



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 300 199**

⑫ Número de solicitud: 200602633

⑬ Int. Cl.:

C07F 7/18 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **17.10.2006**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2008**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.06.2008

⑰ Solicitante/s: **ISDIN, S.A.**
Avda. Diagonal, 520
08006 Barcelona, ES

⑱ Inventor/es: **Trullas, Carles;**
Pelejero, Carles;
Corbera Arjona, Jordi;
Jiménez Alonso, Óscar y
Novak, Lajos

⑲ Agente: **Zea Checa, Bernabé**

⑳ Título: **Nuevos derivados de benzotriazol, procedimientos para su obtención y su utilización como agentes protectores de la radiación UV.**

㉑ Resumen:

Nuevos derivados de benzotriazol, procedimientos para su obtención y su utilización como agentes protectores de la radiación UV.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzotriazol, que por sus propiedades fisicoquímicas se pueden utilizar como agentes de protección contra la radiación UV. Además, se pueden utilizar para la fabricación de formulaciones cosméticas, dermatológicas, veterinarias, así como farmacéuticas, las cuales protegen la piel, los labios, las uñas y el cabello frente a la radiación UV.

ES 2 300 199 A1

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de benzotriazol, procedimientos para su obtención y su utilización como agentes protectores de la radiación UV.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de la dermatología, cosmética y productos farmacéuticos. En particular, la presente invención se refiere a nuevos derivados de benzotriazol, que por sus propiedades fisicoquímicas son útiles como agentes de protección contra la radiación UV. Además, son particularmente adecuados para la fabricación de formulaciones cosméticas, dermatológicas, veterinarias, así como farmacéuticas, las cuales protegen la piel, los labios, las uñas y el cabello frente a la radiación UV.

Antecedentes de la invención

La luz solar y especialmente la radiación ultravioleta pueden provocar, en determinadas circunstancias, efectos dañinos sobre la piel y pueden incluso crear una situación patológica, tal como, por ejemplo, la dermatosis.

La principal causa de estas patologías es la radiación ultravioleta, cuya energía es inversamente proporcional a su longitud de onda. Por lo tanto, cuanto más corta es la longitud de onda mayor es la energía que tiene. La radiación UV se puede clasificar en UV-C, UV-B y UV-A, siendo la UV-C la más dañina, incluido si es absorbida por la capa de ozono.

Antes de que las radiaciones UV-A y UV-B puedan provocar un daño, la piel está equipada con diferentes sistemas de protección natural que podrían absorber o reflejar la radiación, tal como la melanina, etc.

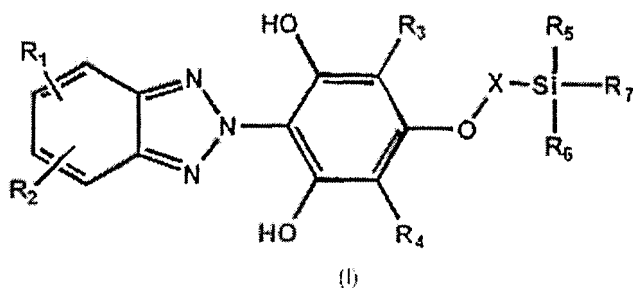
En esta área y con el fin de reducir los efectos de la radiación solar, se utilizan habitualmente filtros solares y/o protectores solares. Estos filtros solares y/o protectores solares son compuestos que se aplican a la piel, los labios, las uñas o el cabello y que se pueden encontrar en formulaciones cosméticas, dermatológicas y farmacéuticas así como en otros productos cosméticos para la protección frente a la radiación solar, sin alterar el principio activo o los componentes sensibles a la radiación.

En los últimos años, las investigaciones realizadas han permitido identificar compuestos que por sus propiedades fisicoquímicas son bastante efectivos como filtros solares y/o protectores solares.

A pesar de la gran diversidad de filtros solares y/o protectores solares, existe aún la necesidad de nuevos compuestos que por sus propiedades fisicoquímicas sean filtros solares y/o protectores solares adecuados para la protección frente a la radiación UV, mostrando especialmente una protección simultánea frente a las radiaciones UV-A y UV-B, preferiblemente con una absorbancia proporcionalmente elevada en el área de UV-A.

Descripción de la invención

Por lo tanto, uno de los aspectos de la presente invención se refiere a derivados de benzotriazol de fórmula general I,

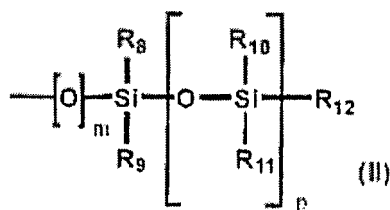


en la que

R¹ y R², independientes entre sí, se seleccionan entre H, OH, SH, F, Cl, Br, I, NH₂; alquilo C₁-C₁₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; O-alquilo C₁-C₁₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R³ y R⁴, independientes entre sí, se seleccionan entre H, OH, SH, F, Cl, Br, I, NH₂; alquilo C₁-C₁₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; O-alquilo C₁-C₁₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R^5 , R^6 , R^7 , independientes entre sí, se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, un grupo arilo, o un grupo O-arilo, sustituido o no sustituido; aril-alquilo C_{1-4} o aril O-alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo de fórmula general (II)



en la que

$m = 0$ ó 1 ;

$p = 0, 1, 2, 3$ ó 4 ;

R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son idénticos o diferentes entre sí y representan un radical alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un radical alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; un radical arilo opcionalmente sustituido o un radical $-\text{OSi}(\text{R}_{13})_3$;

R_{13} representa un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcoxi que tiene de 2 a 6 átomos de carbono o un radical arilo opcionalmente sustituido;

X es un grupo alquilo conector con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

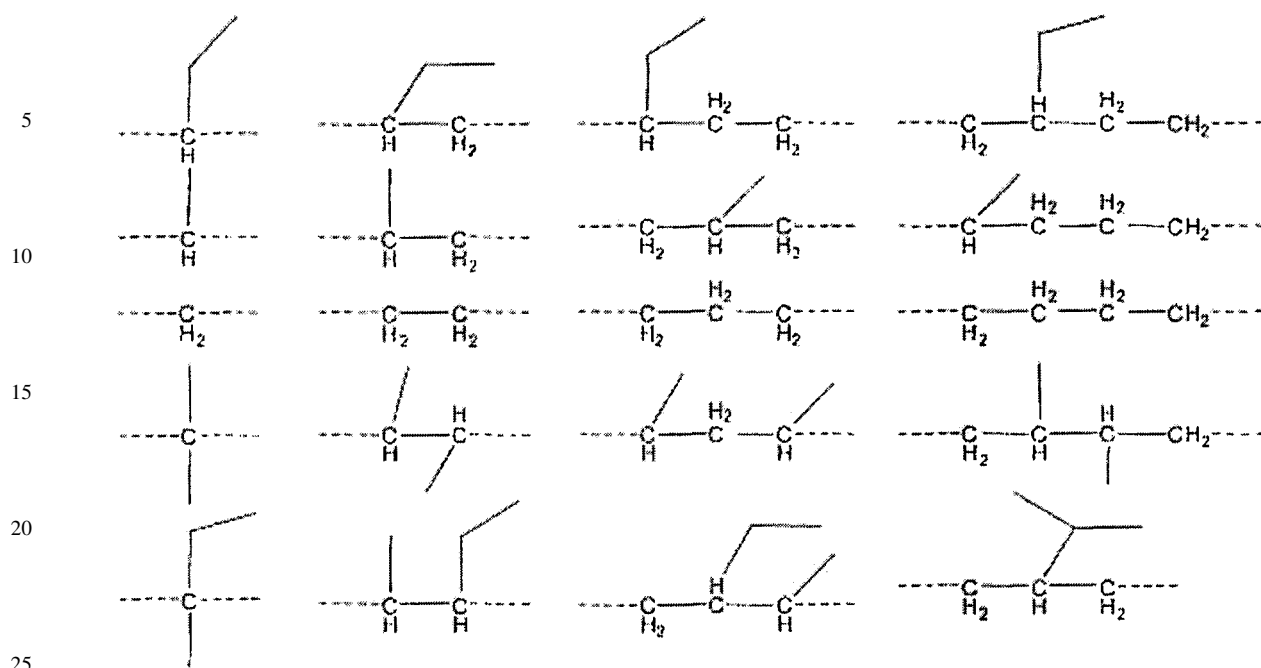
opcionalmente en forma de cualquiera de sus racematos o tautómeros; en la forma mostrada o en forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente, dermatológicamente o cosméticamente aceptable, o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

Estos compuestos son Filtros UV muy eficaces y muestran un coeficiente de absorción UV elevado y, de este modo, son muy útiles como agentes filtrantes UV. De forma ventajosa, una proporción elevada de su absorción está en el intervalo de UV-A. Además, parecen tener propiedades fisicoquímicas ventajosas permitiendo de forma especial una formulación eficaz del compuesto en una formulación según la presente invención.

