



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 177**

51 Int. Cl.:  
**C07F 9/655** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07818668 .1**

96 Fecha de presentación : **04.10.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2134732**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.12.2009**

54 Título: **Derivados del ácido [(4-oxo-4H-cromen-3-il)-hidroximetil]-fosfónico o del ácido [(4-oxo-4H-cromen-3-il)-metil]fosfónico.**

30 Prioridad: **28.10.2006 DE 10 2006 050 925**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.04.2011**

73 Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es: **Carola, Christophe y**  
**Buchholz, Herwig**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 357 177 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido [(4-oxo-4h-cromen-3-il)-hidroximetil]-fosfónico o del ácido [(4-oxo-4h-cromen-3-il)-metil]-fosfónico.

5 La presente invención se refiere al ácido [(4-oxo-4H-cromen-3-il)-hidroximetil]-fosfónico o al ácido [(4-oxo-4H-cromen-3-il)-metil]-fosfónico, a sus derivados y/o a sus sales, preparaciones y mezclas que contienen a estos compuestos, así como a su obtención y empleo.

10 Un campo de aplicación de los compuestos, de conformidad con la invención, es, por ejemplo, la cosmética. La tarea de la cosmética para el cuidado de la piel consiste en conseguir, dentro de lo posible, la impresión de una piel juvenil. En principio se ofrecen diversas vías para conseguir este objetivo. De este modo, los deterioros de la piel, ya existentes, tales como una pigmentación no uniforme o la formación de arrugas, pueden ser compensador por medio de polvos o de cremas enmascarantes. Otro punto de planteamiento consiste en proteger a la piel contra los efectos del medio ambiente, que conduzcan a un deterioro duradero y, por lo tanto, a un envejecimiento de la piel. Así pues, la idea consiste en actuar de manera profiláctica y retardar, de este modo, el proceso de envejecimiento. Un ejemplo a este respecto lo constituyen los filtros para la irradiación UV que ya han sido citados, que evitan, o que al menos reducen, un deterioro de la piel por medio de la absorción indeterminados intervalos de longitud de onda. Mientras que, en el caso de los filtros para la radiación UV la piel queda apantallada del acontecimiento deteriorante, que corresponde a la irradiación UV, se intenta reforzar por otra vía los mecanismos naturales de defensa o bien de reparación de la piel frente al acontecimiento deteriorante. Por último se busca, como otro punto de planteamiento, llevar a cabo la compensación de las funciones de defensa de la piel, que se van deteriorando a medida que avanza la edad, contra los influjos deteriorantes, apartándose substancias desde el exterior, que pueden reemplazar a esta función en decadencia de defensa o bien de reparación. A modo de ejemplo, la piel tiene la capacidad de absorber los radicales, que son generador por los factores de estrés internos o externos. Esta capacidad se debilita a medida que avanza la edad, con lo que el proceso de envejecimiento se acelera a medida que avanza la edad.

25 Un bronceado de la piel, más o menos pronunciado, es considerado en la sociedad moderna como atractivo y como expresión de dinamismo y de deportividad. Además de este efecto deseado del sol sobre la piel, se presenta una serie de efectos secundarios indeseables, tal como el eritema solar o el envejecimiento prematuro y la formación de arrugas. En este caso, tiene un significado especial el intervalo de longitud de onda comprendida entre 280 y 400 nm. Este intervalo abarca las irradiaciones UV-B, con una longitud de onda comprenda entre 280 y 320 nm, que juegan un papel decisivo en la formación de un eritema solar, así como, también, las irradiaciones UV-A, con una longitud de onda comprendida entre 320 y 400 nm, que broncean la piel pero que, también, provocan su envejecimiento, favorecen el desencadenamiento de una reacción eritematosa o acrecientan esta reacción en determinados seres humanos o, incluso, pueden desencadenar reacciones fototóxicas o fotoalérgicas así como irritantes.

35 Los deterioros de la piel so son provocados únicamente por la luz solar, sino que también son provocados por otros influjos externos, tales como el frío o el calor. Por otra parte, la piel está sometida a un envejecimiento natural, con lo que se forman arrugas y decae la elasticidad de la piel.

40 Otra dificultad, que se presenta a la hora de llevar a cabo la obtención de productos cosméticos, reside en que los principios activos, que deben ser incorporados en las preparaciones cosméticas, con frecuencia, no son estables y en que pueden deteriorarse en la preparación. Los deterioros pueden ser provocados, por ejemplo, debido a una reacción con el oxígeno del aire o por medio de la absorción de las irradiaciones UV. Por ejemplo, como consecuencia de sus modificaciones estructurales, las moléculas deterioradas de este modo, pueden modificar su color y/o pueden perder su actividad.

45 Una vía conocida, para llevar a cabo el tratamiento de los problemas que han sido descritos, consiste en el aporte de antioxidantes a las preparaciones. De conformidad con la publicación CD Römpp Chemie Lexikon - Versión 1.0, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1995, los antioxidantes están constituidos por compuestos que inhiben o que impiden en los productos, que deben ser protegidos, las modificaciones no deseadas, debidas alas acciones del oxígeno y por otros procesos de oxidación. Los campos de aplicación son, por ejemplo, en los productos sintéticos y en el caucho, con objeto de llevar a cabo la protección contra el envejecimiento; en grasas con objeto de llevar a cabo la protección contra el enranciamiento, en aceites, el piensos para ganados, en combustibles para el automóvil y en los carburantes para reactores con objeto de llevar a cabo la protección contra su resinificación, en los aceites para transformadores y para turbinas contra la formación de lodos, en productos aromatizantes contra el empeoramiento del olor. Son activos como antioxidantes, entre otros, los fenoles, las hidroquinonas, las pirocatequinas y los hidrocarburos aromáticos, que están substituidos con grupos que generan un impedimento estérico. Las aminas así como sus complejos metálicos. En la mayoría de las ocasiones, el efecto de los antioxidantes consiste, según la publicación Römpp, consiste en su actuación como captadores de radicales para los radicales libres, que se presentan con ocasión de la autooxidación.

60 Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de antioxidantes compatibles con la piel, que sean adecuados incluso para ser empleados en preparaciones destinadas al cuidado de la piel y que puedan ser incorporados de manera más adecuada en las preparaciones cosméticas.

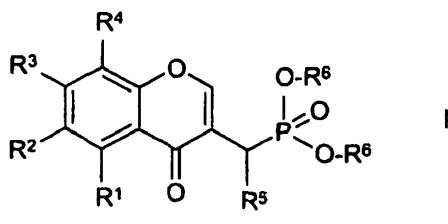
Así pues, la tarea de la invención consiste en proporcionar compuestos que, cuando sean aplicados, ejerzan un efecto protector contra el estrés por oxidación sobre las células corporales y/o que puedan contrarrestar un envejecimiento de la piel.

5 En este caso se ha encontrado, de manera sorprendente, que el ácido [(4-oxo-4H-cromen-3-il)-hidroximetil]-fósónico o el ácido [(4-oxo-4H-cromen-3-il)-metil-fosfónico, sus derivados o sus sales, son adecuados de una manera excelente como antioxidantes sobre la piel de los seres humanos.

Hasta el presente son conocidos los ácidos cromon-3-metanofosfónicos insustituídos y sus ésteres de metilo, de etilo y de n-butilo. Sin embargo, en la publicación de los autores Kostka et al, Phosphorus, Sulfur and Silicon and the related elements (1991), 57 (3-4), 279-85 se describe únicamente la síntesis de estos compuestos.

10 La publicación JP 1023 7081 A divulga cromanol-fosfatos a título de antioxidantes.

Por lo tanto, un primer objeto de la presente invención está constituido por los compuestos de la fórmula I



en la que

15  $R^1$  hasta  $R^3$  significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, hidroxilo o alcoxi con 1 hasta 8 átomos de carbono,

$R^4$  significa alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, H, hidroxilo o alcoxi con 1 hasta 8 átomos de carbono,

$R^5$  significa H o hidroxilo y

$R^6$  significa H o alquilo con 1 hasta 18 átomos de carbono

20 o sus sales, sin que, sin embargo, todos los restos  $R^1$  hasta  $R^4$  en conjunto puedan ser iguales a H.

En la fórmula I, alcoxi con 1 hasta 8 átomos de carbono significa, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi, heptoxi u octoxi, pudiendo estar enlazados, respectivamente también, los representantes isómeros de los grupos alquilo por medio de un oxígeno.

25 En la fórmula I, alquilo con 1 hasta 8 átomos de carbono significa, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo,  $n-C_5H_{11}$  hasta  $n-C_{18}H_{37}$  y sus formas isómeras. Alquilo con 1 hasta 5 átomos de carbono significa, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo y n-pentilo.

De manera preferente,  $R^1$  hasta  $R^3$  significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, hidroxilo, metoxi o etoxi, de manera especialmente preferente H o hidroxilo.

30 De manera preferente,  $R^4$  significa H, metilo, etilo o hidroxilo, de manera especialmente preferente significa metilo o hidroxilo.

De manera muy especialmente preferente,  $R^1$  significa H.

De manera muy especialmente preferente,  $R^2$  y  $R^3$  significan respectivamente, de manera independiente entre sí, hidroxilo.

35 De manera muy especialmente preferente,  $R^5$  significa hidroxilo.

De manera especialmente preferente,  $R^6$  significa H o alquilo con 1 hasta 5 átomos de carbono, de manera muy especialmente preferente significa H o metilo.

Otro objeto de la presente invención consiste, de conformidad con el empleo preferente de los compuestos de conformidad con la invención, en una preparación que contiene, al menos, un compuesto de la fórmula I.

40 Las sales están constituidas, de manera preferente, por aquellas con contraiones, que no impidan la incorporación de los compuestos de la fórmula I en las preparaciones. A modo de ejemplo, es preferente que estén constituidas por las sales de los metales alcalinos, por las sales de los metales alcalinotérreos o por las sales de amonio. De conformidad con la invención, es especialmente preferente que las sales estén constituidas por las sales de sodio, de potasio, de magnesio o de amonio, por ejemplo cuando se trate de las sales de trietanol-amonio.

5 En este caso constituyen una ventaja de los compuestos o bien de las composiciones de conformidad con la invención, el efecto antioxidante y la buena compatibilidad con la piel. Es especialmente ventajoso el perfil especial de actividad de los compuestos a ser empleados de conformidad con la invención, que se pone de manifiesto por medio de la estabilidad de los compuestos en las preparaciones y por el efecto antioxidante en o sobre la piel.

10 Un objeto de la presente invención consiste, en base a estas propiedades, en el empleo de los compuestos de conformidad con la fórmula I, tal como se ha indicado más arriba, para llevar a cabo la obtención de una preparación, de manera especial con propiedades antioxidantes o bien para llevar a cabo la obtención de preparaciones, que ejerzan un efecto protector contra el estrés por oxidación sobre las células corporales y/o que contrarresten un envejecimiento de la piel o bien que puedan contribuir para llevar a cabo una disminución de las consecuencias del envejecimiento de la piel.

15 En este caso, las preparaciones están constituidas, de manera usual, o bien por preparaciones que pueden ser aplicadas por vía tópica, por ejemplo se trata de formulaciones cosméticas, farmacéuticas o dermatológicas, o bien están constituidas por artículos comestibles o, respectivamente, por complementos alimenticios. En este caso, las preparaciones contienen un excipiente cosmético, farmacéutico o dermatológico o un excipiente adecuado para los complementos alimenticios y, de conformidad con el perfil deseado de propiedades, contienen, de manera opcional, otros ingredientes adecuados. De manera preferente, las preparaciones tópicas son empleadas en forma de preparación cosmética o dermatológica.

20 En el sentido de la presente invención, los conceptos de preparación o de formulación son empleados con el mismo significado.

25 Los compuestos de la fórmula I son empleados, de conformidad con la invención, en cantidades típicas comprendidas entre un 0,01 % en peso hasta un 20 % en peso, de manera preferente en cantidades comprendidas entre un 0,1 % en peso y un 10 % en peso y, de manera especialmente preferente, en cantidades comprendidas entre un 1 % en peso y un 8 % en peso. En este caso, no constituye cualquier tipo de dificultad para el técnico en la materia llevar a cabo la correspondiente elección de la cantidad en función de efecto buscado de la preparación.

30 Con objeto de que los compuestos de la fórmula I puedan desarrollar de una manera especialmente buena su efecto positivo como captadores de radicales sobre la piel, puede ser preferente dejar que los compuestos de la fórmula I penetren en las capas más profundas de la piel. Para ello se encuentran disponibles varias posibilidades, por ejemplo en la preparación pueden estar previstos agentes de transporte correspondientes, por ejemplo liposomas, que posibiliten un transporte de los compuestos de la fórmula I a través de las capas externas de la piel. Por último, puede imaginarse también un transporte sistémico de los compuestos de la fórmula I. La preparación se configura entonces, por ejemplo, de tal manera, que sea adecuada para una administración oral.

