o composto é aquecida até aproximadamente 70 – 80°C até fusão completa. Adiciona-se em seguida sob agitação vigorosa a água de uma só vez a 80°C. Mantém-se a agitação durante 10 a 15 minutos, e deixa-se esfriar sob agitação moderada até

5 aproximadamente 40°C adicionam-se os conservantes.

EXEMPLO 29

COMPOSIÇÃO ANTISSOLAR (EMULSÃO ÓLEO-EM-ÁGUA)

Composto do exemplo 1, 2, 9, 10, 12,13 ou 14	2 g
Mistura de álcool cetilastearílico e de álcool cetilastearílico oxietilado (33 unidades OE) 80/20 vendido pela Tensia com a denominação comercial Dehsconet® 390	3 g
Mistura de mono- e de diestearato de glicerol vendido com a denominação comercial Cerasynth® SD pela ISP	2 g
Alcool cetílico	2,5 g
Benzoato de álcoois com C ₁₂ -C ₁₅ vendido com a denominação comercial "Finsolv TN" pela Witco	20 g
Polidimetilsiloxano vendido com a denominação DC200Fluid® pela Dow Corning	1,5 g
Glicerina	15 mg
Conservantes, perfumes q.s.	
Água desmineralizada qsp	97 g

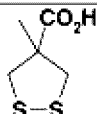
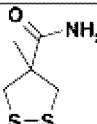
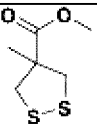
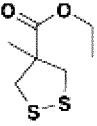
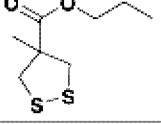
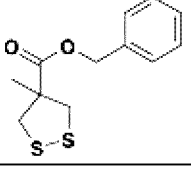
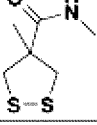
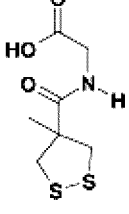
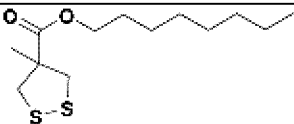
Esse creme é preparado de acordo com as técnicas clássicas de preparação de emulsões dissolvendo-se o filtro na fase graxa que contém os emulsionantes, aquecendo essa fase graxa em torno de aproximadamente 70 –

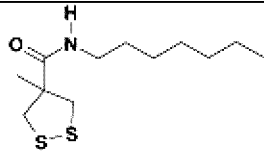
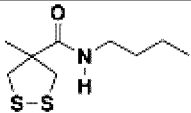
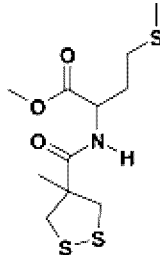
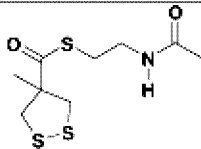
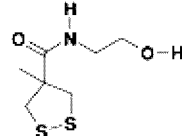
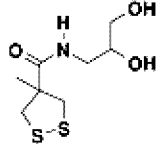
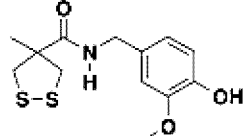
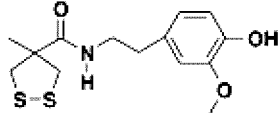
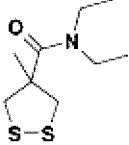
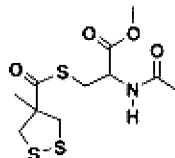
10 80°C e adicionado, sob agitação intensa, a água aquecida à mesma temperatura. Mantém-se a agitação durante 10 à 15 minutos, e deixa-se esfriar sob agitação moderada, e por volta de 40°C adicionam-se finalmente o perfume e o conservante.

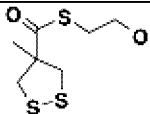
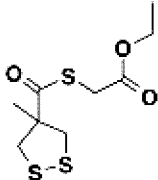
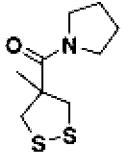
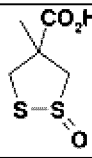
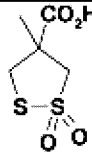
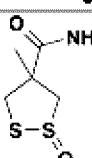
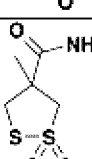
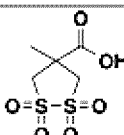
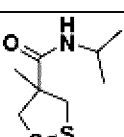
REIVINDICAÇÕES