En el contexto de la presente invención, por “radical o grupo alquilo” se entiende hidrocarburos lineales o ramificados, saturados o insaturados, que pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos. Por lo tanto, por “alquilo insaturado” se entiende que comprende grupos alqueno y alquino, tales como, por ejemplo, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, o $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ mientras que alquilo saturado comprende, por ejemplo, $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$. En estos radicales, alquilo C_{1-2} representa alquilo C_1 o alquilo C_2 , alquilo C_{1-3} representa alquilo C_1 , alquilo C_2 o alquilo C_3 , alquilo C_{1-4} representa alquilo C_1 , alquilo C_2 , alquilo C_3 o alquilo C_4 , alquilo C_{1-5} representa alquilo C_1 , alquilo C_2 , alquilo C_3 , alquilo C_4 o alquilo C_5 , alquilo C_{1-6} representa alquilo C_1 , alquilo C_2 , alquilo C_3 , alquilo C_4 , alquilo C_5 o alquilo C_6 , alquilo C_{1-7} representa alquilo C_1 , alquilo C_2 , alquilo C_3 , alquilo C_4 , alquilo C_5 , alquilo C_6 , o alquilo C_7 , alquilo C_{1-8} representa alquilo C_1 , alquilo C_2 , alquilo C_3 , alquilo C_4 , alquilo C_5 , alquilo C_6 , alquilo C_7 o alquilo C_8 , alquilo C_{1-9} , representa alquilo C_1 , alquilo C_2 , alquilo C_3 , alquilo C_4 , alquilo C_5 , alquilo C_6 , alquilo C_7 , alquilo C_8 o alquilo C_9 , alquilo C_{1-10} representa alquilo C_1 , alquilo C_2 , alquilo C_3 , alquilo C_4 , alquilo C_5 , alquilo C_6 , alquilo C_7 , alquilo C_8 , alquilo C_9 o alquilo C_{10} y alquilo C_{1-18} representa alquilo C_1 , alquilo C_2 , alquilo C_3 , alquilo C_4 , alquilo C_5 , alquilo C_6 , alquilo C_7 , alquilo C_8 , alquilo C_9 , alquilo C_{10} , alquilo C_{11} , alquilo C_{12} , alquilo C_{13} , alquilo C_{14} , alquilo C_{15} , alquilo C_{16} , alquilo C_{17} o alquilo C_{18} . Los radicales alquilo son preferiblemente metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,2-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si están sustituidos también CHF_2 , CF_3 o CH_2OH , etc.

En relación con el grupo alquilo - a menos que se indique lo contrario - por el término “sustituido” en el contexto de la presente invención se entiende la sustitución de por lo menos un radical hidrógeno por Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH, incluyendo radicales “polisustituidos” por los que se entiende que la sustitución tiene lugar en átomos diferentes o el mismo varias veces con el mismo o diferentes sustituyentes, por ejemplo, tres veces sobre el mismo átomo de C, como en el caso de CF_3 , o en diferentes puntos, como en el caso de, por ejemplo, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$.

Específicamente, en relación con X como grupo alquilo conector con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono; lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, esto significa que el grupo alquilo conecta el oxígeno en el éter al primer átomo de Si y que el grupo conector puede en si mismo ser lineal o ramificado, saturado insaturado, así como sustituido. A continuación se indican ejemplos (que pueden estar adicionalmente sustituidos así como estar insaturados):



Por el término "sal" se entiende cualquier forma del compuesto activo utilizado según la presente invención en el que se asume una forma iónica o está cargado y está acoplado con un contraión (un catión o anión) o está en solución. Por este término también se entienden complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular, complejos que están complejados mediante interacciones iónicas.

Por el término "sal fisiológicamente aceptable" se entiende, en el contexto de la presente invención, cualquier sal que está fisiológicamente tolerada (la mayoría de las veces significa que no es tóxica, especialmente no causado por el contraión) si se utiliza apropiadamente para un tratamiento, especialmente si se utiliza o se aplica a humanos y/o mamíferos.

Por el término "sal dermatológicamente aceptable" se entiende, en el contexto de la presente invención, cualquier sal que está dermatológicamente tolerada (la mayoría de las veces significa que no es tóxica, especialmente no causado por el contraión) si se utiliza apropiadamente para un tratamiento dermatológico, especialmente si se utiliza o se aplica a humanos y/o mamíferos.

Por el término "sal cosméticamente aceptable" se entiende, en el contexto de la presente invención, cualquier sal que está cosméticamente tolerada (la mayoría de las veces significa que no es tóxica, especialmente no causado por el contraión) si se utiliza apropiadamente para un tratamiento cosmético, especialmente si se utiliza o se aplica a humanos y/o mamíferos.

Estas sales fisiológicamente/ dermatológicamente/ cosméticamente aceptables se pueden formar con cationes o bases y, en el contexto de la presente invención, se entiende que son sales de por lo menos uno de los compuestos utilizados según la presente invención - habitualmente un ácido (desprotonado) - como un anión con por lo menos un catión, preferiblemente inorgánico, que está fisiológicamente tolerado - especialmente si se utiliza en humanos y/o mamíferos. Las sales de los metales alcalinos y metales alcalino térreos son particularmente preteridas, y también aquéllas con NH_4 , pero en particular sales de (mono)- o (di)sodio, (mono)- o (di)potasio, magnesio o calcio.

Estas sales fisiológicamente/ dermatológicamente/ cosméticamente aceptables también se pueden formar con aniones o ácidos y, en el contexto de la presente invención, se entiende que son sales de por lo menos uno de los compuestos utilizados según la presente invención - habitualmente protonado, por ejemplo en el nitrógeno - como el catión con por lo menos un anión que está fisiológicamente tolerado - especialmente si se utiliza en humanos y/o mamíferos. Por estas sales también se entiende, en el contexto de la presente invención, la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales del compuesto activo concreto con ácidos inorgánicos u orgánicos que están fisiológicamente tolerados - especialmente si se utilizan en humanos y/o mamíferos. Algunos ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos concretos son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

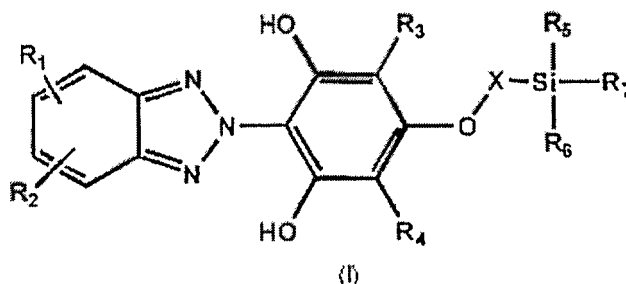
Los compuestos de la presente invención pueden estar en ferina cristalina o como compuestos libres o como solvatos y se pretende que estas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los procedimientos de solvatación son conocidos en general en la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables.

Por el término “solvato” según la presente invención, se entiende cualquier forma del compuesto activo según la presente invención en la que este compuesto tiene unido al mismo mediante un enlace no covalente otra molécula (probablemente un disolvente polar) incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo, metanolato.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la presente invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las estructuras presentes excepto la sustitución de un hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C o nitrógeno enriquecido con ^{15}N , están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por “forma farmacéuticamente aceptable” se entiende, entre otras cosas, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales, tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica están preferiblemente por encima del 50%, más preferiblemente por encima del 70%, aún más preferiblemente por encima del 90%. En una realización preferida, está por encima del 95% del compuesto de fórmula (I) o de sus sales, solvatos o profármacos.

En una realización preferida, los derivados de benzotriazol de fórmula general I

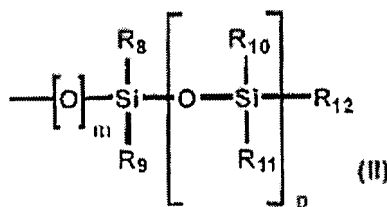


según la presente invención son compuestos en los que

R^1 y R^2 , independientes entre sí, se seleccionan entre H, OH, SH, F, Cl, Br, I, NH_2 ; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R^3 y R^4 , independientes entre sí, se seleccionan entre H, OH, SH, F, Cl, Br, I, NH_2 ; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R^5 , R^6 , R^7 , independientes entre sí, se seleccionan entre alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, un grupo arilo, o un grupo O-arilo, sustituido o no sustituido; aril-alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo de fórmula general (II)



en la que

$m = 1$;

$p = 0, 1, 2, 3 \text{ ó } 4$;

R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son idénticos o diferentes entre sí y representan un radical alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un radical alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; o un radical $-\text{OSi}(\text{R}_{13})_3$;

R_{13} representa un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

X es un grupo alquilo conector con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

opcionalmente en forma de cualquiera de sus racematos o tautómeros; en la forma mostrada o en forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente, dermatológicamente o cosméticamente aceptable, en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

En otra realización preferida, los derivados de benzotriazol de fórmula general I según la presente invención son compuestos en los que

uno o dos de los radicales R^5 , R^6 o R^7 representan alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, mientras que uno o dos de los radicales R^5 , R^6 o R^7 restantes representan un grupo de fórmula general (II), tal y como se ha definido anteriormente, preferiblemente uno de los radicales R^5 , R^6 o R^7 representa alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, mientras que los dos radicales R^5 , R^6 o R^7 restantes representan un grupo de fórmula general (II), tal y como se ha definido anteriormente.

En otra realización preferida, los derivados de benzotriazol de fórmula general I según la presente invención son compuestos en los que

R⁵, R⁶ y R⁷, independientes entre sí, se seleccionan entre H; alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, lineal o ramificado, saturado a insaturado, sustituido o no sustituido, preferiblemente son alcoxi C₁₋₄, lineal o ramificado, saturado y no sustituido, más preferiblemente son O-C₂H₅.

En una realización preferida, los derivados de benzotriazol de fórmula general I según la presente invención son compuestos en los que

R¹ y R², independientes entre sí, se seleccionan entre H, OH, F, Cl; alquilo C₁₋₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; O-alquilo C₁₋₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; preferiblemente R¹ y R² son H.