35 En general, las sustancias de la fórmula I actúan como captadores de radicales. Tales radicales no sólo son generados por la luz del sol, sino que se forman bajo diversas condiciones. Ejemplos a este respecto son la anoxia, que bloquea el flujo de electrones en sentido ascendente de las citocromoxidasas y que condiciona la formación de aniones de radicales de superóxido; las inflamaciones, que van acompañadas, entre otras cosas, por la formación de aniones de superóxido por medio de la NADPH-oxidasa de la membrana de los leucocitos, que van acompañadas sin embargo también por la formación (por dismutación en presencia de iones ferrosos(II)) de los radicales hidroxilo y de otras especies reactivas, que normalmente participan en el fenómeno de una fagocitosis; así como la autooxidación lipídica que, en general, se inicia por medio de un radical hidroxilo y proporciona radicales alcoxilipídicos e hidropéroxidos.

40 Se supone que los compuestos preferentes de la fórmula I actúan, así mismo, como inhibidores de los enzimas. Probablemente estos compuestos inhiben la histidina decarboxilasa, las proteínas cinasas, la elastasa, la aldosa reductasa así como la hialuronidasa y, por lo tanto, posibilitan el mantenimiento de la integridad de la sustancia de base de las tunicas vasculares. De igual manera, estos compuestos inhiben probablemente la catecol-O-metil transferasa no específica, con lo cual se aumenta la cantidad de la catecolamina disponible y, de este modo, la resistencia vascular. Por otra parte, estos compuestos inhiben la AMP-fosfodiesterasa, con lo cual las sustancias presentan un potencial para la inhibición de la agregación de los trombocitos.

45 Como consecuencia de estas propiedades, son adecuados los compuestos o las preparaciones de conformidad con la invención, en general, para la inmunoprotección y para llevar a cabo la protección del ADN y del ARN. De manera especial, en este caso las preparaciones son adecuadas para llevar a cabo la protección del ADN y del ARN frente a las acciones oxidantes, frente a los radicales y frente a los deterioros producidos por la irradiación, especialmente por la irradiación UV. Otra ventaja de las preparaciones de conformidad con la invención consiste en la protección celular, especialmente en la protección de las células de Langerhans, frente a los deterioros producidos por los influjos que han sido citados precedentemente. Todos estos empleos o bien el empleo de los compuestos de la fórmula I para la obtención de preparaciones, que pueden ser empleadas de manera correspondiente, son posibles.

50 De manera especial, las preparaciones de conformidad con la invención son adecuadas de una manera preferente incluso para el tratamiento de enfermedades de la piel, que estén relacionadas con un trastorno de la queratinización, que se refieren a la diferenciación y a la proliferación celular, de manera especial para el tratamiento

del acné vulgar, del acné comedónico, del acné polimórfico, del acné rosácea, del acné nodular, del acné conglobata, de los acnés dependientes de la edad, de los acnés que se presentan como efecto secundario, tal como el acné solar, del acné condicionado por los medicamentos o del acné profesional, para el tratamiento de otros trastornos de la queratinización, de manera especial de la ictiosis, de los estados ictiosiformes, de la enfermedad de Darrier, de la queratosis de la palma de la mano, de las leucoplasias, de los estados leucoplasiformes, de las manchas de la piel y de las mucosas (bucal) (liquen), para el tratamiento de otras enfermedades de la piel, que estén relacionadas con un trastorno de la queratinización y que tengan un componente inflamatorio y/o inmunológico y, de manera especial, de todas las formas de la psoriasis, que afecten a la piel, a las mucosas y a los dedos y a las uñas de los dedos del pie, y del reuma psoriático y de las atopias cutáneas, tales como los eccemas o la atopia respiratoria o incluso la hipertrofia de las encías, pudiendo ser empleados los compuestos así mismo en el caso de las inflamaciones que no estén relacionadas con trastorno de la queratinización, para el tratamiento de todas las proliferaciones benignas o malignas de la dermis o de la epidermis, que en caso dado tienen origen vírico tales como la verruga vulgar, la verruga plana, la epidermodisplasia verruciforme, la papilomatosis oral, la papilomatosis florida, y de las proliferaciones que pueden estar provocadas por la irradiación de los UV, especialmente del epiteloma baso-celular y del epiteloma espinocelular, para el tratamiento de otras enfermedades de la piel, tales como la dermatitis bullosa y de las enfermedades relacionadas con el colágeno, para el tratamiento de determinadas enfermedades oculares, especialmente de las enfermedades de la córnea, para remediar o para la lucha contra el envejecimiento de la piel condicionado por la luz y relacionado con el envejecimiento, para impedir la pigmentación y la queratosis actínica y para el tratamiento de todas las enfermedades, que estén relacionadas con el envejecimiento normal o con el envejecimiento condicionado por la luz, para la profilaxis o para la curación de las heridas / cicatrices de las atrofias de la epidermis y/o de la dermis, que son provocadas por corticosteroides empleados de manera local o de manera sistémica y de todos los demás tipos de atrofias cutáneas, para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos de la curación de las heridas, para evitar o remediar las estrías del embarazo o incluso para favorecer la curación de las heridas, para la lucha contra los trastornos de la producción de sebo, tal como la hiperseborrea en el caso del acné o de la seborrea simple, para la lucha o para la profilaxis de estados de tipo canceroso o de estados precancerígenos, especialmente de las leucemias promielocitarias, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tal como la artritis, para el tratamiento de todas las enfermedades provocadas por virus de la piel o de otras zonas del cuerpo, para la profilaxis o para el tratamiento de la alopecia, para el tratamiento de las enfermedades de la piel o de las enfermedades de otras zonas del cuerpo con un componente inmunológico, para el tratamiento de las enfermedades cardíacas / de la circulación, tales como la arteriosclerosis o la presión sanguínea alta, así como de la diabetes insulínica, para el tratamiento de problemas cutáneos, que están provocados por la irradiación UV.

Los efectos antioxidantes de los compuestos de conformidad con la fórmula I pueden ser puestos de manifiesto, por ejemplo, por medio del ensayo con el 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH). El 2,2-difenil-1-picrilhidracilo es un radical libre estable en solución. El electrón, que no está apareado, conduce a una fuerte banda de absorción a 515 nm, la solución está coloreada de violeta oscuro. El electrón se aparea en presencia de un captador de radicales, la absorción desaparece y la decoloración se produce de manera estequiométrica teniéndose en consideración los electrones captados. La extinción es medida en el fotómetro. Se determina la propiedad antagonista de los radicales de la sustancia, que debe ser ensayada, por medio de la determinación de la concentración, a la que haya reaccionado el 50 % del 2,2-difenil-1-picrilhidracilo, que ha sido empleado, con el captador de radicales. Esta concentración es expresada como  $EC_{50}$ , que corresponde a un valor que debe ser considerado bajo las condiciones dadas de la medición, como propiedad material. La sustancia ensayada se compara con un patrón (por ejemplo el tocoferol). En este caso, el valor  $EC_{50}$  es una medida de la capacidad del compuesto correspondiente para captar radicales. Cuanto más bajo sea el valor  $EC_{50}$ , tanto mayor será la capacidad para captar radicales. Otro aspecto importante del efecto de los antioxidantes consiste en el tiempo que se necesita para alcanzar este valor  $EC_{50}$ . Este tiempo, medida en minutos, proporciona el valor  $T_{EC_{50}}$ , que permite llevar a cabo una predicción sobre la velocidad con la que estos antioxidantes captan los radicales. En el sentido de esta invención son considerados rápidos aquellos antioxidantes, que alcancen este valor en el transcurso de un lapso de tiempo menor que 60 minutos, actuando de manera retardada en el tiempo aquellos que alcancen el valor  $EC_{50}$  solamente al cabo de un lapso de tiempo mayor que 120 minutos.

La eficacia antagonista de los radicales (AE) (descrita por los autores C. Sanchez-Moreno, J.A. Larrauri y F. Saura-Calixto en la publicación J. Sci. Food Agric. 1998, 76(2), 270-276.), se deduce a partir de las magnitudes, que han sido citadas más arriba, por medio de la ecuación siguiente:

$$AE = \frac{1}{EC_{50} T_{EC_{50}}}$$

Una AE baja ( $\times 10^{-3}$ ) se encuentra en el intervalo de hasta aproximadamente 10, se habla de una AE media en el intervalo comprendida entre 10 y 20 y se presenta una AE elevada, de conformidad con la invención, a valor situados por encima de 20.

En este caso puede ser especialmente preferente, de conformidad con la invención, combinar antioxidantes de efecto rápido con aquellos de efecto lento o retardado. En este caso, las relaciones típicas, en tanto por ciento peso, de los antioxidantes de efecto rápido con respecto a los antioxidantes de efecto retardado en el tiempo, se

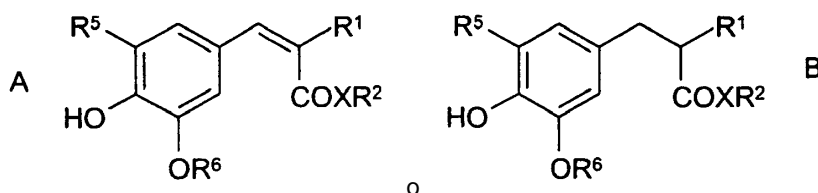
encuentran situadas en el intervalo comprendida entre 10:1 y 1:10, de manera preferente en el intervalo comprendida entre 10:1 y 1:1 y para las preparaciones protectoras de la piel se encuentran situadas, de manera especialmente preferente, en el intervalo comprendido entre 5:1 y 2:1. En otras preparaciones, que también son preferentes de conformidad con la invención, puede ser ventajoso, en el sentido de una optimización del efecto, que estén presentes más antioxidantes de efecto retardado en el tiempo que oxidantes de efecto rápido. Las composiciones típicas muestran entonces relaciones en tanto por ciento en peso entre los antioxidantes de efecto rápido y los antioxidantes de efecto retardado en el tiempo, situada en el intervalo comprendido entre 1:1 y 1:10, de manera preferente en el intervalo comprendido entre 1:2 y 1:8.

Por lo tanto, el efecto protector contra el estrés por oxidación o bien contra el efecto de los radicales puede ser mejorado aun más, cuando las preparaciones contengan uno o varios antioxidantes adicionales, sin que suponga una dificultad para el técnico en la materia llevar a cabo la elección de los antioxidantes de efecto rápido o de efecto retardado en el tiempo.

En una forma preferente de realización de la presente invención, la preparación está constituida, por lo tanto, por una preparación para llevar a cabo la protección de las células corporales contra el estrés por oxidación, especialmente para reducir el envejecimiento de la piel, **caracterizada porque** contiene, además de uno o varios de los compuestos de la fórmula I, de manera preferente, uno o varios antioxidantes.

Existe una gran cantidad de sustancias conocidas y acreditadas por la literatura especializada, que pueden ser empleadas como antioxidantes, por ejemplo los aminoácidos (por ejemplo la glicina, la histidina, la tirosina, el triptofano) y sus derivados, los imidazoles (por ejemplo el ácido urocanínico) y sus derivados, los péptidos tales como la D,L-carnosina, la D-carnosina, la L-carnosina y sus derivados (por ejemplo la anserina), los carotinoides, las carotinas (por ejemplo la  $\alpha$ -carotina, la  $\beta$ -carotina, la licopina) y sus derivados, el ácido clorogénico y sus derivados, el ácido lipónico y sus derivados (por ejemplo el ácido dihidrolipónico), la aurotioglucosa, el propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo la tioredoxina, la glutatión, la cisteína, la cistina, la cistamina y sus ésteres de glicosilo, de N-acetilo, de metilo, de etilo, de propilo, de amilo, de butilo y de laurilo, de palmitoilo, de oleilo, de  $\gamma$ -linoleilo, de colesterilo y de glicerilo) así como sus sales, el tiodipropionato de dilaurilo, el tiodipropionato de diestearilo, el ácido tiodipropiónico y sus derivados (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) así como los compuestos de sulfoximina (por ejemplo la butioninsulfoximina, la homocisteínsulfoximina, la butioninsulfona, la pentationinsulfoximina, la hexationinsulfoximina, la heptationinsulfoximina) en dosificaciones compatibles muy bajas (por ejemplo pmol hasta  $\mu$ mol/kg), además los quelatores (metálicos) (por ejemplo los ácidos  $\alpha$ -hidroxigrasos, el ácido palmítico, el ácido fitínico, la lactoferrina), los  $\alpha$ -hidroxiácidos (por ejemplo el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido málico), el ácido humínico, el ácido cólico, los extractos biliares, la bilirrubina, la biliverdina, el EDTA, el EGTA y sus derivados, los ácidos grasos insaturados y sus derivados, la vitamina C y derivados (por ejemplo el palmitato de ascorbilo, el ascorbilfosfato de magnesio, el acetato de ascorbilo), los tocoferoles y derivados (por ejemplo el acetato de vitamina-E), la vitamina A y derivados (por ejemplo el palmitato de vitamina-A) así como el benzoato de coniferilo de goma de benjuí, el ácido rutínico y sus derivados, la  $\alpha$ -glicosilrutina, el ácido ferúlico, el furfurilidenglucitol, la carnosina, el butilhidroxitolueno, el butilhidroxianisol, el ácido nordohidroguayarático, la trihidroxi-buti-rofenona, la cuercitina, el ácido úrico y sus derivados, la manosa y sus derivados, el cinc y sus derivados (por ejemplo el ZnO, el ZnSO<sub>4</sub>), el selenio y sus derivados (por ejemplo la seleniometonina), el estilbeno y sus derivados (por ejemplo el óxido de estilbeno, el óxido de trans-estilbeno).