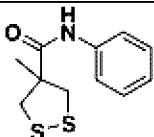
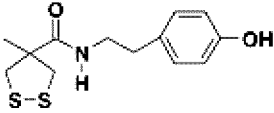
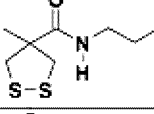
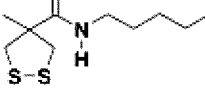
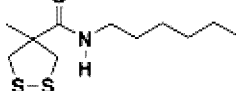
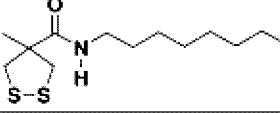
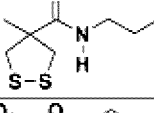
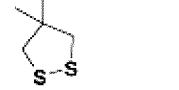
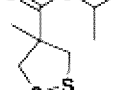
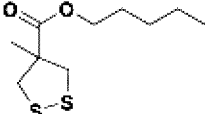
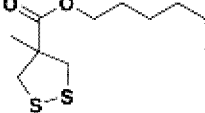
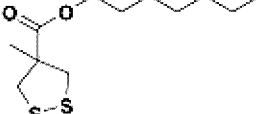
1. USO COSMÉTICO DE PELO MENOS UM COMPOSTO DITIOLANO, caracterizado pelo fato de ser escolhido entre os seguintes compostos:

5

N°	Estrutura	Nome químico
1		Ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico
2		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
3		Metil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
4		Etil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
5		Propil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
6		Benzil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
7		N-metil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
8		ácido {[[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil] amino} acético
9		Octil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato

N°	Estrutura	Nome químico
10		N-heptil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
11		N-butil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
12		Metil 2-(((4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil] amino)-4-(metilsulfanil)butanoato
13		S-[2-(acetilamino)etil] 4-metil-1,2-ditiolano-4-carbotioato
14		N-(2-hidroxietil)-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
15		N-(2,3-dihidroxipropil)-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
16		N-(4-hidróxi-3-metoxibenzil)-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
17		N-[2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)etil]-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
18		N,N-dietyl-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
19		Metil 2-(acetilamino)-3-(((4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]sulfanil)propanoato

Nº	Estrutura	Nome químico
20		S-(2-hidroxietyl)4-metil-1,2-ditiolano-4-carbotioato
21		Etil {[[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]sulfanil}acetato
22		[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]pirrolidina
23		ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico 1-óxido
24		ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico 1,1-dióxido
25		Etil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato 1-óxido
26		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida 1-óxido
27		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida 1,1-dióxido
28		ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico 1,1,2,2-tetraóxido
29		4-metil-N-(1-metiletil)-1,2-ditiolano-4-carboxamida

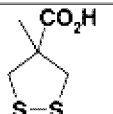
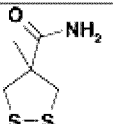
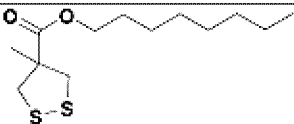
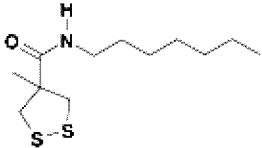
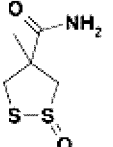
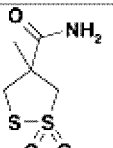
Nº	Estrutura	Nome químico
30		4-metil-N-fenil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
31		N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
32		N-propil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
33		N-pentil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
34		N-hexil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
35		N-octil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
36		N-propil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
37		Butil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
38		Isopropil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
39		pentil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
40		hexil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
41		heptil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato

em uma composição que compreende um meio fisiologicamente aceitável, com

a finalidade de reforçar e/ou de preservar a proteção antioxidante natural da pele diante do estresse oxidativo em particular causado pelas radiações UV.

2. USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os compostos de fórmula (I) são escolhidos entre os seguintes

5 compostos:

N°	Estrutura	Nome químico
1		Ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico
2		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
9		Octil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
10		N-heptil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
26		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida 1-óxido
27		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida 1,1-dióxido

3. USO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de ter a finalidade de reforçar e/ou de preservar a taxa de glutação intracelular endógena que confere a proteção antioxidante natural da pele diante do estresse oxidativo em particular causado pelas radiações UV.

10

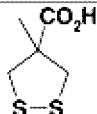
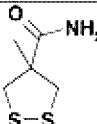
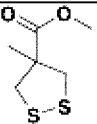
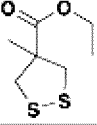
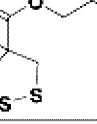
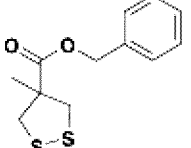
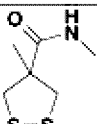
4. USO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de ter a finalidade de reforçar e/ou de preservar os sistemas de defesa antioxidante celular, em particular os sistemas de defesa antioxidante endógenos das células da pele.