En una realización preferida, los derivados de henzotriazol de fórmula general I según la presente invención son compuestos en los que

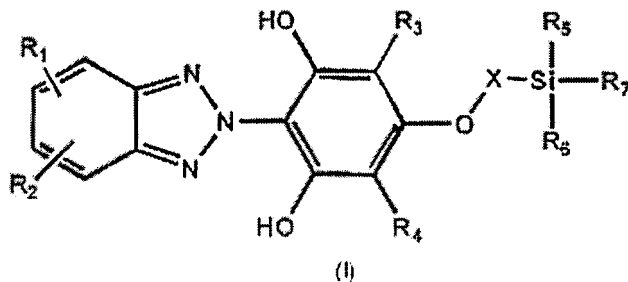
R³ y R⁴, independientes entre sí, se seleccionan entre H, OH, F, Cl; alquilo C₁₋₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; O-alquilo C₁₋₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, preferiblemente R³ y R⁴ son H.

En una realización preferida, los derivados de benzotriazol de fórmula general I según la presente invención son compuestos en los que X se selecciona entre un grupo alquilo conectar con 2, 3 ó 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; preferiblemente X es un grupo alquilo conectar con 2, 3 ó 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, saturado y no sustituido; más preferiblemente X es un grupo alquilo conectar lineal con 2, 3 ó 4, aún más preferiblemente, 3 átomos de carbono.

En una realización preferida, el derivado de benzotriazol de fórmula general I según la presente invención es 5-[3-(trietoxisilil)propoxi]-2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)benceno-1,3-diol;

opcionalmente en la forma mostrada o en forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente, dermatológicamente o cosméticamente aceptable, o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

En una realización muy preferida, los derivados de benzotriazol de fórmula general I



según la presente invención son compuestos en los que

R¹ y R², independientes entre sí, se seleccionan entre H, OH, F, Cl; alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; O-alquilo C₁₋₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; preferiblemente R¹ y R² son H;

R^3 y R^4 , independientes entre sí, se seleccionan entre H, OH, F, Cl; alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; O-alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; preferiblemente R^3 y R^4 son H;

- 5 R^5 , R^6 y R^7 , independientes entre sí, se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, preferiblemente son alcoxi C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado y no sustituido, más preferiblemente son $O-C_2H_5$;

o

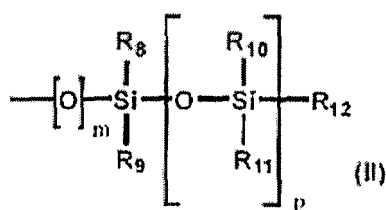
10

uno o dos de los radicales R^5 , R^6 o R^7 , independientes entre sí, representan alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, mientras que uno o dos de los radicales R^5 , R^6 o R^7 restantes representan un grupo de fórmula general (II), preferiblemente uno de los radicales R^5 , R^6 o R^7 representa alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, mientras que los dos radicales R^5 , R^6 o R^7 restantes representan

15

un grupo de fórmula general (II)

20



25

en la que

30

$m = 1$;

$p = 0, 1, 2, 3 \text{ ó } 4$;

35

R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son idénticos o diferentes entre sí y representan un radical alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un radical alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; o un radical $-\text{OSi}(\text{R}_{13})_3$;

R_{13} representa un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

40

X se selecciona de un grupo alquilo conector con 2, 3 ó 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; preferiblemente X es un grupo alquilo conector con 2, 3 ó 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, saturado y no sustituido; aún mas preferiblemente X es un grupo alquilo conector con 2, 3 ó 4, más preferiblemente 3, átomos de carbono;

45

opcionalmente en forma de cualquiera de sus racematos o tautómeros; en la forma mostrada o en forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente, dermatológicamente o cosméticamente aceptable, o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

50

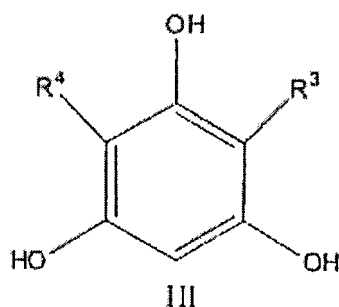
Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para la producción de un derivado de benzotriazol de fórmula general I según la presente invención, en la que

a) un compuesto de fórmula III, en la que R^3 y R^4 se definen igual que antes,

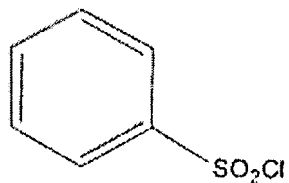
55

60

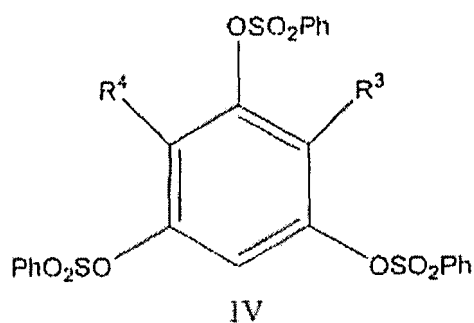
65



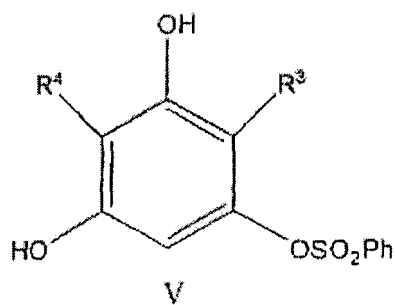
reacciona con



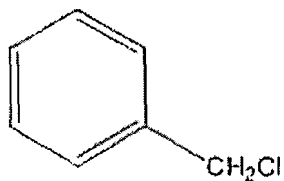
para obtener un compuesto de fórmula IV



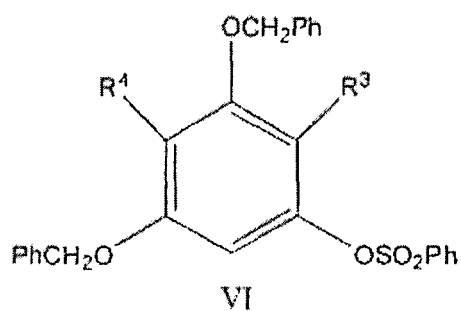
b) a continuación, el compuesto de fórmula IV, reacciona con KOH para obtener un compuesto de fórmula V;



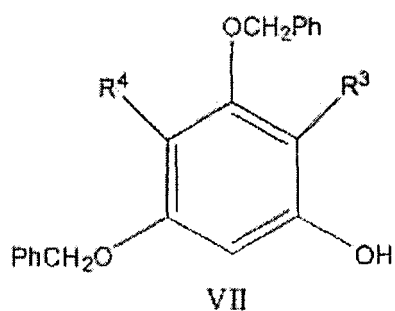
c) a continuación, el compuesto de fórmula V, reacciona con K₂CO₃ y



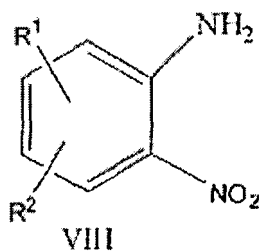
para obtener un compuesto de fórmula VI;



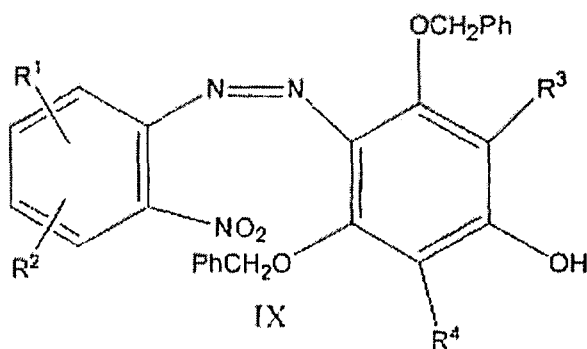
d) a continuación, el compuesto de fórmula VI, reacciona con KOH para obtener un compuesto de fórmula VII.



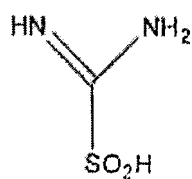
e) a continuación, el compuesto de fórmula VII, reacciona con un compuesto de fórmula VIII, en la que R¹ y R² se definen igual que antes, que se activa previamente mediante NaNO₂ y HCl



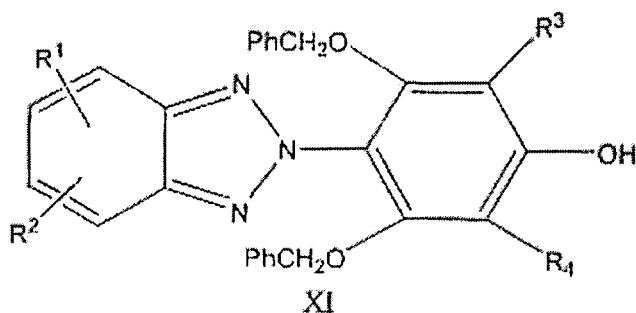
para obtener un compuesto de fórmula IX;



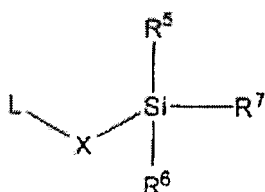
f) a continuación, el compuesto de fórmula IX, reacciona con



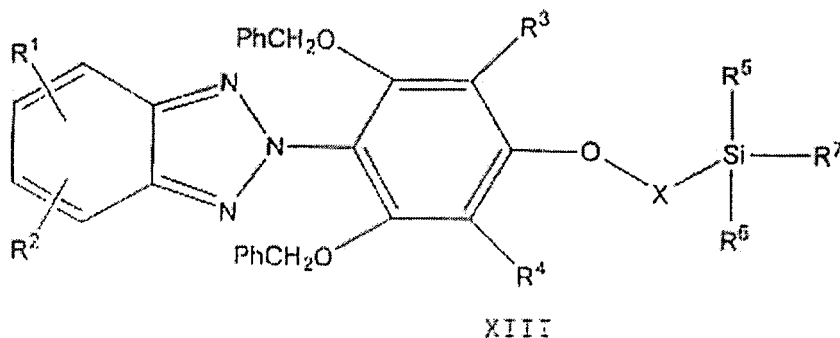
para obtener un compuesto de fórmula XI



g) a continuación, el compuesto de fórmula XI reacciona en primer lugar con NaH y, a continuación, con



en la que R⁵, R⁶, X y R⁷ se definen igual que antes, y L es un grupo saliente, y preferiblemente representa cloro, bromo, yodo u otro grupo saliente conocido para un experto en la materia, junto con KI para obtener un compuesto de fórmula XIII



h) a continuación, el compuesto de fórmula XIII reacciona con Pd/C y ciclohexeno para obtener el compuesto de fórmula I.