Los antioxidantes adecuados son, así mismo, compuestos de las fórmulas generales A o B



en las que

R<sup>1</sup> puede ser elegido a partir del grupo -C(O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub> y -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,

X significa O o NH,

R<sup>2</sup> significa alquilo con 1 hasta 30 átomos de carbono lineal o ramificado,

R<sup>3</sup> significa alquilo con 1 hasta 20 átomos de carbono lineal o ramificado,

R<sup>4</sup> significa respectivamente, de manera independiente entre sí, H o alquilo con 1 hasta 8 átomos de carbono lineal o ramificado,

R<sup>5</sup> significa alquilo con 1 hasta 8 átomos de carbono lineal o ramificado o significa alcoxi con 1 hasta 8 átomos de carbono lineal o ramificado y

R<sup>6</sup> significa alquilo con 1 hasta 8 átomos de carbono lineal o ramificado, de manera preferente significa derivados del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-malónico y/o del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencil)-malónico, de manera especialmente preferente significa éster de bis-(2-etilhexilo) del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-malónico (por ejemplo Oxynex<sup>®</sup> ST Liquid) y/o éster de bis (2-etilhexilo) del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencil)-malónico (por ejemplo RonaCare<sup>®</sup> AP).

Así mismo, son adecuadas para el empleo en las preparaciones cosméticas, de conformidad con la invención, las mezclas de los antioxidantes. Las mezclas conocidas y que pueden ser adquiridas son, por ejemplo aquellas mezclas que contienen como ingredientes activos la lecitina, el palmitato de L-(+)-ascorbilo y el ácido cítrico (por ejemplo Oxynex<sup>®</sup> AP), los tocoferoles naturales, el palmitato de L-(+)-ascorbilo, el ácido L-(+)-ascórbico y el ácido cítrico (por ejemplo Oxynex<sup>®</sup> K LIQUID), extractos de tocoferol de fuentes naturales, el palmitato de L-(+)-ascorbilo, el ácido L-(+)-ascórbico y el ácido cítrico (por ejemplo Oxynex<sup>®</sup> L LIQUID), el DL- $\alpha$ -tocoferol, el palmitato de L-(+)-ascorbilo y la lecitina (por ejemplo Oxynex<sup>®</sup> LM) o el butilhidroxitolueno (BHT), el palmitato de L-(+)-ascorbilo y el ácido cítrico (por ejemplo Oxynex<sup>®</sup> 2004). Tales antioxidantes son empleados con compuestos de la fórmula I en aquellas composiciones, de manera usual, con proporciones de porcentaje en peso situadas en el intervalo comprendido entre 1.000:1 y 1:1.000, de manera preferente con proporciones de porcentaje en peso comprendidas entre 100:1 y 1:100.

Las preparaciones, de conformidad con la invención, pueden contener vitaminas a título de otros ingredientes. De manera preferente están contenidos en las preparaciones cosméticas de conformidad con la invención, las vitaminas y los derivados de vitamina elegidos entre la vitamina A, el propionato de vitamina A, el palmitato de vitamina A, el acetato de vitamina A, el retinol, la vitamina B, el hidrocloreto de cloruro de tiamina (vitamina B<sub>1</sub>), la riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>), la amida del ácido nicotínico, la vitamina C (ácido ascórbico), la vitamina D, el Ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>), la vitamina E, el DL- $\alpha$ -tocoferol, el acetato de tocoferol-E, el hidrógenosuccinato de tocoferol, la vitamina K<sub>1</sub>, la esculina (principio activo de la vitamina P), la tiamina (vitamina B<sub>1</sub>), el ácido nicotínico (niacina), la piridoxina, el piridoxal, la piridoxamina (vitamina B<sub>6</sub>), el ácido pantoténico, la biotina, el ácido fólico y la cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>), estando contenidos, de manera especialmente preferente, el palmitato de vitamina A, la vitamina C y sus derivados, el DL- $\alpha$ -tocoferol, el acetato de tocoferol-E, el ácido nicotínico, el ácido pantoténico y la biotina. En este caso las vitaminas son empleadas con compuestos de la fórmula I, de manera usual, con proporciones de porcentaje en peso situadas en el intervalo comprendido entre 1.000:1 y 1:1.000, de manera preferente con proporciones de porcentaje en peso comprendidas entre 100:1 y 1:100.

Las preparaciones especialmente preferentes, de conformidad con la invención, contienen, además de los compuestos de la fórmula I, también, filtros para la irradiación UV puros.

Cuando son empleados los derivados de dibenzoilmetano, que son especialmente preferentes como filtros de los UV-A, en combinación con los compuestos de la fórmula I, se obtiene una ventaja adicional: los derivados de dibenzoilmetano, que son sensibles a los UV son estabilizados de manera adicional por la presencia de los compuestos de la fórmula I. Por lo tanto, otro objeto de la presente invención consiste en el empleo de los compuestos de conformidad con la fórmula I para llevar a cabo la estabilización de los derivados de dibenzoilmetano en preparaciones.

En principio entran en consideración para una combinación con los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la invención, todos los filtros para la irradiación UV. Son especialmente preferentes aquellos filtros para la irradiación UV, cuya inocuidad fisiológica haya sido ya demostrada. Se cumple tanto para los filtros para la irradiación UVA así como también para la irradiación UVB, que existe una gran cantidad de sustancias, conocidas por la literatura especializada, y acreditadas, por ejemplo

los derivados de bencilidenalcanfor tales como el 3-(4'-metilbenciliden)-dl-alcanfor (por ejemplo Eusolex<sup>®</sup> 6300), el 3-bencilidenalcanfor (por ejemplo Mexoryl<sup>®</sup> SD), los polímeros de N-[(2 y 4)-{(2-oxoborn-3-iliden)metil}bencil]-acrilamida (por ejemplo Mexoryl<sup>®</sup> SW), el metilsulfato de N,N,N-trimetil-4-(2-oxoborn-3-ilidenmetil)anilinio (por ejemplo Mexoryl<sup>®</sup> SK) o el ácido (2-oxoborn-3-iliden)tolueno-4-sulfónico (por ejemplo Mexoryl<sup>®</sup> SL), los benzoilmetanos o los dibenzoilmetanos tales como la 1-(4-terc.-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propan-1,3-diona (por ejemplo Eusolex<sup>®</sup> 9020) o el 4-isopropildibenzoilmetano (por ejemplo Eusolex<sup>®</sup> 8020), las benzofenonas tales como la 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (por ejemplo Eusolex<sup>®</sup> 4360) o el ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico y su sal de sodio (por ejemplo Uvinul<sup>®</sup> MS-40), los ésteres del ácido metoxicinámico tales como el éster de octilo del ácido metoxicinámico (por ejemplo Eusolex<sup>®</sup> 2292), el éster de isopentilo del ácido 4-metoxicinámico, por ejemplo como mezcla de los isómeros (por ejemplo Neo Heliopan<sup>®</sup> E 1000), los derivados de salicilato tales como el salicilato de 2-etilhexilo (por ejemplo Eusolex<sup>®</sup> OS), el salicilato de 4-isopropilbencilo (por ejemplo Megasol<sup>®</sup>) o el salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo (por ejemplo Eusolex<sup>®</sup> HMS), los ácidos 4-aminobenzoicos y derivados tales como el ácido 4-aminobenzoico, el éster de 2-etilhexilo del ácido 4-(dimetilamino)benzoico (por ejemplo Eusolex<sup>®</sup> 6007), el éster de etilo del ácido 4-aminobenzoico etoxilado (por ejemplo Uvinul<sup>®</sup> P25),

los ácidos fenilbencimidazolsulfónicos tales como el ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico así como sus sales de potasio, de sodio y de trietanolamina (por ejemplo Eusolex<sup>®</sup> 232), el ácido 2,2-(1,4-fenilen)bisbencimidazol-4,6-disulfónico) o bien sus sales (por ejemplo Neoheliopan<sup>®</sup> AP) o el ácido 2,2-(1,4-fenilen)-bisbencimidazol-6-sulfónico;

y otras sustancias tales como

- el éster de 2-etilhexilo del ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico (por ejemplo Eusolex<sup>®</sup> OCR),
  - el ácido 3,3'-(1,4-fenilendimetilen)-bis-(7,7-dimetil-2-oxobicyclo-[2.2.1]hept-1-ilmetanosulfónico así como su sales (por ejemplo Mexoryl<sup>®</sup> SX) y
  - la 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etilhexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina (por ejemplo Uvinul<sup>®</sup> T 150),
- 5 • el éster de hexilo del ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxi-benzoil)-benzoico (por ejemplo Uvinul<sup>®</sup> UVA Plus, firma BASF).

Los compuestos, que han sido enumerados en la lista, deben ser considerados únicamente a título de ejemplos. Evidentemente pueden emplearse, también, otros filtros para la irradiación UV.

- 10 Estos filtros orgánicos para la irradiación UV se incorporan, por regla general, en una cantidad comprendida entre un 0,5 y un 10 por ciento en peso, de manera preferente en una cantidad comprendida entre un 1 y un 8 % en peso en formulaciones cosméticas.

Otros filtros orgánicos para la irradiación UV adecuados son, por ejemplo

- el 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(2-metil-3-(1,3,3,3-tetrametil-1-(trimetilsililoxi)disiloxanil)propil)fenol (por ejemplo Silatrizole<sup>®</sup>),
- 15 • el  $\alpha$ -(trimetilsilil)- $\omega$ -[trimetilsilil]oxi]poli[oxi(dimetil [y aproximadamente un 6 % de metil[2-[p-[2,2-bis(etoxicarbonil)vinil]fenoxi]-1-metilenetilo] y aproximadamente un 1,5 % de metil[3-[p-[2,2-bis(etoxicarbonil)vinil]fenoxi]-propenilo] y desde un 0,1 hasta un 0,4 % de (metilhidrógeno]silileno]] (n $\approx$ 60) (CAS-Nr. 207 574-74-1),
- el 2,2'-metilen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol) (CAS-Nr. 103 597-45-1),
- 20 • el ácido 2,2'-(1,4-fenil)bis-(1H-bencimidazol-4,6-disulfónico, sal monosódica) (CAS-Nr. 180 898-37-7) y
- la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxil]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (CAS-Nr. 103 597-45-, 187 393-00-6).
- el éster de 2-etilhexilo del ácido 4,4'-[(6-[4-((1,1-dimetiletil)aminocarbonil)fenilamino]-1,3,5-triazin-2,4-diil)diimino]bis(benzoico) (por ejemplo Uvasorb<sup>®</sup> HEB).

- 25 Los filtros orgánicos para la irradiación UV se incorporan, por regla general, en una cantidad comprendida entre un 0,5 y un 20 por ciento en peso, de manera preferente en una cantidad comprendida entre un 1 y un 15 % en peso en formulaciones cosméticas.

- 30 Como filtros inorgánicos para la irradiación UV pueden imaginarse aquellos del grupo de los dióxidos de titanio tal como por ejemplo el dióxido de titanio revestido (por ejemplo Eusolex<sup>®</sup> T-2000, Eusolex<sup>®</sup> T-AQUA), de los óxidos de cinc (por ejemplo Sachtotec<sup>®</sup>), de los óxidos de hierro o incluso de los óxidos de cerio. Estos filtros inorgánicos para la irradiación UV se incorporan, por regla general, en una cantidad comprendida entre un 0,5 y un 20 por ciento en peso, de manera preferente en una cantidad comprendida entre un 2 y un 10 % en peso en formulaciones cosméticas.

- 35 Los compuestos preferentes con propiedades filtrantes de la irradiación UV son el 3-(4'-metilbenciliden)-dl-alcanfor, la 1-(4-terc.-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona, el 4-isopropildibenzoilmetano, la 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, el éster de octilo del ácido metoxicinámico, el salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo, el éster de 2-etilhexilo del ácido 4-(dimetilamino)benzoico, el éster 2-etilhexilo del ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico, el ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico así como sus sales de potasio, de sodio y de trietanolamina.

- 40 Por medio de la combinación de uno o de varios compuestos de la fórmula I con otros filtros para la irradiación UV, puede optimizarse el efecto protector contra el influjo dañino de la irradiación UV.

- 45 Las composiciones optimizadas pueden contener, por ejemplo, la combinación del filtro orgánico para la irradiación UV constituido por la 4'-metoxi-6-hidroxi-flavona con la 1-(4-terc.-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona y el 3-(4'-metilbenciliden)-dl-alcanfor. Con esta combinación se produce una protección de amplio espectro, que puede ser completa, además, por medio de l aporte de filtros inorgánicos para la irradiación UV, tales como las micropartículas de dióxido de titanio.