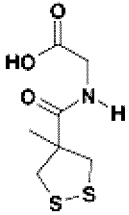
5. USO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de ter a finalidade de preparar a pele para uma exposição solar.

6. USO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de ter a finalidade de prevenir e/ou limitar a formação de radicais livres e/ou eliminar os radicais livres presentes nas células.

7. USO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que a composição é de uso tópico externo ou de uso oral.

10 8. COMPOSTO DITIOLANO, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I) conforme definido nas reivindicações 1 a 2, com exceção dos compostos 1 a 8 indicados a seguir:

N°	Estrutura	Nome químico
1		Ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico
2		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
3		Metil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
4		Etil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
5		Propil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
6		Benzil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato
7		N-metil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida

N°	Estrutura	Nome químico
8		ácido {[[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil] amino} acético

9. COMPOSIÇÃO, caracterizada pelo fato de que compreende, em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos um composto conforme definido na reivindicação 8.

10. PROCESSO COSMÉTICO DE PREPARAÇÃO DA PELE
- 5 PARA O SOL, caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos uma etapa de administração de pelo menos um composto conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 2.

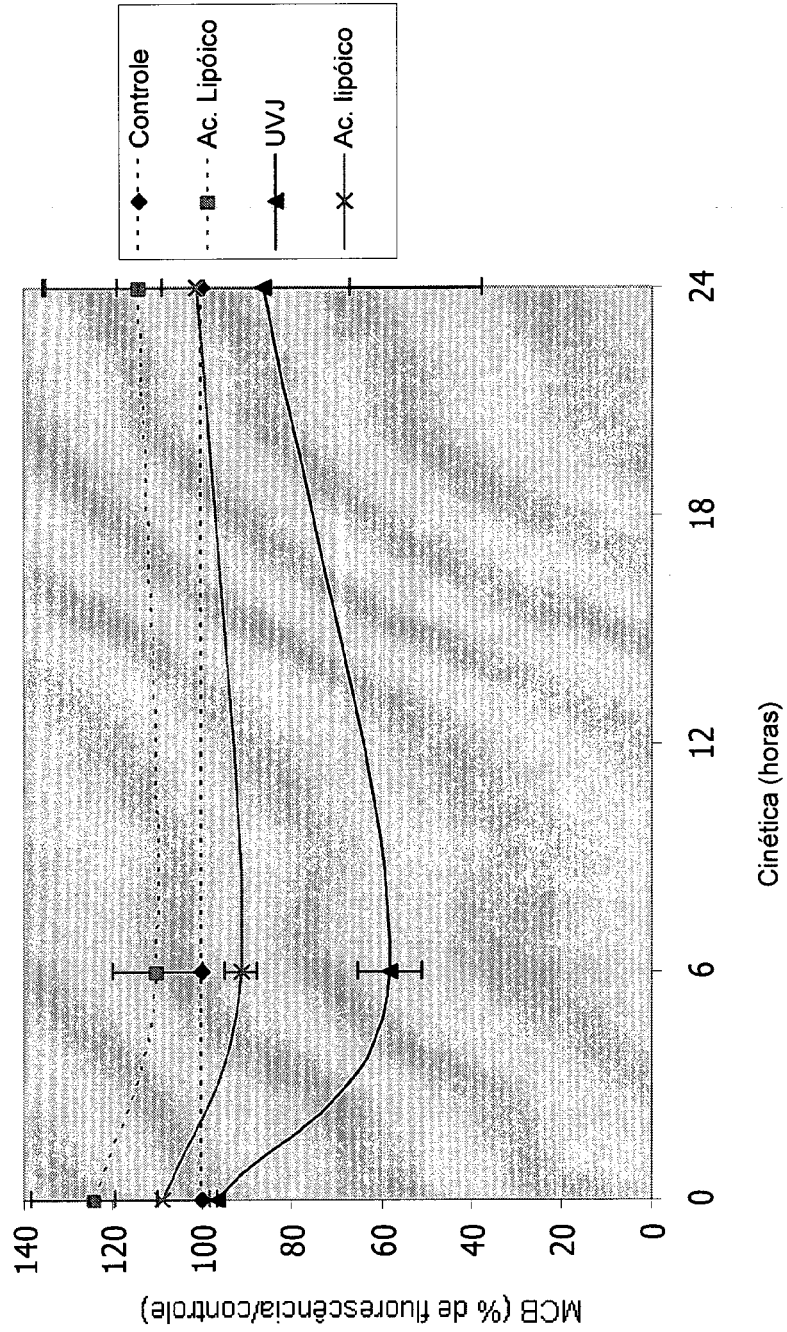
**Fig 1**

Fig 2

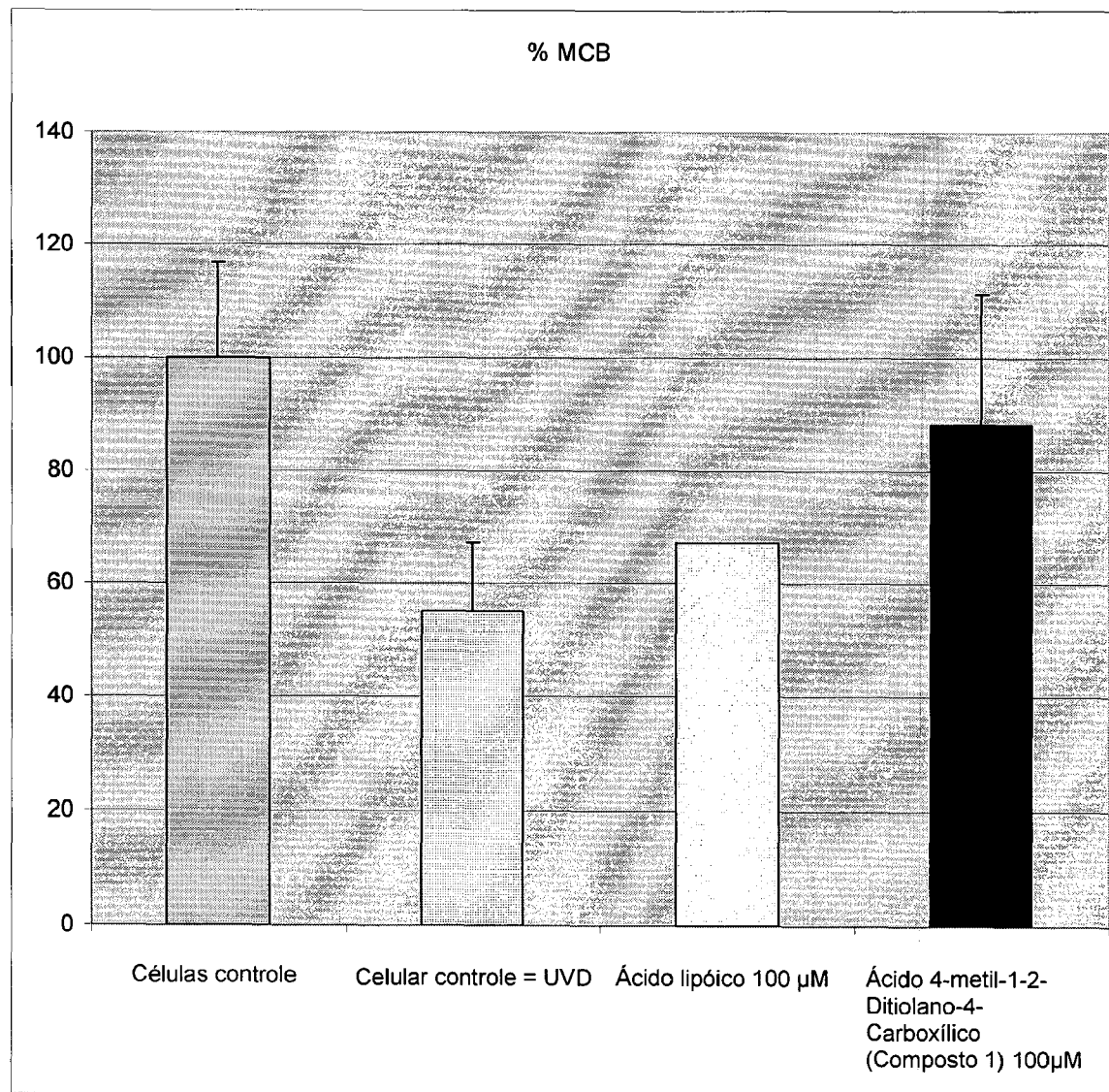


Fig 3

proteção em %