Debe entenderse que el producto final y todos los intermedios pueden ser purificados, aunque no es obligatorio, especialmente mediante cromatografía.

La purificación y el aislamiento de los compuestos de la invención de fórmula general I pueden llevarse a cabo, si es necesario, mediante procedimientos convencionales conocidos para un experto en la materia, por ejemplo, procedimientos cromatográficos o recristalización.

Los compuestos de fórmula general I indicados anteriormente, sus estereoisómeros, las correspondientes sales del mismo y los correspondientes solvatos son toxicológicamente aceptables y, por tanto, son adecuados como sustancias farmacéuticas activas para la preparación de medicamentos.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento que comprende por lo menos un derivado de benzotriazol según la presente invención y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El medicamento según la presente invención está preferiblemente en cualquier forma adecuada para la aplicación tópica a humanos y/o animales, preferiblemente humanos incluyendo bebés, niños y adultos y se puede fabricar mediante procedimientos estándar conocidos para un experto en la materia. El medicamento se puede fabricar mediante procedimientos conocidos para un experto en la materia, por ejemplo, a partir de la tabla de contenidos de "Pharmaceuticals: The Science of Dosage Forms", Segunda Edición, Aulton, M.E. (ED. Churchill Livingstone, Edimburgo

(2002) "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Segunda Edición, Swarbrick, J. y Boylah J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York (2002) "Modern Pharmaceutics", Cuarta Edición, Banker G.S. y Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. Nueva York 2002 y "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L., Lieberman H. y Kanig J. (Eds.), Lea y Febiger, Filadelfia (1986). Los contenidos respectivos se incorporan aquí por referencia y forman parte de la presente descripción. La composición del medicamento puede variar dependiendo de su utilización. Entre los excipientes farmacéuticos convencionales se pueden incluir, entre otros, agentes estabilizantes o agentes solubilizantes.

Otro aspecto preferido de la presente invención se refiere a una formulación dermatológica, cosmética, veterinaria o farmacéutica que comprende por lo menos un derivado de benzotriazol según la presente invención y opcionalmente, uno o más excipientes dermatológicamente aceptables.

Otro aspecto preferido de la presente invención se refiere a una formulación dermatológica que comprende por lo menos un derivado de benzotriazol según la presente invención y, opcionalmente, uno o más excipientes dermatológicamente aceptables.

Otro aspecto preferido de la presente invención se refiere a una formulación cosmética que comprende por lo menos un derivado de benzotriazol según la presente invención y, opcionalmente, uno o más excipientes cosméticamente aceptables.

Otro aspecto preferido de la presente invención se refiere a una formulación veterinaria que comprende por lo menos un derivado de benzotriazol según la presente invención y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto preferido de la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende por lo menos un derivado de benzotriazol según la presente invención y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida de cualquier medicamento, formulación dermatológica, cosmética, veterinaria o farmacéutica según la presente invención, el medicamento, formulación dermatológica, cosmética, veterinaria o farmacéutica está en forma de una crema, especialmente una crema solar; un champú, un gel, una laca, una espuma, una loción, un jabón, un ungüento, una emulsión, una suspensión o una solución.

En una realización preferida de cualquier medicamento, formulación dermatológica, cosmética, veterinaria o farmacéutica según la presente invención, el medicamento, formulación dermatológica, cosmética, veterinaria o farmacéutica comprende, adicionalmente, por lo menos un agente filtrante contra la radiación solar, preferiblemente UV, que preferiblemente puede ser orgánico o inorgánico o micronizado.

En una realización preferida de cualquier medicamento, formulación dermatológica, cosmética, veterinaria o farmacéutica según la presente invención, el derivado de benzotriazol según la presente invención está micronizado.

Dicha formulación cosmética, dermatológica o farmacéutica se puede adaptar para la aplicación de la misma sobre la piel y los labios en forma de: dispersión vesicular no iónica, emulsión, crema, loción, gel, aerosol, gel en crema, crema en gel, suspensión, dispersión, ungüento, polvo, barra de labios, espuma, pulverizador, aceite, pomada y fluido, entre otros.

De forma similar, dicha formulación puede adaptarse para su aplicación sobre el cabello en forma de champú, loción, gel, fluido, laca, espuma, tinte, emulsión, crema, pulverizador, entre otros, y sobre las uñas en forma de pintauñas, aceite y gel, entre otros.

Los filtros orgánicos, orgánicos micronizados e inorgánicos se seleccionan de aquéllos aceptables según la legislación del país.

Los filtros orgánicos, por ejemplo, pueden seleccionarse de aquéllos aprobados por el Consejo de la Comunidad Europea (texto revisado de la Directiva Europea 76/768/EEC Anexo 7, páginas 76-81, publicada el 15.10.2003) y por la Administración de Alimentación y Medicamentos de Estados Unidos (véase, por ejemplo, "Food and Drugs, Sunscreen drug products for over the counter human use", título 21, volumen 5 del Código de Regulaciones Federales, revisada el 1 de abril de 2004), tales como: antranilatos; derivados de alcanfor; derivados de dibenzoilmetano; derivados de benzotriazol; derivados de difenilacrilato; derivados de cinámico; derivados de salicílico; derivados de triazina, tales como los descritos en las Patentes EP-863145, EP-517104, EP-570838, EP-796851, EP-775698 y EP-878469, derivados de benzofenona; derivados de benzalmalonato; derivados de bencimidazol, imidazolin; derivados del ácido p-aminobenzoico; filtros poliméricos y de silicona.

Los filtros inorgánicos pueden seleccionarse del grupo que incluye: óxidos metálicos, tales como pigmentos, nanopigmentos, tratados y no tratados, tales como el dióxido de titanio (amorfo o cristalino), hierro, zinc, zirconio o cerio. Además, la alúmina y/o el estearato de aluminio son agentes de recubrimiento convencionales, mientras que los ejemplos de óxidos metálicos no tratados como filtros inorgánicos (no recubiertos) son aquéllos descritos en las patentes EP518772 y EP518773.

Las formulaciones cosméticas, dermatológicas y farmacéuticas de la presente invención pueden contener adicionalmente aditivos y adyuvantes que pueden seleccionarse de ácidos grasos, disolventes orgánicos, agentes espesantes, agentes suavizantes, antioxidantes, opacificantes, estabilizantes, emolientes, hidroxiácidos, agentes antiespumantes, agentes humectantes, vitaminas, fragancias, conservantes, tensoactivos, agentes secuestrantes, polímeros, propelentes, agentes acidificantes o basificantes, colorantes, tintes, dihidroxiacetona, repelente de insecto o cualquier otro ingrediente que se utiliza habitualmente en formulaciones cosméticas, y particularmente, en la fabricación de composiciones fotoprotectoras.

Entre los ejemplos de sustancias/ácidos grasos incluyen, entre otros, aceites o ceras o mezclas de los mismos y pueden incluir ácidos grasos, alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos. Los aceites se seleccionan ventajosamente de aceites animales y vegetales, aceites minerales o sintéticos y, en particular, de petrolato líquido, parafina líquida, aceites de silicona volátiles y volátiles, isoparafinas, polialfaolefinas o aceites fluorados o perfluorados. De forma similar, las ceras se seleccionan ventajosamente de ceras animales y vegetales, ceras minerales o sintéticas conocidas en la técnica.

Entre los ejemplos, de disolventes orgánicos se incluyen alcoholes y polioles de cadena corta.

Los espesantes se seleccionan ventajosamente de entre polímeros reticulados de ácido acrílico, gomas de algarroba modificadas y no modificadas, celulosas y gomas xantano, tales como goma de algarroba hidroxipropilada, metilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

Cuando se seleccionan los excipientes, adyuvantes, etc., un experto en la materia se asegurará de que éstos no afectan a la actividad de los derivados de benzotriazol de fórmula general (I) según la presente invención.

Otro aspecto preferido de la presente invención se refiere a la utilización de un derivado de benzotriazol según la presente invención como agente filtrante UV.

Otro aspecto preferido de la presente invención se refiere a la utilización de un derivado de benzotriazol según la presente invención para la preparación de un medicamento, o una formulación dermatológica, cosmética, veterinaria o farmacéutica para la protección de la piel, los labios, el cabello o las uñas frente al daño de la radiación solar, preferiblemente UV.

Otro aspecto preferido de la presente invención se refiere a la utilización de un derivado de benzotriazol según la presente invención para la preparación de un medicamento, o una formulación dermatológica, cosmética, veterinaria o farmacéutica para la prevención, la terapia coadyuvante o el tratamiento de enfermedades provocadas por la radiación solar, especialmente la radiación UV.

Otro aspecto preferido de la presente invención se refiere a la utilización de un derivado de benzotriazol según la presente invención como fotoestabilizante, especialmente en polímeros.

En la presente invención, por "polímero" se entienden compuestos químicos de origen natural o sintético y generalmente de peso molecular más elevado formados a partir de unidades estructurales individuales (monómeros) que se unen entre sí mediante enlaces covalentes. Entre los ejemplos de polímeros se incluyen, pero no se limitan a, proteínas, polisacáridos, celulosa, goma arábiga, ácidos nucleicos, polietileno, policarbonatos, polímeros de silicona, poliuretanos, poliésteres, poliamidas y polímeros acrílicos.