Todos los filtros para la irradiación UV citados pueden ser empleados también en forma encapsulada. De manera especial es ventajoso el empleo de los filtros orgánicos para la irradiación UV en forma encapsulada. En particular se presentan las ventajas siguientes:

- 50 • la hidrofilia de la pared de la cápsula puede ajustarse independientemente de de la solubilidad del filtro para la irradiación UV. De este modo pueden ser incorporados incluso filtros hidrófugos para la irradiación UV en preparaciones puramente acuosas. Por otra parte, se impide la impresión oleaginosa que frecuentemente proporciona una sensación desagradable en el momento de la aplicación de la preparación, que contiene el



filtro hidrófugo para la irradiación UV.

- Determinados filtros para la irradiación UV, especialmente los derivados del dibenzoilmetano, presentan en las preparaciones cosméticas únicamente una fotoestabilidad reducida. Por medio del encapsulamiento de estos filtros o de los compuestos, que perjudican la fotoestabilidad de estos filtros, tales como, por ejemplo, los derivados del ácido cinámico, puede aumentarse la fotoestabilidad de toda la preparación.
- En la literatura se debate una y otra vez la penetración a través de la piel de los filtros orgánicos para la irradiación UV y el potencial irritante relacionado con ello cuando se lleva a cabo una aplicación directa sobre la piel humana. Por medio del encapsulamiento de las sustancias correspondientes, aquí propuesto, se impide este efecto.
- En general, pueden evitarse problemas de preparación por medio del encapsulamiento de los filtros individuales para la irradiación UV o de otros ingredientes, cuyos problemas se presentan debido a la interacción de los componentes individuales de la preparación entre sí, tales como procesos de cristalización, precipitaciones y la formación de aglomerados, puesto que se impide la interacción.

Por lo tanto, es preferente, de conformidad con la invención, que uno o varios de los filtros para la irradiación UV, que han sido citados precedentemente, estén presentes en forma encapsulada. En este caso es ventajoso que las cápsulas sean tan pequeñas, que no puedan ser observadas a simple vista. Para conseguir el efecto precedentemente citado es necesario, así mismo, que las cápsulas sean suficientemente estables y que el principio activo encapsulado (filtro para la irradiación UV) no sea liberado al medio ambiente o únicamente sea liberado al medio ambiente en una pequeña extensión.

Las cápsulas adecuadas pueden presentar paredes constituidas por polímeros inorgánicos u orgánicos. La obtención de cápsulas adecuadas con paredes constituidas por quitina, por derivados de quitina o por poliaminas polihidroxiladas está descrita, a modo de ejemplo, en la publicación US 6,242,099 B1. Las cápsulas, que son empleadas de manera especialmente preferente, de conformidad con la invención, presentan paredes que pueden ser obtenidas por medio de un procedimiento sol-gel, como el que se ha descrito en las solicitudes WO 00/09652, WO 00/72806 y WO 00/71084. En este caso son preferentes a su vez aquellas cápsulas cuyas paredes estén constituidas por gel de sílice (sílice; hidróxido de óxido de silicio no definido). La obtención de las cápsulas correspondientes es conocida por el técnico en la materia, por ejemplo por las solicitudes de patente que han sido citadas, cuyo contenido pertenece expresamente también al objeto de la presente solicitud.

En este caso, las cápsulas están contenidas en las preparaciones, de conformidad con la invención, preferentemente en cantidades tales que garanticen que los filtros encapsulados para la irradiación UV se presenten en la preparación en las cantidades indicadas precedentemente.

Las preparaciones de conformidad con la invención pueden contener, así mismo, otros principios activos protectores de la piel o para el cuidado de la piel, usuales. En principio, estos principios activos pueden ser todos aquellos que son conocidos por el técnico en la materia.

Los principios activos, especialmente preferentes, son los ácidos pirimidincarboxílicos y/o las ariloximas.

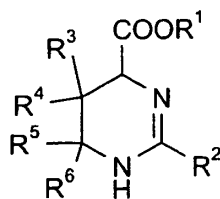
Los ácidos pirimidincarboxílicos se presentan en los microorganismos halófilos y juegan un papel en la regulación de la osmosis de estos organismos (E. A. Galinski et al., Eur. J. Biochem., 149 (1985) páginas 135-139). En este caso deben citarse entre los ácidos pirimidincarboxílicos, de manera especial, la ectoína (el ácido (S)-1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-4-pirimidincarboxílico) y la hidroxiectoína (el ácido (S,S)-1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-metil-4-pirimidincarboxílico) y sus derivados. Estos compuestos estabilizan a los enzimas y a otras biomoléculas en soluciones acuosas y en disolventes orgánicos. Por otra parte, estos compuestos también estabilizan especialmente a los enzimas contra las condiciones desnaturizantes, tales como las sales, valores extremos del pH, los tensioactivos, la urea, el cloruro de guanidinio y otros compuestos.

La ectoína y los derivados de ectoína tal como la hidroxiectoína pueden ser empleados ventajosamente en medicamentos. De manera especial puede ser empleada la hidroxiectoína para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades de la piel. Otros campos de aplicación de la hidroxiectoína y de otros derivados de la ectoína se encuentran, de manera típica, en aquellos campos en los que, por ejemplo, sea utilizada la trehalosa como aditivo. Los derivados de ectoína, tal como la hidroxiectoína, pueden encontrar aplicación de este modo como productos protectores en células secadas de levaduras y de bacterias. Así mismo pueden ser protegidos con ectoína o con sus derivados los productos farmacéuticos tales como los péptidos y las proteínas farmacéuticamente activos, no glicosilados, por ejemplo la t-PA.

Entre las aplicaciones cosméticas debe citarse especialmente el empleo de la ectoína y los derivados de la ectoína para el cuidado de la piel envejecida, seca o irritada. De este modo se describe especialmente en la solicitud de patente europea EP-A-0 671 161 que la ectoína y la hidroxiectoína son empleadas en preparaciones cosméticas tales como los polvos, los jabones, los productos de limpieza que contienen tensioactivos, las barras de labios, los coloretes, los maquillajes, las cremas para el cuidado y los preparados protectores contra el sol.

En este caso se utiliza, de manera preferente, un ácido pirimidincarboxílico según la fórmula C, indicada a

continuación,



C

5 en la que R<sup>1</sup> significa un resto H o alquilo con 1 hasta 8 átomos de carbono, R<sup>2</sup> significa un resto H o alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> así como R<sup>6</sup> significan respectivamente, de manera independiente entre sí, un resto elegido entre el grupo constituido por H, OH, NH<sub>2</sub> y alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono. De manera preferente se emplean aquellos ácidos pirimidincarboxílicos, en los cuales R<sup>2</sup> significa un grupo metilo o un grupo etilo y R<sup>1</sup> o bien R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> significan H. De manera especialmente preferente, son empleados los ácidos pirimidincarboxílicos constituidos por la ectoína (el ácido (S)-1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-4-pirimidin-carboxílico) y por la hidroxiectoína (el ácido (S,S)-1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-metil-4-pirimidin-carboxílico). En este caso, las preparaciones de conformidad con la invención contienen a dichos ácidos pirimidincarboxílicos preferentemente en cantidades de hasta un 15 % en peso inclusive. En este caso, los ácidos pirimidincarboxílicos son empleados, de manera preferente, en proporciones de porcentaje en peso comprendidos entre 100:1 y 1:100 con respecto a los compuestos de la fórmula I, estando situadas las proporciones de porcentaje en peso, de manera especialmente preferente, en el intervalo comprendido entre 10:1 y 1:10.

15 Entre las ariloximas se utiliza, de manera preferente, la 2-hidroxi-5-metillaurofenonoxima, que se denomina también HMLO, LPO o F5. Su adecuación para el empleo en agentes cosméticos es conocida, por ejemplo, por la memoria descriptiva de la patente alemana DE-A-41 16 123. Las preparaciones que contienen la 2-hidroxi-5-metillaurofenonoxima son adecuadas, por lo tanto, para el tratamiento de las enfermedades de la piel, que están emparejadas con inflamaciones. Se sabe que tales preparaciones pueden ser empleadas, por ejemplo, para la terapia de la psoriasis, de diversas formas de eccema, de la dermatitis irritante y tóxica, de la dermatitis provocada por la irradiación UV así como para la terapia de otras enfermedades de la piel alérgicas y/o inflamatorias y de la formación de apófisis cutánea. Las preparaciones, de conformidad con la invención, que contienen, además del compuesto de la fórmula I, de manera adicional una ariloxima, preferentemente la 2-hidroxi-5-metillaurofenonoxima, presentan una excelente adecuación antiinflamatoria. En este caso, las preparaciones contienen, de manera preferente, entre un 0,01 % en peso y un 10 % en peso de la ariloxima, siendo especialmente preferente que la preparación contenga entre un 0,05 y un 5 % en peso de ariloxima.

25 Todos los compuestos o componentes, que pueden ser empleados en las preparaciones, son, o bien conocidos y que pueden ser adquiridos en el comercio o bien pueden ser sintetizados según procedimientos conocidos.

30 Un compuesto o varios compuestos de la fórmula I pueden ser incorporados, de manera usual, en preparaciones cosméticas o dermatológicas. Las preparaciones son adecuadas para una aplicación externa, por ejemplo en forma de crema, de loción, de gel o en forma de solución, que puede ser pulverizada superficialmente sobre la piel. Para la aplicación interna son adecuadas formas de administración tales como las cápsulas, las grageas, los polvos, las tabletas-soluciones o las soluciones.

35 Como formas de aplicación de las preparaciones de conformidad con la invención pueden citarse, por ejemplo: las soluciones, las suspensiones, las emulsiones, las emulsiones PIT, las pastas, los ungüentos, los geles, las cremas, las lociones, los polvos, los jabones, los preparados de limpieza que contienen tensioactivos, los aceites, los aerosoles y los productos nebulizables. Otras formas de aplicación son, por ejemplo, las barras, los champúes y los baños para ducha. Pueden aportarse a la preparación cualquier tipo usual de excipientes, productos auxiliares y, en caso dado, otros principios activos.

40 Los productos auxiliares preferentes proceden del grupo de los agentes para la conservación, los estabilizantes, los solubilizantes, los agentes colorantes, los mejoradores del olor. Los ungüentos, las pastas, las cremas y los geles pueden contener los excipientes usuales, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidones, tragaanto, derivados de la celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de estos productos.

45 Los polvos y los productos nebulizables pueden contener los excipientes usuales, por ejemplo la lactosa, el talco, el ácido silícico, el hidróxido de aluminio, el silicato de calcio y el polvo de poliamida o mezclas de estos productos. Los productos nebulizables pueden contener además los agentes propulsores usuales, por ejemplo hidrocarburos clorofluorados, propano / butano o dimetiléter.

50 Las soluciones y las emulsiones pueden contener los excipientes usuales, tales como los disolventes, los solubilizantes y los emulsionantes, por ejemplo el agua, el etanol, el isopropanol, el carbonato de etilo, el acetato de etilo, el alcohol bencílico, el benzoato de bencilo, el propilenglicol, el 1,3-butilglicol, aceites, especialmente el aceite

de semillas de algodón, el aceite de cacahuete, el aceite de semillas de maíz, el aceite de oliva, el aceite de ricino y el aceite de sésamo, los ésteres de glicerina de los ácidos grasos, los polietilenglicoles y los ésteres de los ácidos grasos del sorbitán o mezclas de estos productos.

5 Las suspensiones pueden contener los excipientes usuales tales como diluyentes líquidos, por ejemplo el agua, el etanol o el propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo los alcoholes isoestearílicos etoxilados, los ésteres de sorbita del polioxietileno y los ésteres de sorbitán del polioxietileno, la celulosa microcristalina, el metahidróxido de aluminio, la bentonita, el agar-agar y el tragacanto o mezclas de estos productos.

10 Los jabones pueden contener los excipientes usuales tales como las sales alcalinas de los ácidos grasos, las sales de los semiésteres de los ácidos grasos, los hidrolizados de albúmina con ácidos grasos, los isotionatos, la lanolina, los alcoholes grasos, los aceites vegetales, los extractos vegetales, la glicerina, los azúcares o las mezclas de estos productos.

15 Los productos de limpieza, que contienen tensioactivos, pueden contener los excipientes usuales tales como las sales de los sulfatos de los alcoholes grasos, los étersulfatos de los alcoholes grasos, los semiésteres del ácido sulfosuccínico, los hidrolizados de proteína con ácidos grasos, los isotionatos, los derivados de imidazolinio, los tauratos de metilo, los sarcosinatos, los étersulfatos de amidas de los ácidos grasos, las alquilamidobetainas, los alcoholes grasos, los glicéridos de los ácidos grasos, las dietanolamidas de los ácidos grasos, los aceites vegetales y sintéticos, los derivados de la lanolina, los ésteres de glicerina de ácidos grasos etoxilados o mezclas de estos productos.

20 Los aceites para el rostro y para el cuerpo pueden contener los excipientes usuales tales como los aceites sintéticos como los ésteres de los ácidos grasos, los alcoholes grasos, los aceites de silicona, los aceites naturales tales como los aceites vegetales y los extractos vegetales oleaginosos, los aceites de parafina, los aceites de lanolina o mezclas de estos productos.