Otro aspecto preferido de la presente invención se refiere a la utilización de un derivado de benzotriazol según la presente invención como agente filtrante UV en fibras textiles.

Otro aspecto preferido de la presente invención se refiere a la utilización de un derivado de benzotriazol según la presente invención como fotoestabilizante, especialmente en polímeros; o como agente filtrante UV en fibras textiles.

La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de ejemplos. Estas ilustraciones se proporcionan solamente a modo de ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

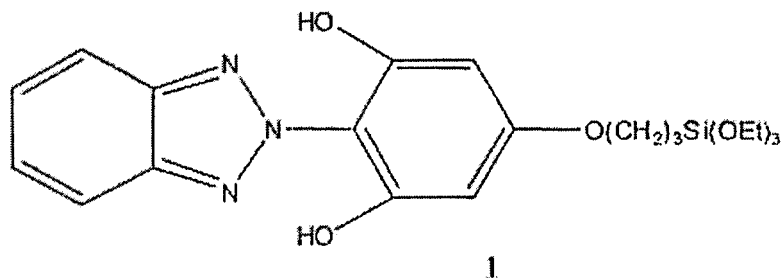
Ejemplos y figuras

La figura 1 muestra el espectro UV del ejemplo 1 medido mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Los siguientes compuestos se prepararon según los procedimientos generales descritos anteriormente. Los expertos en la materia están familiarizados con los materiales de partida que son necesarios para obtener dichos compuestos.

Ejemplo 1

Preparación de 5-[3(trietoxisilil)propoxi]-2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il-benceno-1,3-diol (1)



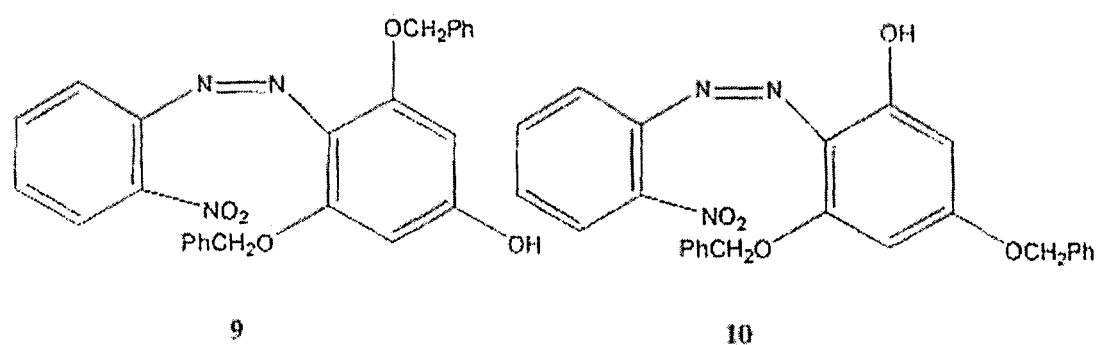
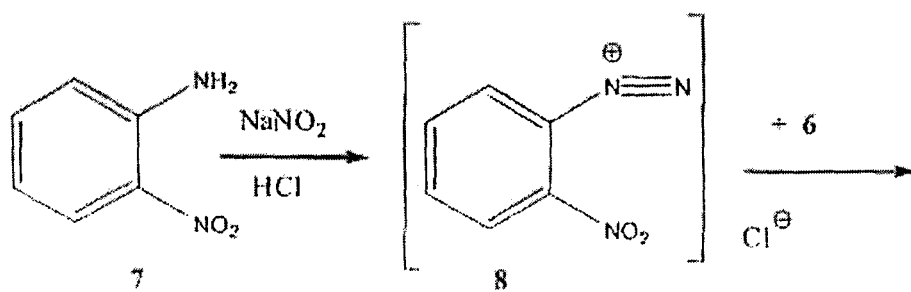
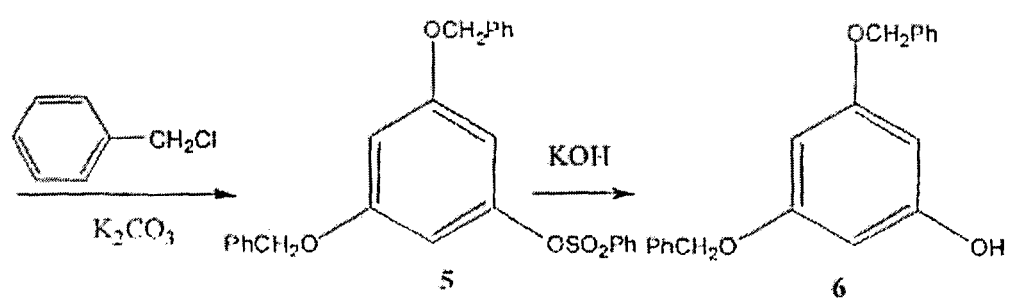
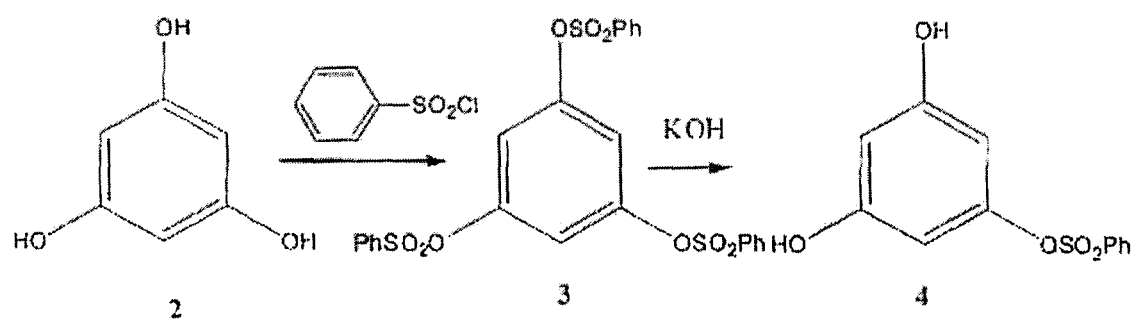
El floroglucinol tribencenosulfonato (3) se preparó a partir de floroglucinol (2; rendimiento del 93%) según el procedimiento de E.M. Kampouris (*J. Chem. Soc.* 1965, 2651).

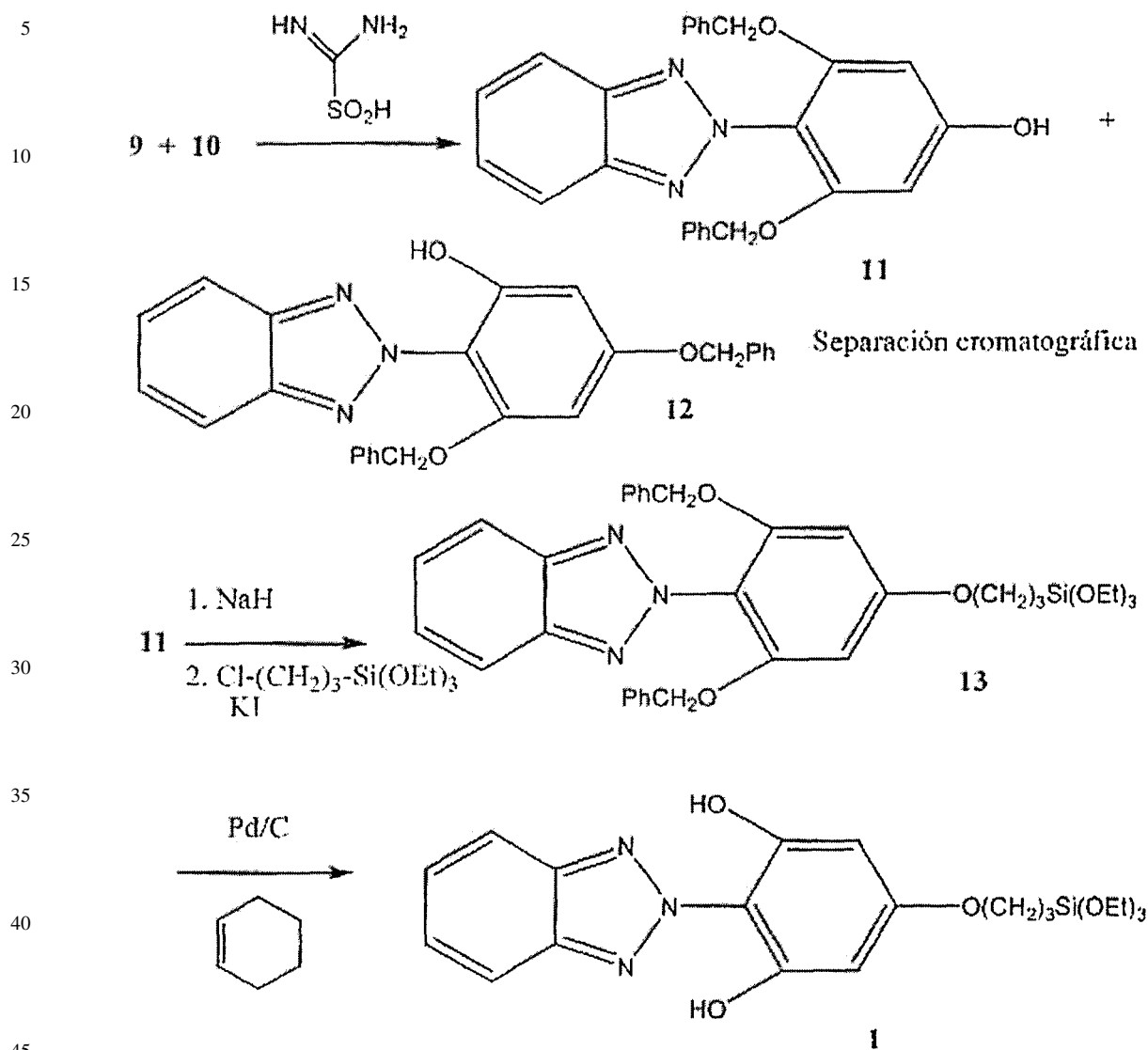
El 3,5-dihidroxifenil bencilsulfonato (4) y 3,5-bis(benciloxi)fenil bencenosulfonato (5) se prepararon mediante el procedimiento de G. Büchi y otros (*J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3499). Rendimientos del 54% y el 91%, respectivamente.

El 3,5-bis(benciloxi)fenol (6) se preparó según el procedimiento descrito por G. Büchi y otros (*J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3497). Rendimiento del 84,6%.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 1





4-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-3,5-bis(benciloxi)fenol (11)

A una suspensión fría (0-5°C) de 2-nitrobencenoamina (7; 27,62 g, 0,2 mol) en HCl concentrado (103 ml), hielo troceado (100 g) y agua (100 ml) se añadió gota a gota una solución 5 N. de NaNO₂ (41,2 ml). La mezcla resultante se agitó a 5°C durante 1 hora y, a continuación, se filtró. A continuación, esta solución se añadió gota a gota a una solución de 3,5-bis(benciloxi)fenol (6; 61,27 g, 0,2 mol) en MeOH (600 ml) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el compuesto cristalino rojo precipitado se recogió por filtración para proporcionar una mezcla de dos azo-compuestos isoméricos (9 y 10).

Rendimiento: 80,77 g 98%, Pf 171-180°C. R_f = 0,52 y 0,88 (tolueno-MeOH 9:1).

A una suspensión en ebullición de la mezcla anterior de azo-compuestos (45,5 g; 0,1 mol) en una mezcla de EtOH (250 ml) y NaOH 4 N (250 ml) se añadió ácido formamidinasulfínico (23,65 g; 0,22 mol) durante 0,5 horas. La mezcla resultante se calentó con agitación durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y, a continuación, se vertió a una mezcla de hielo y agua (700 g). La mezcla se acidificó con HCl concentrado (80 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución saturada de NaCl y, a continuación, se secó (MgSO₄). La evaporación del disolvente al vacío permitió obtener un aceite rojo (42 g), el cual se trató a continuación con una mezcla de hexano y EtOAc (60 ml, cada uno). Los compuestos cristalinos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con hexano-acetona (1:1).

ES 2 300 199 A1

Rendimiento: 12,64 g (28%). Pf: 147-152°C. $R_f = 0,38$ (tolueno-MeOH 9:1), $R_f = 0,26$ (hexano-EtOAc 2:1).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 4,73 (s, 4H, 2 OCH_2), 6,11 (s, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$ y $\text{C}_6\text{-H}$), 6,98 (m, 4H, arom., H-s), 7,07 (m, 2H, arom. H-s), 7,10 (m, 4H, arom., H-s), 7,43 (dd, $J = 6,7$ y 3 Hz, 2H, $\text{C}_{5'}\text{-H}$ y $\text{C}_{6'}\text{-H}$), 7,95 (dd, $J = 6,7$ y 3 Hz, 2H, $\text{C}_{4'}\text{-H}$ y $\text{C}_{7'}\text{-H}$), 8,62 (br. s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 70,31 (OCH_2), 94,55 (C-2 y C-6), 113,03 (C-4), 118,23 (C-4' y C-7'), 126,61, 126,88 (C-5' y C-6'), 127,65, 128,27, 136,01, 144,37 (C-3a' y C-7a'), 156,00 (C-3 y C-5), 159,99 (C-1).

El isómero 12. Pf 71-78°C. $R_f = 0,73$ (tolueno-MeOH 9:1), 0,48 (hexano-EtOAc 2:1)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 5,04 (s, 2H, 2 OCH_2), 5,16 (s, 2H, OCH_2), 6,38 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 6,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 7,25 (t, $J = 7$ Hz, 1H, arom. H), 7,30 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, arom. H), 7,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, arom. H), 7,39 (m, 4H, arom. H) 7,45 (dd, $J = 6,5$ Hz, 2H, $\text{C}_{5'}\text{-H}$ y $\text{C}_{6'}\text{-H}$), 7,94 (dd, $J = 6,5$, 2H, $\text{C}_{4'}\text{-H}$ y $\text{C}_{7'}\text{-H}$) 9,36 (br. s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 70,33 (OCH_2), 71,28 (OCH_2), 95,21 (C-4), 95,81 (C-6), 112,50 (C-2), 117,87 (C-4' y C-7'), 126,86, 127,23 (C-5' y C-6'), 127,62, 128,24, 128,41, 128,68, 136,18, 136,30, 143,64 (C-3a' y C-7a'), 152,80, 153,67 (C-3), 160,62 (C-5).

2-[4-(3-(trietoxisilil)propoxi)-2,6-bis(benciloxi)fenil]-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (13)

A una suspensión en agitación de NaH (1,8 g, 60% en aceite mineral, 44 mmol) en DMF seca (80 ml) se añadió gota a gota una solución del compuesto 11 (16,9 g, 40 mmol) en DMF seca (140 ml). Después de agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente, se añadió cloropropil-trietoxi-silano (9,87 g, 40 mol) y KI (6,43 g, 40 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 8 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml), se extrajo con éter dietílico (3 veces, 150 ml cada vez), la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl y, a continuación, se secó (MgSO_4). La evaporación del disolvente al vacío permitió obtener un aceite rojizo, que se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc 5:1 como eluyente).

Rendimiento: 9,13 g (37%), semisólido. $R_f = 0,7$ (hexano-EtOAc 2:1)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 0,79 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Si}$), 1,27 (t, $J = 7$ Hz, 9H, 3 CH_3), 1,93 (m, 2H, CH_2), 3,88 (q, $J = 7$ Hz, 6H, 3 OCH_2), 3,92 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, OCH_2), 5,07 (s, 4H, 2 CH_2), 6,28 (s, 2H, $\text{C}_{3'}\text{-H}$ y $\text{C}_{5'}\text{-H}$), 7,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 4H, arom. H), 7,23 (m, 6H, arom. H), 7,44 (dd, $J = 6,6$ y 3 Hz, 2H, $\text{C}_5\text{-H}$ y $\text{C}_6\text{-H}$), 8,1 (dd, $J = 6,6$ y 3 Hz, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$ y $\text{C}_7\text{-H}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 6,47 (C-Si), 18,30 (CH_3), 22,62 (C-C-Si), 58,43 (C-O), 70,16 (C-O), 70,57 (C-O), 93,38 (C-3' y C-5'), 114,53 (C-1'), 118,47 (C-4 y C-7), 126,29 (C-5 y C-6), 126,52 (arom. C), 127,62 (arom. C), 128,32 (arom. C), 136,19 (arom. C), 144,74 (C-3a y C-7a), 156,06 (C-2' y C-6'), 161,65 (C-4').

5-[3-(Trietoxisilil)propoxi]-2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)benceno-1,3-diol (1)

Se calentó a reflujo durante 1,5 horas una mezcla en agitación del compuesto 13 (2 g, 3,2 mmol), catalizador de paladio (1 g, 10% de Pd soportado sobre carbón), y ciclohexeno (64 ml, 52 g, 0,6 mol) en EtOH seco (80 ml). Después de la filtración, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1,08 g (76%) de cristales ligeramente amarillos. Pf = 69-74°C. $R_f = 0,27$ (CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 0,80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Si}$), 1,27 (t, $J = 7$ Hz, 9H, 3 CH_3), 1,95 (m, 2H, CH_2), 3,88 (q, $J = 7$ Hz, 6H, 3 O-CH_2), 4,00 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, CH_2), 6,29 (s, 2H, $\text{C}_5\text{-H}$ y $\text{C}_6\text{-H}$), 7,93 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$ y $\text{C}_7\text{-H}$), 11,56 (s, 2H, OH).

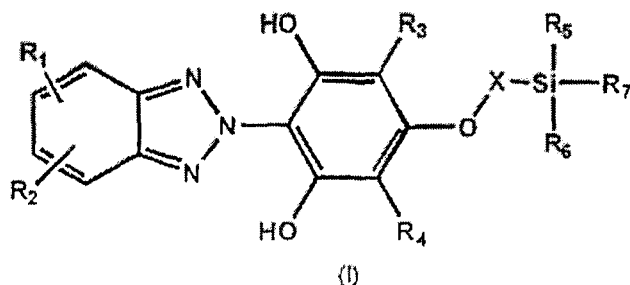
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 6,45 (C-Si), 18,29 (CH_3), 22,64 (C-2'), 58,43 (C-O), 70,10 (C-1'), 95,73 (C-6), 108,17 (C-2), 116,62 (C-4' y C-7'), 127,87 (C-5' y C-6'), 140,18 (C-3a y C-7a), 152,06 (C-1 y C-3), 160,93 (C-5).