25 Otras formas de aplicación cosmética típicas son también las barras de labios, las barras para el cuidado de los labios, el rimel, los delineadores de ojos, las sombras de párpados, los coloretes, el maquillaje en polvo, en emulsión y en cera así como los preparados protectores contra el sol, los preparados para antes del baño de sol y los preparados para después del baño de sol.

A las formas de preparación preferentes, de conformidad con la invención, pertenecen especialmente las emulsiones.

30 De conformidad con la invención, las emulsiones son ventajosas y contienen, por ejemplo, las grasas, los aceites, las ceras y otros cuerpos grasos que han sido citados, así como agua y un emulsionante, como el que se utiliza usualmente para una preparación de este tipo.

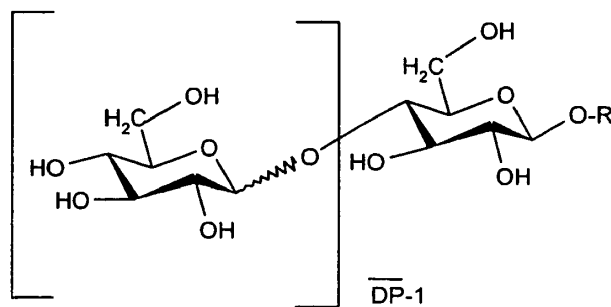
La fase lípida puede elegirse, de manera ventajosa, entre el grupo de sustancias siguiente:

- los aceites minerales, las ceras minerales,
- 35 • los aceites, tales como los triglicéridos del ácido caprínico o del ácido caprílico, además los aceites naturales tales como, por ejemplo, el aceite de ricino;
- las grasas, las ceras y otros cuerpos grasos naturales y sintéticos, preferentemente los ésteres de los ácidos grasos con alcoholes con bajo número de átomos de carbono, por ejemplo con isopropanol, propilenglicol o glicerina, o los ésteres de los alcoholes grasos con ácidos alcanóicos con bajo número de átomos de carbono o con ácidos grasos;
- 40 • los aceites de silicona tales como los dimetilpolisiloxanos, los dietilpolisiloxanos, los difenilpolisiloxanos así como las formas mixtas de los mismos.

45 La fase oleaginosa de las emulsiones, de los oleogeles o bien de las hidrodispersiones o de las lipodispersiones, en el sentido de la presente invención, se elige entre el grupo de los ésteres de los ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o no saturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de la cadena comprendida entre 3 y 30 átomos de carbono y los alcoholes saturados y/o no saturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de la cadena comprendida entre 3 y 30 átomos de carbono, del grupo de los ésteres de los ácidos carboxílicos aromáticos y los alcoholes saturados y/o no saturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de la cadena comprendida entre 3 y 30 átomos de carbono. Tales esteroides pueden elegirse entonces ventajosamente entre el grupo formado por el miristato de isopropilo, el palmitato de isopropilo, el estearato de isopropilo, el oleato de isopropilo, el estearato de n-butilo, el laurato de n-hexilo, el oleato de n-decilo, el estearato de isoocitilo, el estearato de isononilo, el isononanoato de isononilo, el palmitato de 2-etilhexilo, el laurato de 2-etilhexilo, el estearato de 2-hexadecilo, el palmitato de 2-octildodecilo, el oleato de oleilo, el erucato de oleilo, el oleato de erucilo, el erucato de erucilo así como las mezclas de tales ésteres sintéticos, semisintéticos y naturales, por ejemplo el aceite de jojoba.

55 Por otra parte, la fase oleaginosa se elige, ventajosamente, entre el grupo formado por los hidrocarburos y por las ceras hidrocarbonadas, ramificados y no ramificados, los aceites de silicona, los dialquiléteres, entre el grupo

- 5 formado por los alcoholes saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, así como los triglicéridos de los ácidos grasos, concretamente los ésteres de triglicerina de los ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o no saturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de la cadena comprendida entre 8 y 24, de manera especial entre 12 y 18 átomos de carbono. Los triglicéridos de los ácidos grasos pueden elegirse ventajosamente, por ejemplo, entre el grupo formado por los aceites sintéticos, semisintéticos y naturales, por ejemplo el aceite de oliva, el aceite de girasol, el aceite de soja, el aceite de cacahuete, el aceite de colza, el aceite de almendra, el aceite de palma, el aceite de coco, el aceite palmiste y otros, similares.
- 10 De igual modo, pueden emplearse ventajosamente, en el sentido de la presente invención, las mezclas de cualquier tipo de tales componentes oleaginosos y céreos. Así mismo, puede ser ventajoso, en caso dado, el empleo de ceras, por ejemplo del palmitato de cetilo, a título de único componente lípido de la fase oleaginosa.
- De manera ventajosa, la fase oleaginosa se elige entre el grupo formado por el isoestearato de 2-etilhexilo, el octilododecanol, el isononanoato de isotridecilo, el isoicosano, el cocoato de 2-etilhexilo, el benzoato de alquilo con 12 a 15 átomos de carbono, el triglicérido de ácido capril-capríncico, el dicapriléter.
- 15 Son especialmente ventajosas mezclas formadas por benzoato de alquilo con 12 a 15 átomos de carbono y por isoestearato de 2-etilhexilo, mezclas formadas por benzoato de alquilo con 12 a 15 átomos de carbono y por isononanoato de isotridecilo así como mezclas formadas por benzoato de alquilo con 12 a 15 átomos de carbono, por isoestearato de 2-etilhexilo y por isononanoato de isotridecilo.
- Entre los hidrocarburos pueden ser empleados, de manera ventajosa, en el sentido de la presente invención, el aceite de parafina, el escualano y el escualeno.
- 20 De manera ventajosa, la fase oleaginosa puede presentar, así mismo, un contenido en aceites de silicona cíclicos o lineales o puede estar constituida completamente por tales aceites, siendo preferente, desde luego, el empleo de un contenido adicional de otros componentes de la fase oleaginosa, además del aceite de silicona o de los aceites de silicona.
- 25 De manera ventajosa, se emplea como aceite de silicona, a ser empleado de conformidad con la invención, la ciclometicona (el octametilciclotetrasiloxano). Sin embargo, también pueden ser empleados ventajosamente en el sentido de la presente invención otros aceites de silicona, por ejemplo el hexametilciclotrisiloxano, el polidimetilsiloxano, el poli(metilfenilsiloxano).
- De la misma manera, son especialmente ventajosas las mezclas que están constituidas por ciclometicona y por isononanoato de isotridecilo, por ciclometicona y por isoestearato de 2-etilhexilo.
- 30 La fase acuosa de las preparaciones, de conformidad con la invención, contiene ventajosamente, en caso dado, alcoholes, dioles o polioles con un bajo número de átomos de carbono, así como sus éteres, de manera preferente el etanol, el isopropanol, el propilenglicol, la glicerina, el etilenglicol, el etilenglicolmonoetiléter o el etilenglicolmonobutiléter, el propilenglicolmonometiléter, el propilenglicolmonoetiléter o el propilenglicolmonobutiléter, el dietilenglicolmonometiléter o el dietilenglicolmonoetiléter y productos análogos, además alcoholes con un bajo número de átomos de carbono, por ejemplo el etanol, el isopropanol, el 1,2-propanodiol, la glicerina así como, de manera especial, uno o varios agentes espesantes, que puede ser elegido o que pueden ser elegidos ventajosamente entre el grupo constituido por el dióxido de silicio, los silicatos de aluminio, los polisacáridos o bien sus derivados, por ejemplo el ácido hialurónico, la goma de xantano, la hidroxipropilmetilcelulosa, de manera especialmente ventajosa elegidos entre el grupo constituido por los poliacrilatos, de manera preferente un poliacrilato del grupo constituido por los denominados carbopoles, por ejemplo carbopoles de los tipos 980, 981, 1382, 2984, 5984, respectivamente de manera individual o en combinación.
- 40 De manera especial, son utilizadas las mezclas de los disolventes que han sido citados precedentemente. El agua puede ser otro componente en el caso de los disolventes alcohólicos.
- 45 De conformidad con la invención, son ventajosas las emulsiones y contienen, por ejemplo, las grasas, los aceites, las ceras y los otros cuerpos grasos, que han sido citados, así como el agua y un emulsionante, como el que se utiliza usualmente para un tipo semejante de la formulación.
- En una forma preferente de realización, las preparaciones de conformidad con la invención contienen tensioactivos hidrófilos.
- 50 Los tensioactivos hidrófilos se eligen, de manera preferente, entre el grupo constituido por los alquilglucósidos, los lactilatos de acilo, las betaínas así como los anfoacetatos de coco.
- Los alquilglucósidos se eligen, por su parte, de manera ventajosa, entre el grupo constituido por los alquilglucósidos, que están caracterizados por medio de la fórmula estructural



en la que R significa un resto alquilo con 4 hasta 24 átomos de carbono, ramificado o no ramificado, y en la que DP significa un grado de glucosilación medio de hasta 2 inclusive. El valor DP representa el grado de glucosilación de los alquilglucósidos, empleados de conformidad con la invención, y está definido como

$$\overline{DP} = \frac{p_1}{100} \cdot 1 + \frac{p_2}{100} \cdot 2 + \frac{p_3}{100} \cdot 3 + \dots = \sum \frac{p_i}{100} \cdot i$$

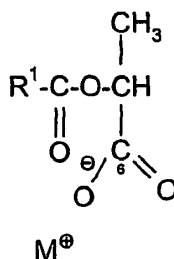
5 En este caso  $p_1, p_2, p_3 \dots$  así como  $p_i$  representan la proporción de los productos que están glucosilados una vez, dos veces, tres veces ...  $i$ -veces, en porcentajes en peso. De conformidad con la invención, son elegidos ventajosamente aquellos productos con grados de glucosilación comprendidos entre 1 y 2, de manera especialmente ventajosa comprendidos entre 1,1 y 1,5, de manera muy especialmente ventajosa comprendidos entre 1,2 y 1,4, de manera especial con un grado de glucosilación de 1,3.

10 El valor DP tiene en consideración el que los alquilglucósidos representan por regla general, en función de su obtención, mezclas constituidas por monoglucósidos y por oligoglucósidos. De conformidad con la invención, es ventajoso un contenido relativamente elevado de monoglucósidos, de manera típica en un orden de magnitud comprendido entre un 40 y un 70 % en peso.

15 Los alquilglucósidos, que son empleados de manera especialmente ventajosa de conformidad con la invención, son elegidos entre el grupo constituido por el octilglucopiranosido, el nonilglucopiranosido, el decilglucopiranosido, el undecilglucopiranosido, el dodecilglucopiranosido, el tetradecilglucopiranosido y el hexadecilglucopiranosido.

20 De igual modo, es ventajoso el empleo de materias primas y de productos auxiliares naturales o sintéticos, o bien de sus mezclas, que se caractericen por un contenido eficaz de los principios activos empleados de conformidad con la invención, por ejemplo Plantaren® 1200 (Henkel KGaA), Oramix® NS 10 (Seppic).

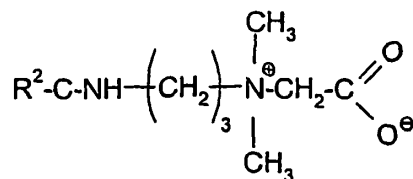
Los lactilatos de acilo se eligen ventajosamente, por su parte, entre el grupo constituido por las sustancias, que se caracterizan por la fórmula estructural



25 en la que  $R^1$  significa un resto alquilo con 1 hasta 30 átomos de carbono, ramificado o no ramificado, y  $M^+$  se elige entre el grupo formado por los iones alcalinos así como entre el grupo formado por los iones amonio, substituido con uno o varios restos alquilo y/o substituidos con uno o varios restos hidroxialquilo, o bien corresponde a un semiequivalente de un ión alcalinotérreo.

30 A título de ejemplo es ventajoso el isoestearil-lactilato de sodio, por ejemplo el producto Pathionic® ISL de la sociedad American Ingredients Company.

Las betaínas se eligen, de manera ventajosa, entre el grupo constituido por las sustancias, que se caracterizan por la fórmula estructural



en la que R<sup>2</sup> significa un resto alquilo con 1 hasta 30 átomos de carbono, ramificado o no ramificado.

De manera especialmente ventajosa, R<sup>2</sup> significa un resto alquilo con 6 hasta 12 átomos de carbono, ramificado o no ramificado.

5 Es ventajosa, por ejemplo, la capramidopropilbetaína, por ejemplo el producto Tego<sup>®</sup> Betain 810 de la sociedad Th. Goldschmidt AG.

Como anfoacetato de coco ventajoso, de conformidad con la invención, se elige, por ejemplo, el cocoanfoacetato de sodio, como el que puede ser adquirido bajo la denominación Miranol<sup>®</sup> Ultra C32 de la sociedad Miranol Chemical Corp.

10 Las preparaciones, de conformidad con la invención, **se caracterizan** ventajosamente **porque** el o los tensioactivos hidrófilos está o están presentes en concentraciones comprendidas entre un 0,01 y un 20 % en peso, de manera preferente comprendidas entre un 0,05 y un 10 % en peso, de manera especialmente preferente comprendidas entre un 0,1 y un 5 % en peso, referido respectivamente al peso total de la composición.

15 Las preparaciones cosméticas y dermatológicas, de conformidad con la invención, se aplican superficialmente para el empleo en la forma usual en que se hace con los productos cosméticos, sobre la piel y/o sobre el cabello, en una cantidad suficiente.

Las preparaciones cosméticas y dermatológicas, de conformidad con la invención pueden presentarse en diversas formas. De este modo pueden representar, por ejemplo, una solución, una preparación anhidra, una emulsión o una microemulsión del tipo agua-en-aceite (W/O) o del tipo aceite-en-agua (O/W), una emulsión múltiple, por ejemplo del tipo agua-en-aceite-en-agua (W/O/W), un gel, una barra sólida, un ungüento o, incluso, un aerosol. De la misma manera, es ventajoso, administrar ectoína en forma encapsulada, por ejemplo en matrices de colágeno y otros materiales usuales para el encapsulado, por ejemplo en forma de encapsulados de celulosa, en gelatina, en matrices de cera o de encapsulado liposómico. Las matrices de cera especiales, como las que ya han sido descritas en la publicación DE-OS 43 08 282, se han revelado como convenientes. Serán preferentes las emulsiones. Las emulsiones O/W son especialmente preferentes. Las emulsiones, las emulsiones W/O y las emulsiones O/W pueden ser obtenidas de manera usual.

Como emulsionantes pueden ser empleados, por ejemplo, los emulsionantes conocidos de W/O y de O/W. Es ventajoso emplear otros coemulsionantes usuales en las emulsiones O/W que son preferentes de conformidad con la invención.

30 De conformidad con la invención, se eligen, de manera ventajosa, a título de coemulsionantes, por ejemplo emulsionantes O/W, preponderantemente elegidos entre el grupo de los substancias con valores HLB comprendidos entre 11 y 16, de manera muy especialmente ventajosa con valores HLB comprendidos entre 14,5 y 15,5, en tanto en cuanto los emulsionantes O/W presenten restos R y R' saturados. Cuando los emulsionantes O/W presenten restos R y/o R' insaturados, o cuando estén presentes derivados de isoalquilo, el valor preferente de HLB de tales emulsionantes puede encontrarse incluso por encima o por debajo.

Es ventajoso elegir los etoxilatos de los alcoholes grasos entre el grupo de los alcoholes estearílicos, los alcoholes cetílicos, los alcoholes cetilestearílicos (alcoholes cetearílicos) etoxilados. Son especialmente preferentes: el polietilenglicol(13)esteariléter (Steareth-13), el polietilenglicol(14)esteariléter (Steareth-14), el polietilenglicol(15)esteariléter (Steareth-15), el polietilenglicol(16)esteariléter (Steareth-16), el polietilenglicol(17)esteariléter (Steareth-17), el polietilenglicol(18)esteariléter (Steareth-18), el polietilenglicol(19)esteariléter (Steareth-19), el polietilenglicol(20)esteariléter (Steareth-20), el polietilenglicol(12)isoesteariléter (Isosteareth-12), el polietilenglicol(13)isoesteariléter (Isosteareth-13), el polietilenglicol(14)isoesteariléter (Isosteareth-14), el polietilenglicol(15)isoesteariléter (Isosteareth-15), el polietilenglicol(16)isoesteariléter (Isosteareth-16), el polietilenglicol(17)isoesteariléter (Isosteareth-17), el polietilenglicol(18)isoesteariléter (Isosteareth-18), el polietilenglicol(19)isoesteariléter (Isosteareth-19), el polietilenglicol(20)isoesteariléter (Isosteareth-20), el polietilenglicol(13) cetiléter (Ceteth-13), el polietilenglicol(14) cetiléter (Ceteth-14), el polietilenglicol(15) cetiléter (Ceteth-15), el polietilenglicol(16) cetiléter (Ceteth-16), el polietilenglicol(17) cetiléter (Ceteth-17), el polietilenglicol(18) cetiléter (Ceteth-18), el polietilenglicol(19) cetiléter (Ceteth-19), el polietilenglicol(20) cetiléter (Ceteth-20), el polietilenglicol(13) isocetiléter (Isoceteth-13), el polietilenglicol(14) isocetiléter (Isoceteth-14), el polietilenglicol(15) isocetiléter (Isoceteth-15), el polietilenglicol(16) isocetiléter (Isoceteth-16), el polietilenglicol(17) isocetiléter (Isoceteth-17), el polietilenglicol(18) isocetiléter (Isoceteth-18), el polietilenglicol(19) isocetiléter (Isoceteth-19), el

polietilenglicol(20)isocetiléter (Isoceteth-20), el polietilenglicol(12)oleiléter (Oleth-12), el polietilenglicol(13)oleiléter (Oleth-13), el polietilenglicol(14)oleiléter (Oleth-14), el polietilenglicol(15)oleiléter (Oleth-15), el polietilenglicol(12)lauriléter (Laureth-12), el polietilenglicol(12)isolauriléter (Isolaureth-12), el polietilenglicol(13)cetilesteariléter (Cetareth-13), el polietilenglicol(14)cetilesteariléter (Cetareth-14), el polietilenglicol(15)cetilesteariléter (Cetareth-15), el polietilenglicol(16)cetilesteariléter (Cetareth-16), el polietilenglicol(17)cetilesteariléter (Cetareth-17), el polietilenglicol(18)cetilesteariléter (Cetareth-18), el polietilenglicol(19)cetilesteariléter (Cetareth-19), el polietilenglicol(20)cetilesteariléter (Cetareth-20).

De igual modo, es ventajoso elegir los etoxilatos de los ácidos grasos entre el grupo siguiente:

el estearato de polietilenglicol(20), el estearato de polietilenglicol(21), el estearato de polietilenglicol(22), el estearato de polietilenglicol(23), el estearato de polietilenglicol(24), el estearato de polietilenglicol(25), el isoestearato de polietilenglicol(12), el isoestearato de polietilenglicol(13), el isoestearato de polietilenglicol(14), el isoestearato de polietilenglicol(15), el isoestearato de polietilenglicol(16), el isoestearato de polietilenglicol(17), el isoestearato de polietilenglicol(18), el isoestearato de polietilenglicol(19), el isoestearato de polietilenglicol(20), el isoestearato de polietilenglicol(21), el isoestearato de polietilenglicol(22), el isoestearato de polietilenglicol(23), el oleato de polietilenglicol(12), el oleato de polietilenglicol(13), el oleato de polietilenglicol(14), el oleato de polietilenglicol(15), el oleato de polietilenglicol(16), el oleato de polietilenglicol(17), el oleato de polietilenglicol(18), el oleato de polietilenglicol(19), el oleato de polietilenglicol(20).

Como ácido alquiletercarboxílico etoxilado, o bien su sal puede, ser utilizado, de manera ventajosa, el laureth-11-carboxilato de sodio. Como alquiletersulfato puede ser empleado, de manera ventajosa, el laureth-14-sulfato de sodio. Como derivado etoxilato de colesteroína puede ser empleado de manera ventajosa el polietilenglicol(30)colesteriléter. De la misma manera, se ha acreditado el polietilenglicol(25)sojaesterol. Como triglicéridos etoxilados pueden ser empleados de manera ventajosa los glicéridos de polietilenglicol(60) Evening Primrose (Evening Primrose = enotera). Así mismo, es ventajoso elegir los ésteres de polietilenglicolglicerina de los ácidos grasos entre el grupo constituido por el laurato de polietilenglicol(20)glicerilo, el laurato de polietilenglicol(21)glicerilo, el laurato de polietilenglicol(22)glicerilo, el laurato de polietilenglicol(23)glicerilo, el caprato / caprinato de polietilenglicol(6)glicerilo, el oleato de polietilenglicol(20)glicerilo, el isoestearato de polietilenglicol(20)glicerilo, el oleato / cocoato de polietilenglicol(18)glicerilo.

De igual modo, es conveniente elegir los ésteres de sorbitán entre el grupo formado por el monolaurato de polietilenglicol(20)sorbitán, el monoestearato de polietilenglicol(20)sorbitán, el monoisoestearato de polietilenglicol(20)sorbitán, el monopalmitato de polietilenglicol(20)sorbitán, el monooleato de polietilenglicol(20)sorbitán.

Como emulsionantes W/O facultativos pero, sin embargo, en caso dado ventajosos, de conformidad con la invención, pueden ser empleados:

los alcoholes grasos con 8 hasta 30 átomos de carbono, los ésteres de monoglicerina de los ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o no saturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de cadena comprendida entre 8 y 24, de manera especial entre 12 y 18 átomos de carbono, los ésteres de diglicerina de los ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o no saturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de la cadena comprendida entre 8 y 24, especialmente entre 12 y 18 átomos de carbono, los ésteres de monoglicerina de los alcoholes saturados y/o no saturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de la cadena comprendida entre 8 y 24, de manera especial comprendida entre 12 y 18 átomos de carbono, los ésteres de diglicerina de los alcoholes saturados y/o no saturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de la cadena comprendida entre 8 y 24, de manera especial entre 12 y 18 átomos de carbono, los ésteres de propilenglicol de los ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o no saturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de la cadena comprendida entre 8 y 24, especialmente entre 12 y 18 átomos de carbono así como los ésteres de sorbitán de los ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o no saturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de la cadena comprendida entre 8 y 24, especialmente entre 12 y 18 átomos de carbono.

Los emulsionantes W/O especialmente ventajosos son el monoestearato de glicerilo, el monoisoestearato de glicerilo, el monomiristato de glicerilo, el monooleato de glicerilo, el monoestearato de diglicerilo, el monoisoestearato de diglicerilo, el monoestearato de propilenglicol, el monoisoestearato de propilenglicol, el monocaprilato de propilenglicol, el monolaurato de propilenglicol, el monoisoestearato de sorbitán, el monolaurato de sorbitán, el monocaprilato de sorbitán, el monoisooleato de sorbitán, el diestearato de sacarosa, el alcohol cetílico, el alcohol estearílico, el alcohol araquidílico, el alcohol behenílico, el alcohol isobehenílico, el alcohol selaquílico, el alcohol quimílico, el polietilenglicol(2)esteariléter (Steareth-2), el monolaurato de glicerilo, el monocaprinato de glicerilo, el monocaprilato de glicerilo o el dipolihidroxiestearato de PEG-30.

Las preparaciones preferentes, de conformidad con la invención, son adecuadas de manera especial para llevar a cabo la protección de la piel humana contra los procesos de envejecimiento así como contra el estrés por oxidación, es decir contra los deterioros producidos por los radicales como los que se generan, por ejemplo, debido