Espectro de filtro UV

Se obtuvo un espectro UV de los compuestos según los procedimientos estándar conocidos en la técnica. Se obtuvo el espectro del compuesto según el ejemplo 1 (ver figura 1) y se determinaron su factor de absorción ϵ_{molar} y su $\lambda_{\text{máx}}$. El ϵ_{molar} fue de $25354 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (CHCl_3) estando un 81% de su absorción en el intervalo de UVA. La $\lambda_{\text{máx}}$ es 350 nm.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de benzotriazol de fórmula general I,

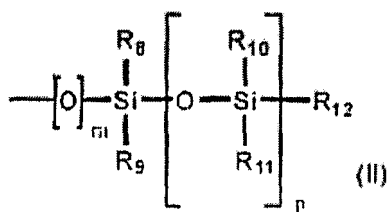


en la que

R^1 y R^2 , independientes entre sí, se seleccionan entre H, OH, SH, F, Cl, Br, I, NH_2 ; alquilo C_1-C_{10} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1-C_{10} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R^3 y R^4 , independientes entre sí, se seleccionan entre H, OH, SH, F, Cl, Br, I, NH_2 ; alquilo C_1-C_{10} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, Sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1-C_{10} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R^5 , R^6 , R^7 , independientes entre sí, se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, un grupo etilo, o un grupo O-arilo, sustituido o no sustituido; aril-alquilo C_{1-4} u O-aril-alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo de fórmula general (II)



en la que

$m = 0$ ó 1 ;

$p = 0, 1, 2, 3$ ó 4 ;

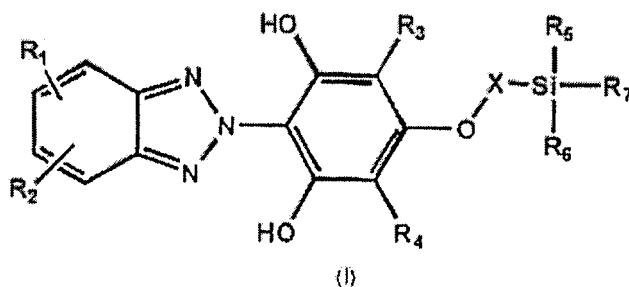
R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son idénticos o diferentes entre sí y representan un radical alquiló opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un radical alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; un radical arilo opcionalmente sustituido o un radical $-OSi(R_{13})_3$;

R_{13} representa un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo opcionalmente sustituido;

X es un grupo alquilo conector con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

opcionalmente en forma de cualquiera de sus racematos o tautómeros; en la forma mostrada o en forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente, dermatológicamente o cosméticamente aceptable, o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

2. Derivados de benzotriazol de fórmula general I según la reivindicación 1,

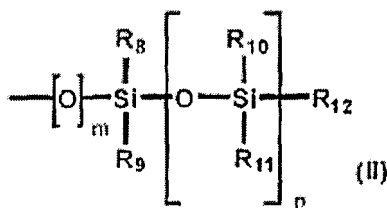


en la que

R^1 y R^2 , independientes entre sí, se seleccionan entre H, OH, SH, F, Cl, Br, I, NH_2 ; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R^3 y R^4 , independientes entre sí, se seleccionan entre H, OH, SH, F, Cl, Br, I, NH_2 ; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R^5 , R^6 , R^7 , independientes entre sí, se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, un grupo afilo, o un grupo O-arilo, sustituido o no sustituido; aril-alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo de fórmula general (II)



en la que

$m = 1$;

$p = 0, 1, 2, 3$ ó 4 ;

R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son idénticos o diferentes entre sí y representan un radical alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un radical alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; o un radical $-\text{OSi}(\text{R}_{13})_3$;

R_{13} representa un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

X es un grupo alquilo conector con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

opcionalmente en forma de cualquiera de sus racematos o tautómeros; en la forma mostrada o en forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente, dermatológicamente o cosméticamente aceptable, o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

3. Derivados de benzotriazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en los que

uno o dos de los radicales R^5 , R^6 o R^7 representan alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, mientras que uno o dos de los radicales R^5 , R^6 o R^7 restantes representan un grupo de fórmula general (II), tal y como se ha definido en las reivindicaciones 1 ó 2, preferiblemente uno de los radicales R^5 , R^6 o R^7 representa alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, mientras que los dos radicales R^5 , R^6 o R^7 restantes representan un grupo de fórmula general (II), tal y como se ha definido en las reivindicaciones 1 ó 2.

4. Derivados de benzotriazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en los que

R^5 , R^6 y R^7 , independientes entre sí, se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, preferiblemente son alcoxi C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado y no sustituido, preferiblemente son $O-C_2H_5$.

5. Derivados de benzotriazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en los que

R^1 y R^2 , independientes entre sí, se seleccionen entre H, OH, F, Cl; alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; O-alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; preferiblemente R^1 y R^2 son H.

6. Derivados de benzotriazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en los que

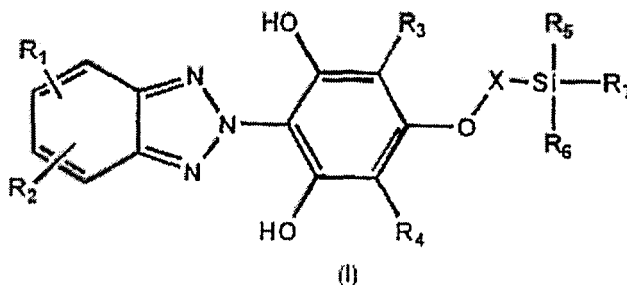
R^3 y R^4 , independientes entre sí, se seleccionan entre H, OH, F, Cl; alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; O-alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, preferiblemente R^3 y R^4 son H.

7. Derivados de benzotriazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en los que X se selecciona entre un grupo alquilo conector con 2, 3 ó 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; preferiblemente, X es un grupo alquilo conector con 2, 3 ó 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, saturado y no sustituido; más preferiblemente, X es un grupo alquilo conector lineal con 2, 3 ó 4, aún más preferiblemente, 3 átomos de carbono.

8. Derivados de benzotriazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en los que el derivado es 5-[3-(trietoxisilil)propoxi]-2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)benceno-1,3-diol;

opcionalmente en la forma mostrada o en forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente, dermatológicamente o cosméticamente aceptable, o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

9. Derivados de benzotriazol de fórmula general I según la reivindicación 1,



en la que

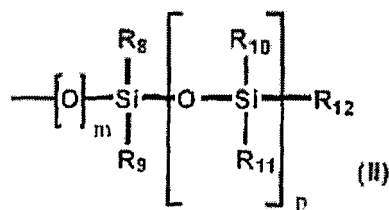
R^1 y R^2 , independientes entre sí, se seleccionan entre H, OH, F, Cl; alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; O-alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; preferiblemente, R^1 y R^2 son H;

R^3 y R^4 , independientes entre sí, se seleccionan entre H, OH, F, Cl; alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; O-alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; preferiblemente, R^3 y R^4 son H;

R^5 , R^6 y R^7 , independientes entre sí, se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, preferiblemente son alcoxi C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado y no sustituido, más preferiblemente son $O-C_2H_5$;

o

uno o dos de los radicales R^5 , R^6 o R^7 , independientes entre sí, representan alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado a insaturado, sustituido o no sustituido, mientras que uno o dos de los radicales R^5 , R^6 o R^7 restantes representan un grupo de fórmula general (II), preferiblemente uno de los radicales R^5 , R^6 o R^7 representa alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, mientras que los dos radicales R^5 , R^6 o R^7 restantes representan un grupo de fórmula general (II)



en la que

$$m = 1;$$

$$p = 0, 1, 2, 3 \text{ ó } 4;$$

R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son idénticos o diferentes entre sí y representan un radical alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un radical alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; o un radical $-\text{OSi}(\text{R}_{13})_3$;

R_{13} representa un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

X se selecciona entre un grupo alquilo conector con 2, 3 ó 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; preferiblemente, X es un grupo alquilo conector con 2, 3 ó 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, saturado y no sustituido; más preferiblemente, es un grupo alquilo conector lineal con 2, 3 ó 4, aún más preferiblemente, 3 átomos de carbono;

opcionalmente en forma de cualquiera de sus racematos o tautómeros; en la forma mostrada o en forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente, dermatológicamente o cosméticamente aceptable, o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

10. Medicamento que comprende por lo menos un derivado de benzotriazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. Formulación dermatológica, cosmética, veterinaria o farmacéutica que comprende por lo menos un derivado de benzotriazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y, opcionalmente, uno o más excipientes dermatológicamente aceptables.

12. Medicamento, formulación dermatológica, cosmética, veterinaria o farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10 ó 11, en forma de una crema, especialmente una crema solar, un champú, un gel, una laca, una espuma, una loción, un jabón, un ungüento, una emulsión, una suspensión o una solución.

13. Medicamento, formulación dermatológica, cosmética, veterinaria o farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que comprende, adicionalmente, por lo menos un agente filtrante contra la radiación solar, preferiblemente UV, que preferiblemente puede ser orgánico o inorgánico o micronizado.

14. Medicamento, formulación dermatológica, cosmética, veterinaria o farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en los que el derivado de benzotriazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, está micronizado.

15. Utilización de un derivado de benzotriazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, como agente filtrante UV.

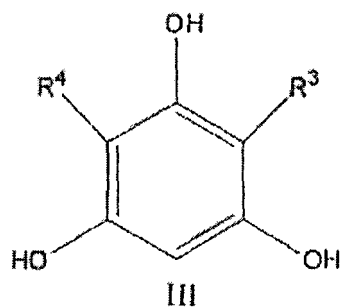
16. Utilización de un derivado de benzotriazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento, o una formulación dermatológica, cosmética, veterinaria o farmacéutica para la protección de la piel, los labios, el cabello o las uñas frente al daño de la radiación solar, preferiblemente UV.

17. Utilización de un derivado de benzotriazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento, o una formulación dermatológica, cosmética, veterinaria o farmacéutica para la prevención, la terapia coadyuvante o el tratamiento de enfermedades provocadas por la radiación solar, especialmente la radiación UV.

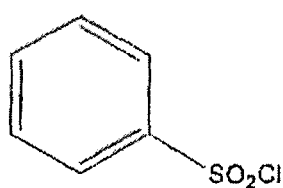
18. Utilización de un derivado de benzotriazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, como focoestabilizante, especialmente en polímeros; o como agente filtrante UV en fibras textiles.

19. Procedimiento para la fabricación de un derivado de benzotriazol de fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que

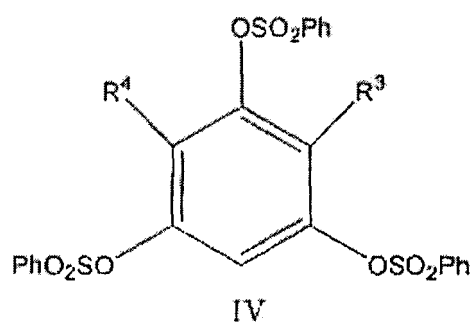
a) un compuesto de fórmula III, en la que R^3 y R^4 se definen según la reivindicación 1



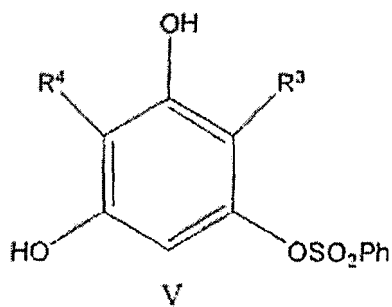
reacciona con



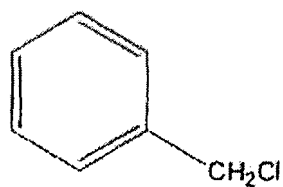
para obtener un compuesto de fórmula IV



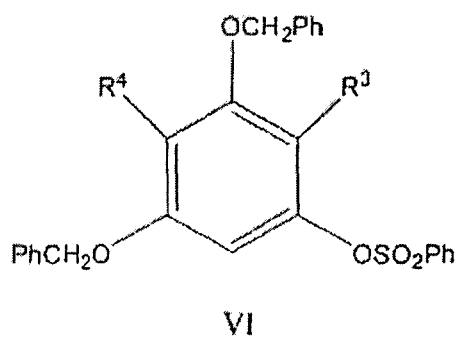
b) a continuación, el compuesto de fórmula IV, reacciona con KOH para obtener un compuesto de fórmula V;



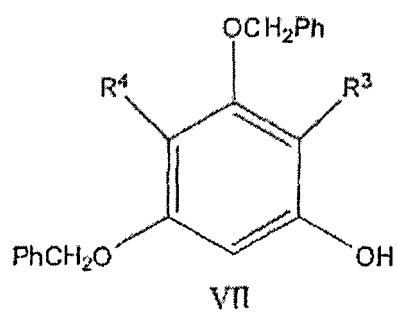
c) a continuación, el compuesto de fórmula V, reacciona con K_2CO_3 y



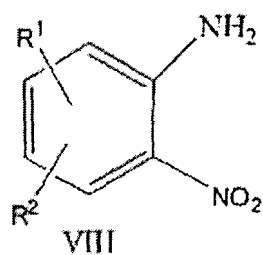
para obtener un compuesto de fórmula VI;



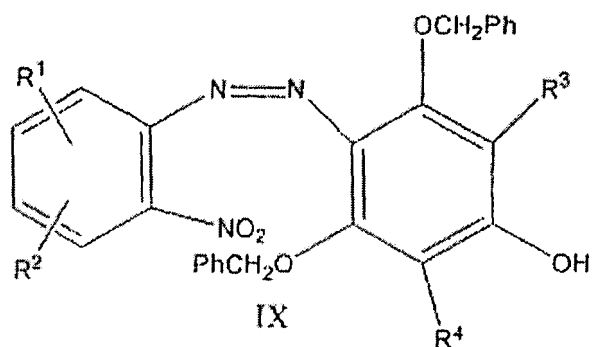
d) a continuación, el compuesto de fórmula VI, reacciona con KOH para obtener un compuesto de fórmula VII



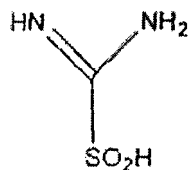
e) a continuación, el compuesto de fórmula VII, reacciona con un compuesto de fórmula VIII, en la que R¹ y R² se definen según la reivindicación 1, que se activa previamente mediante NaNO₂ y HCl



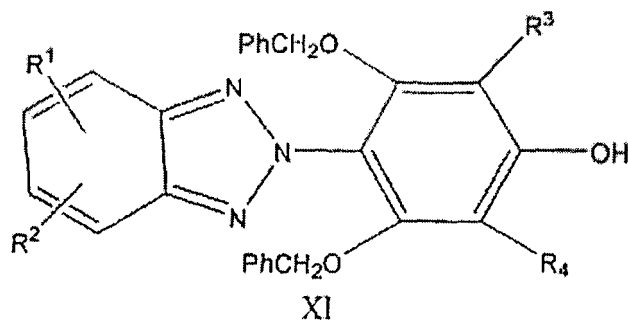
para obtener un compuesto de fórmula IX;



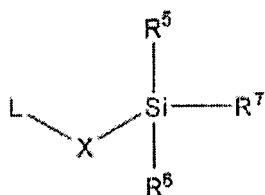
f) continuación, el compuesto de fórmula IX, reacciona con



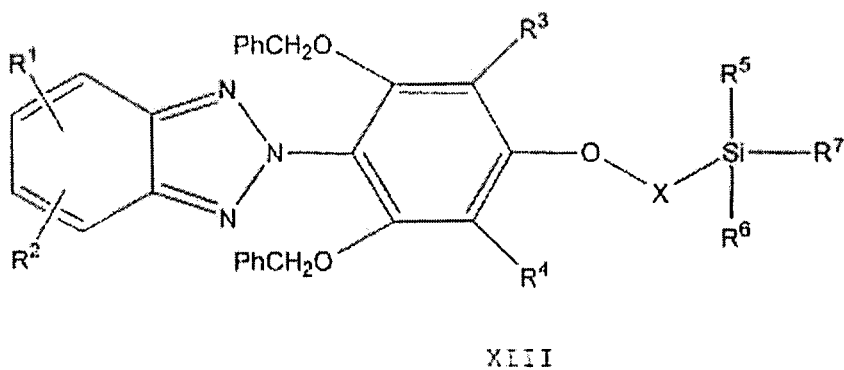
para obtener un compuesto de fórmula XI



g) a continuación, el compuesto de fórmula XI reacciona en primer lugar con NaH y, a continuación, con

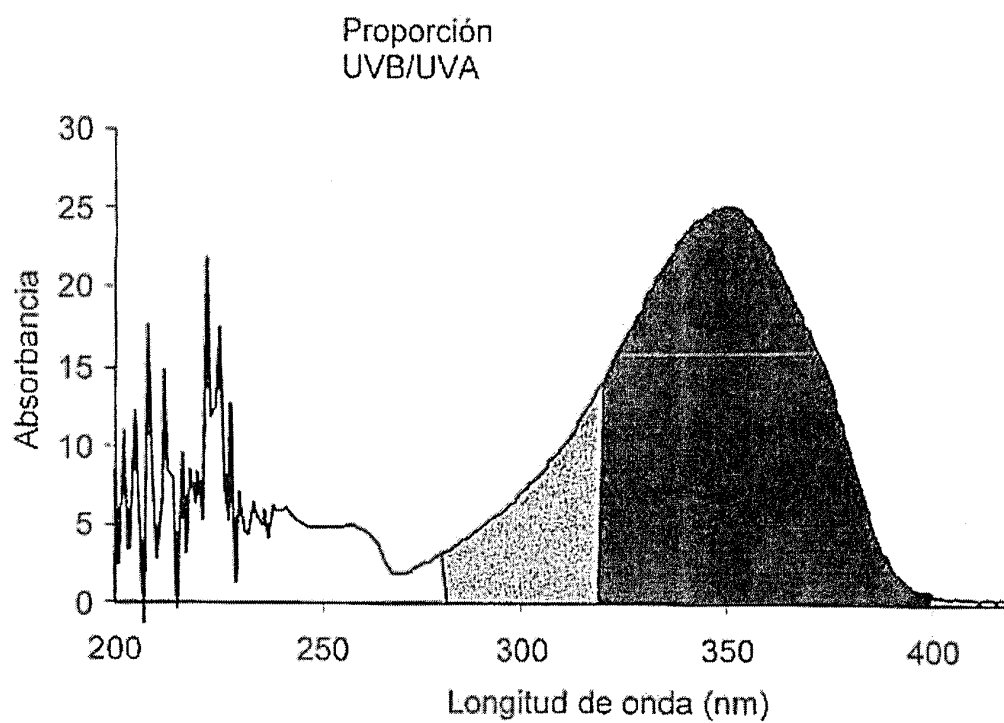


en la que R⁵, R⁶, X y R⁷ se definen según la reivindicación 1, y L es un grupo saliente, y representa cloro, bromo, yodo u otro grupo saliente, junto con KI para obtener un compuesto de fórmula XIII



h) a continuación, el compuesto de fórmula XIII reacciona con Pd/C y ciclohexeno para obtener el compuesto de fórmula I.

Figura 1





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 300 199

⑫ Nº de solicitud: 200602633

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 17.10.2006

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: **C07F 7/18** (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2113164 T3 (L'OREAL) 16.04.1998, reivindicaciones.	1-19
A	ES 2131426 T3 (L'OREAL) 16.07.1999, reivindicaciones.	1-19

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

11.04.2008

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/1