- 5 a la irradiación solar, al calor o debido a otros influjos. En este caso, las preparaciones se presentan en diversas formas de administración, que son empleadas usualmente para esta aplicación. De este modo, estas preparaciones pueden presentarse especialmente en forma de loción o de emulsión, tal como en forma de crema o de leche (O/W, W/O, O/W/O, W/O/W), en forma de geles o bien de soluciones oleaginoso-alcohólicas, oleaginoso-acuosas o acuoso-alcohólicas, en forma de barra sólidas o pueden confeccionarse en forma de aerosol.
- 10 La preparación puede contener adyuvantes cosméticos, que sean utilizados de manera usual en este tipo de preparaciones, tales como, por ejemplo, los agentes los espesantes, los agentes suavizantes, los agentes humectantes, los agentes tensioactivos, los emulsionantes, los agentes para la conservación, los agentes contra la formación de espuma, los perfumes, las ceras, la lanolina, los agentes propulsores, los colorantes y/o los pigmentos, que proporcionen color al propio agente o a la piel, y otros ingredientes, que son empleados usualmente en cosmética.
- A título de colorantes serán empleados, de manera preferente, los colorantes autorizados, que están indicados como lista positiva en la normativa para los productos cosméticos, anexo 3.
- 15 A título de productos conservantes serán empleados, de manera preferente, los productos conservantes autorizados, que están indicados como lista positiva en la normativa para los productos cosméticos, anexo 6 o, incluso, los pigmentos antimicrobianos, tales como los que están descritos, por ejemplo, en las publicaciones WO 2004/0092283 o WO 2004/091567.
- 20 Por lo tanto, los productos conservantes adecuados son, también, los ésteres de alquilo del ácido p-hidroxibenzoico, los derivados de hidantoina, las sales de propionato o una pluralidad de compuestos de amonio.
- Los productos conservantes muy especialmente preferentes son el metilparabeno, el propilparabeno, la imidazolidinil-urea, el dehidroxiacetato de sodio o el alcohol bencílico. Los agentes conservantes son empleados en cantidades comprendidas entre un 0,5 y un 2 % en peso.
- 25 Con frecuencia son incorporados emolientes o plastificantes en las preparaciones cosméticas. De manera preferente son empleados entre un 0,5 y un 50 % en peso, de manera preferente entre un 5 y un 30 % en peso, referido al conjunto de la composición. En general, los plastificantes pueden ordenarse por clases, tales como, por ejemplo, la categoría de los ésteres, de los ácidos grasos o de los alcoholes grasos, los polioles, los hidrocarburos y los aceites que contienen, al menos, una unidad con función de amida.
- 30 Los aceites representativos, que contienen, al menos, una unidad con estructura de amida junto con su síntesis han sido descritos, por ejemplo, en la publicación EP 1044676 y en la publicación EP 0928608. Un compuesto indicado, que es especialmente preferente, corresponde al N-lauroilsarcosinato de isopropilo, que puede ser adquirido en el comercio bajo la identificación del producto Eldew SL-205 de la firma Ajinomoto.
- 35 Entre los ésteres pueden ser elegidos los monoésteres y los diésteres. Ejemplos a este respecto con el adipato de dibutilo, el sebacato de dietilo, el dimerato de diisopropilo o el succinato de dioctilo. Los ésteres de ácidos grasos preferentes son, por ejemplo, el miristato de 2-etil-hexilo, el estearato de isopropilo o el palmitato de isoestearilo. Los ésteres tribásicos son, por ejemplo, el trilinoleato de triisopropilo o el citrato de trilaurilo. Los ésteres de ácidos grasos lineales son, por ejemplo, el palmitato de Laurilo, el lactato de miristilo, el erucato de oleilo o el oleato de estearilo. Los ésteres preferentes con Coco-Caprylate/Caprato de coco (= denominación INCI, que son ésteres constituidos por alcoholes grasos de coco con ácidos grasos saturados, de cadena media), el acetato de propilenglicol-miristil-éter, el adipato de diisopropilo o el octanoato de cetilo.
- 40 Los alcoholes grasos y los ácidos grasos adecuados son compuestos que tienen desde 10 hasta 20 átomos de carbono. Los compuestos especialmente preferentes son los alcoholes cetílico, miristílico, palmítico o estearílico o los correspondientes ácidos.
- 45 A título de polioles son adecuados los compuestos alquilpolihidroxílicos lineales o ramificados, por ejemplo el propilenglicol, el sorbitol o la glicerina. Sin embargo, también pueden ser empleados los polioles polímeros, por ejemplo el polipropilenglicol o el polietilenglicol. El butilenglicol y el propilenglicol también son compuestos especialmente adecuados para reforzar la capacidad de penetración.
- Los hidrocarburos, que pueden ser tomados como ejemplos de plastificantes, son aquellos compuestos que tienen, en general, desde 12 hasta 30 átomos de carbono. Ejemplos especiales son los benzoatos de arilalquilo, los benzoatos de alquilo, los aceites minerales, las vaselinas, el escualeno o las isoparafinas.
- 50 Otros emolientes o agentes hidrofugantes son, de manera preferente, los benzoatos de alquilo con 12 hasta 15 átomos de carbono, el adipato de dioctilo, el estearato de octilo, el octildodecanol, el laurato de hexilo, neopentanoato de octildodecilo, la ciclometicona, el dicapril-éter, la dimeticona, la fenil-trimeticona, el miristato de isopropilo, los glicéridos caprílico / cáprico, el dicaprilato / dicaprato de propilenglicol o el oleato de decilo.
- 55 Otra categoría de ingredientes funcionales de las preparaciones cosméticas en el sentido de la invención son los agentes espesantes. Los agentes espesantes serán empleados, por regla general, en cantidades comprendidas entre un 0,1 y un 20 % en peso, de manera preferente comprendidas entre un 0,5 y un 10 % en peso, referido a la cantidad total. Ejemplos de estos compuestos son los materiales de poliácido reticulados, que pueden



ser adquiridos en el comercio bajo la marca Carbopol de la firma B. F. Goodrich Company. De la misma manera, también pueden ser empleados los agentes espesantes tales como la goma de xantano, la goma de carrageenano, la goma de gelatina, la goma de Karaya, la goma de pectina la harina de semillas de algarroba.

5        Bajo ciertas condiciones es posible, que un compuesto pueda ser tanto un agente espesante así como, también, un plastificante. Ejemplos a este respecto son las gomas de silicona (viscosidad cinemática > 10 centistokes), los ésteres tales como, por ejemplo, el estearato de glicerol o los derivados de la celulosa, por ejemplo la hidroxipropilcelulosa.

10       Puede emplearse como agente para la dispersión o bien para la solubilización un aceite, una cera o un cuerpo graso de otro tipo, un monoalcohol inferior o un poliol inferior o mezclas de los mismos. A los monoalcoholes o a los polioles, especialmente preferentes, pertenecen el etanol, el i-propanol, el propilenglicol, la glicerina y la sorbita.

15       Una forma preferente de realización de la invención consiste en una emulsión, que se presenta en forma de crema protectora o de leche protectora y además del o de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, especialmente triglicéridos de ácidos grasos, lanolina, aceites naturales y sintéticos o ceras y emulsionantes en presencia de agua.

20       Otras formas preferentes de realización consisten en lociones oleaginosas a base de aceites y de ceras naturales o sintéticas, lanolina, ésteres de ácidos grasos, especialmente triglicéridos de ácidos grasos, o lociones oleaginoso-alcohólicas a base de un alcohol inferior, tal como el etanol, o de un glicerol, tal como el propilenglicol, y/o de un poliol, tal como la glicerina, y aceites, ceras y ésteres de ácidos grasos, tales como triglicéridos de ácidos grasos.

La preparación de conformidad con la invención puede presentarse también en forma de gel alcohólico, que comprende uno o varios alcoholes o polioles inferiores, tales como el etanol, el propilenglicol o la glicerina, y un agente espesante, tal como tierra de diatomeas. Los geles oleaginoso-alcohólicos contienen, además, aceite o cera natural o sintética.

25       Las barras de labios sólidas están constituidas por ceras y aceites naturales o sintéticos, alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, lanolina y otros cuerpos grasos.

Cuando la preparación se confeccione en forma de aerosol, se emplearán, por regla general, los agentes propulsores usuales, tales como alcanos, flúoralcanos y cloroflúoralcanos.

30       La preparación cosmética puede emplearse, así mismo, para llevar a cabo la protección del cabello contra los deterioros fotoquímicos, con objeto de impedir las modificaciones de la tonalidad del color, la eliminación del color o los deterioros de tipo mecánico. En este caso se lleva a cabo, de manera adecuada, un confeccionado en forma de champú, de loción, de gel o de emulsión para el enjuagado, aplicándose la preparación correspondiente antes o después de la aplicación del champú, antes o después del teñido o de la eliminación del color o bien antes o después del ondulado permanente. Del mismo modo puede elegirse una preparación en forma de loción o de gel para el peinado y el tratamiento, en forma de loción o de gel para el cepillado o la aplicación de un ondulado al agua, como laca para el cabello, como agente para el ondulado permanente, como colorante o como agente para la eliminación del color del cabello. La preparación puede contener, además del o de los compuestos de la fórmula I adyuvantes diferentes, empleados en este tipo de agentes, tales como agentes tensioactivos, espesantes, polímeros, agentes suavizantes, agentes para la conservación, estabilizantes de la espuma, electrolitos, disolventes orgánicos, derivados de silicona, aceites, ceras, agentes antigrasa, colorantes y/o pigmentos, que colorean al propio agente o al cabello u otros ingredientes empleados usualmente para el cuidado del cabello.

45       La preparación, tal como se ha descrito más arriba, pueden abarcar o comprender los componentes necesarios u opcionales, que han sido citados, pudiendo estar esencialmente constituidas o pudiendo estar constituidas por los mismos. Todos los compuestos o los componentes, que pueden ser empleados en las preparaciones son, o bien conocidos y pueden ser adquiridos en el comercio o bien pueden ser sintetizados de conformidad con procedimientos conocidos.

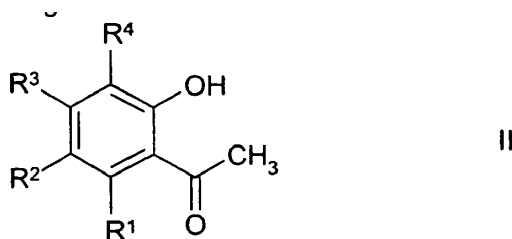
50       Otros objetos de la presente invención consisten en un procedimiento para llevar a cabo la obtención de una preparación, caracterizado porque se lleva a cabo la formación de una mezcla de, al menos, un compuesto de la fórmula I con restos como los que han sido descritos más arriba, con un excipiente cosmético, farmacéutico o dermatológico adecuado para los artículos comestibles, y el empleo de un compuesto de la fórmula I para llevar a cabo la obtención de una preparación, de manera especial con propiedades antioxidantes.

Las preparaciones según la invención pueden ser obtenidas con ayuda de técnicas que son conocidas perfectamente por el técnico en la materia.

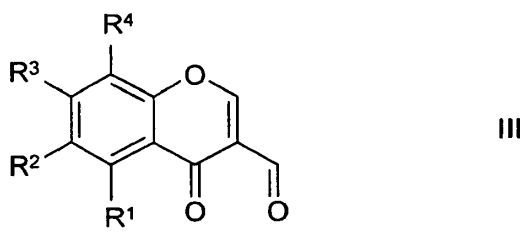
55       La formación de la mezcla puede tener como consecuencia una disolución, una emulsión o una dispersión del compuesto de conformidad con la fórmula I en el excipiente.

El objeto de la invención consiste, así mismo, en un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I, significando R<sup>6</sup>, de manera independiente entre sí, alquilo con 1 hasta 18 átomos de carbono, de

manera preferente alquilo con 1 hasta 5 átomos de carbono, de manera especialmente preferente metilo, y  $R^5 = OH$ , **caracterizado porque** se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



- 5 en la que  $R^1$  hasta  $R^4$  pueden tener uno de los significados que han sido indicados más arriba, con un reactivo elegido entre el  $POCl_3$ , el fosgeno o el anhídrido del ácido trifluorsulfónico y con una arilalquilformamida, una diarilformamida y una dialquilformamida para dar un producto intermedio de la fórmula III



teniendo  $R^1$  hasta  $R^4$  uno de los significados que han sido indicados más arriba, y este producto intermedio se hace reaccionar, a continuación, con

- 10 un éster de dialquilo del ácido fosforoso.

Los grupos alquilo del éster de dialquilo del ácido fosforoso forman  $R^6$ .

La reacción para dar los productos intermedios de la fórmula III, como ha sido descrita más arriba, se denomina también reacción de Vilsmeier.

- 15 Ejemplos de las arilalquilformamidas, de las diarilformamidas y de las dialquilformamidas son la N-fenil-N-metilformamida, la N,N-difenilformamida, la N,N-dimetilformamida, la N,N-diethylformamida, la N,N-dibutilformamida. En lugar de una formamida puede ser empleada, también, la N,N-formilpiperidina.

De manera preferente, la reacción de Vilsmeier tiene lugar en presencia de  $POCl_3$  y de dimetilformamida.

- 20 La reacción de Vilsmeier se lleva a cabo, de manera preferente, bajo condiciones de gas inerte. De manera ventajosas, el  $POCl_3$  u otro reactivo, elegido entre el grupo que ha sido indicado, se lleva a temperaturas  $<5^\circ C$ . La temperatura de la reacción, propiamente dicha, se encuentra situada entre  $-50$  y  $75^\circ C$ , de manera preferente se encuentra situada entre  $-20$  y  $30^\circ C$ . De manera especialmente preferente, la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente.

- 25 La reacción de los productos intermedios de la fórmula III con el éster de dialquilo del ácido fosforoso tiene lugar, de manera preferente, bajo condiciones de gas inerte y a temperaturas de la reacción comprendidas entre  $20$  y  $100^\circ C$ , de manera preferente comprendidas entre  $25$  y  $85^\circ C$ . A título de catalizador pueden emplearse, por ejemplo, un trialquilfosfito, CsF, KF, DBU (diaz-biciclo-undec-7-eno), sodio, metóxido de sodio, trietilamina o incluso NaOH, requiriéndose, sin embargo, otro catalizador de transferencia de fases, en el caso de la utilización de NaOH. De manera preferente se emplea un trialquilfosfito.

- 30 De manera preferente, los grupos alquilo del fosfito de trialquilo son idénticos a los grupos alquilo del éster de dialquilo del ácido fosforoso y significan  $R^6$  en los compuestos de la fórmula I con los correspondientes significados, que han sido indicados.

Los compuestos de la fórmula I, en los que cada  $R^6$  significa H, son obtenidos por medio de la hidrólisis del éster, por ejemplo por medio de la reacción con ácido clorhídrico.

- 35 E una etapa de reducción subsiguiente, por ejemplo por medio de una reducción con ácido yodhídrico en presencia de fósforo rojo, pueden ser obtenidos los compuestos de la fórmula I, en los que  $R^5$  significa H.

La reducción se lleva a cabo, por ejemplo, en ácido acético a temperaturas comprendidas entre  $10$  y  $150^\circ C$ , de manera preferente comprendidas entre  $20$  y  $125^\circ C$ , de manera especialmente preferente comprendidas entre  $100$  y  $120^\circ C$ .

La conversión en sales de los ácidos fosfónicos de la fórmula I se lleva a cabo, por ejemplo, por medio de la

adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo en un disolvente polar, por ejemplo en etanol, metanol o isopropanol.

Los compuestos indicados de la fórmula II, así como los otros reactivos en la síntesis pueden ser adquiridos en el comercio o pueden ser obtenidos por medio de síntesis, que el técnico en la materia conoce perfectamente por la literatura. La elección de las condiciones adecuadas para la reacción pertenece al nivel de conocimientos del técnico en síntesis químicas.

De la misma manera, se ha observado los compuestos de la fórmula I pueden tener un efecto estabilizante sobre las preparaciones. Por lo tanto, cuando son empleados en productos correspondientes, éstos permanecen estables incluso durante un tiempo prolongado y su aspecto no se modifica. De manera especial, se mantiene la actividad de los ingredientes, por ejemplo de las vitaminas, incluso con ocasión de un empleo de larga duración o bien con ocasión de un almacenamiento prolongado. Esto es especialmente preferente, entre otras cosas, en el caso de las composiciones destinadas a la protección de la piel contra el efecto de las irradiaciones UV, dado que estos productos cosméticos están sometidos a solicitudes especialmente elevadas por parte de la irradiación UV.

Los efectos positivos de los compuestos de la fórmula I generan su especial adecuación para el empleo en preparaciones cosméticas o farmacéuticas.

De la misma manera, deben ser evaluados como positivas las propiedades de los compuestos con la fórmula I para un empleo en artículos comestibles o como complementos alimenticios o como "functional food". Las otras explicaciones dadas con relación a los artículos comestibles, son válidas de manera correspondiente también para los complementos alimenticios y para la "functional food".

Los artículos comestibles, que pueden ser enriquecidos, de conformidad con la invención, con uno o con varios compuestos de la fórmula I, abarcan todos aquellos materiales, que sean adecuados para ser ingeridos por parte de los animales o para ser ingeridos por parte de los seres humanos, por ejemplo las vitaminas y sus provitaminas, las grasas, los minerales o los aminoácidos. (Los artículos comestibles pueden ser sólidos pero, de igual modo, también pueden presentarse en forma de líquidos, es decir en forma de una bebida). Otros objetos de la presente invención son las preparaciones correspondientes, que son artículos comestibles o complementos alimenticios y que contienen excipientes correspondientes.

Los artículos comestibles, que pueden ser enriquecidos con, de conformidad con la presente invención, con uno o con varios compuestos de la fórmula, son, por ejemplo también aquellos artículos comestibles, que proceden de una sola fuente natural, tales como, por ejemplo, el jugo no edulcorado, el néctar o el puré de una sola especie vegetal, tal como, por ejemplo, el jugo de manzana sin edulcorar (por ejemplo también una mezcla de diferentes variedades de jugo de manzana), el jugo de pomelo, el jugo de naranja, la compota de manzana, el néctar de albaricoque, el jugo de tomate, la salsa de tomate, el puré de tomate etc. Otros ejemplos de artículos comestibles son el grano o los cereales de una sola especie vegetal y los materiales que son obtenidos a partir de tales especies vegetales tales como, por ejemplo, jarabe de cereales, harina de centeno, harina de trigo o salvado de avena. Así mismo, son adecuadas las mezclas de tales artículos comestibles para ser enriquecidas, de conformidad con la invención, con uno o con varios compuestos de la fórmula I, por ejemplo los preparados multivitamínicos, las mezclas de productos minerales o jugo azucarado. A título de otros ejemplos de artículos comestibles pueden ser citadas las preparaciones de artículos comestibles, por ejemplo los cereales preparados, los artículos de pastelería, las bebidas mixtas, los artículos comestibles especialmente preparados para niños, tales como el yogurt, los artículos comestibles para dieta, los artículos comestibles bajos en calorías o los piensos para animales.

Así pues, los artículos comestibles, que pueden ser enriquecidos, de conformidad con la presente invención, con uno o con varios compuestos de la fórmula I, comprenden todas las combinaciones degustables de hidratos de carbono, de lípidos, de proteínas, de elementos inorgánicos, de elementos en trazas, de vitaminas, de agua o de metabolitos activos de plantas y de animales.

Los artículos comestibles, que pueden ser enriquecidos, de conformidad con la presente invención, con uno o con varios compuestos de la fórmula I, son empleados, de manera preferente, por vía oral, por ejemplo en forma de comidas, de píldoras, de tabletas, de cápsulas, de polvo, de jarabe, de soluciones o de suspensiones.

Los artículos comestibles enriquecidos, de conformidad con la invención, con uno o con varios compuestos de la fórmula I, pueden ser preparados con ayuda de las técnicas que son perfectamente conocidas por parte del técnico en la materia.

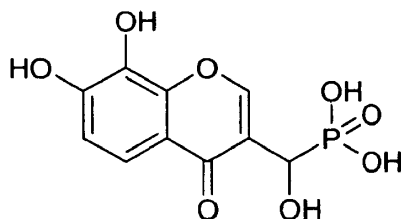
Los compuestos de la fórmula I también son adecuados, debido a su efecto como agente antioxidante o bien como captador de radicales, como ingredientes para medicamentos. En este caso, estos compuestos actúan de forma que favorecen, o que substituyen, a los mecanismos naturales, que captan radicales en el cuerpo. Los compuestos de la fórmula I pueden ser comparados en cuanto a su efecto en parte con los captadores de radicales tal como la vitamina C. Los compuestos de la fórmula I pueden ser empleados, por ejemplo, para el tratamiento profiláctico de las inflamaciones y de las alergias de la piel así como, en determinados casos, para la protección contra determinados tipos de cáncer. De manera especial, los compuestos de la fórmula I son adecuados para llevar a cabo la obtención de un medicamento destinado al tratamiento de las inflamaciones, de las alergias y de las irritaciones, de manera especial de la piel. Por otra parte, pueden ser preparados medicamentos con un efecto de

5 tónico venoso, como agente para aumentar la resistencia de los capilares de la sangre, como sustancia inhibidora de la cuperosis, como sustancia inhibidora de los eritemas químicos, físicos o actínicos, como agente para llevar a cabo el tratamiento de la piel sensible, como agente de descongestión, como agente de drenaje, como agente de adelgazamiento, como agente antiarrugas, como estimuladores de la síntesis de los componentes de la matriz extracelular, como agente reforzador para llevar a cabo la mejora de la elasticidad de la piel y como agente antienvjecimiento. Así mismo, los compuestos preferentes de la fórmula I presentan, en este contexto, efectos antialérgicos y antiinflamatorios y antiirritante. Por lo tanto, estos compuestos son adecuados para llevar a cabo la obtención de medicamentos destinados al tratamiento de las inflamaciones o de las reacciones alérgicas.

10 La invención se explica a continuación con mayor detalle por medio de ejemplos. La invención puede ser puesta en práctica en todo el ámbito reivindicado y no está limitada a los ejemplos aquí citados.

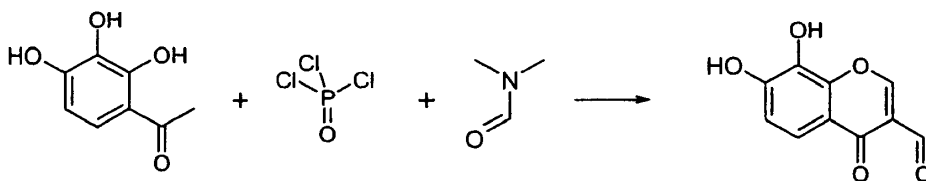
### Ejemplos

#### Ejemplo 1: Obtención del ácido [(7,8-dihidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-hidroximetil]-fosfónico



Realización:

#### Primera Etapa:



Se disuelven 10 g (59,5 mmol) de la 2,3,4-trihidroxiacetofenona en 120 mL de N,N-dimetilformamida, se disponen inicialmente a -50°C (hielo seco / etanol) y, a continuación se añaden lentamente, gota a gota, 21,8 ml (237,9 mmol) de cloruro de fosforilo aproximadamente en el transcurso de 30 min.

20 A continuación se agita la solución clara durante 30 min. a -20°C, se retira el baño de refrigeración y se continua agitando durante la noche a la temperatura ambiente.

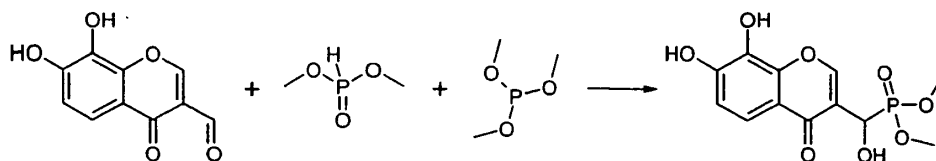
Se vierte toda la solución de la reacción sobre aproximadamente 200 ml de hielo / agua y la suspensión formada se separa por medio de una filtración por succión y se lava ulteriormente con agua. El producto sólido, obtenido, se seca durante la noche en el armario para el secado en vacío a 45°C y a 200 mbar.

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz) en DMSO  $\delta$  (ppm): 7,0 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 10,6 (bs, OH).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz) en DMSO  $\delta$  (ppm): 114,8, 115,5, 117,7, 119, 133,6, 146,3, 151,3, 162,3, 174,5, 188,6.

ESI-MS (m/z): 206.

#### Segunda Etapa:



30 Se suspenden 4,3 g (20,858 mmol) de 7,8-dihidroxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbaldehidon a la RT (RT = temperatura ambiente) bajo argón en 19 mL del éster de dimetilo del ácido fosforoso y, a continuación, se aportan dos gotas de fosfito de trimetilo. La suspensión se agita a continuación durante 1,5 h a 85°C y se sigue agitando durante la noche a la RT.

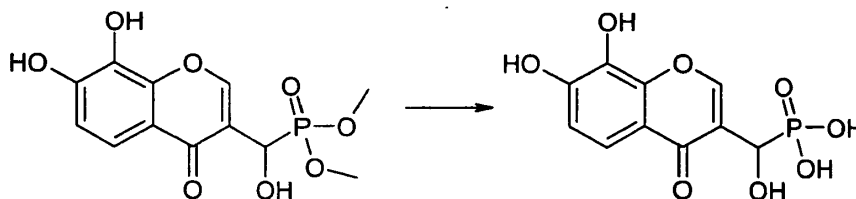
Para llevar a cabo la elaboración se vierte la solución de la reacción sobre 200 mL de diclorometano y se agita durante 1 h a la RT. El éster del ácido fosfónico precipita en forma de producto sólido.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz) en DMSO  $\delta$  (ppm): 3,6 (d, 3H), 3,7 (d, 3H), 5,25 (bd, 1H), 6,2 (bs, OH), 6,95 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 9,45 (bs, OH), 10,53 (bs, OH).

5  $^{13}\text{C}$  RMN (63 MHz) en DMSO  $\delta$  (ppm): 53(d), 53,4(d), 54,8, 58,1, 60,8, 114,4, 115,4, 116,5, 120,6, 133,0, 146,6, 150,3, 155,2, 174,1.

$^{31}\text{P}$  RMN (100 MHz) en DMSO  $\delta$  (ppm): 25,3.

### Tercera Etapa:



10 Se suspenden 5,2 g (16,44 mmol) del éster de dimetilo del ácido [(7,8-dihidroxi-4-oxo-4*H*-1-benzopirán-3-il)-hidroximetil]-fosfónico en 40 mL de ácido clorhídrico 2N y se calientan hasta el punto de ebullición. Tras la hidrólisis total se enfría la solución de la reacción hasta la RT, con lo que el ácido fosfónico precipita en forma de producto sólido. Tras separación por filtración se lava con un poco de agua y se seca.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz) en DMSO  $\delta$  (ppm): 5,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 9,4 (bs, OH), 10,25 (bs, OH).

15  $^{13}\text{C}$  RMN (63 MHz) en DMSO  $\delta$  (ppm): 59,1, 61,8, 114,2, 115,4, 116,8, 121,9, 132,9, 146,5, 150,0, 154,7.

$^{31}\text{P}$  RMN (100 MHz) en DMSO  $\delta$  (ppm): 18,8.

ESI-MS (m/z): 288.

### Ejemplo 2:

De manera análoga a la del ejemplo 1

20 a) se hace reaccionar la 2,4-dihidroxi-3-metil-acetofenona en dimetilformamida con cloruro de fosforilo y, a continuación, con éster de dimetilo del ácido fosforoso. Se obtiene el éster de dimetilo del ácido [(7-hidroxi-8-metil-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz) en DMSO  $\delta$  (ppm): 2,25 (s, 3H), 3,66 (d, 3H), 3,74 (d, 3H), 5,27 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,3 (d, 1H).

25 Tras la éster hidrólisis se obtiene el ácido [(7-hidroxi-8-metil-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz) en DMSO  $\delta$  (ppm): 2,21 (s, 3H), 5,0 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,23 (d, 1H).

b) se hace reaccionar la 2,4-dihidroxi-acetofenona en dimetilformamida con cloruro de fosforilo y, a continuación, con éster de dimetilo del ácido fosforoso. Se obtiene el éster de dimetilo del ácido [(7-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico.

30  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz) en DMSO  $\delta$  (ppm): 3,63 (d, 3H), 3,72 (d, 3H), 5,24 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

Tras la éster hidrólisis se obtiene el ácido [(7-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz) en DMSO  $\delta$  (ppm): 5,18 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

35 c) se hace reaccionar la 2,4-dihidroxi-acetofenona en dimetilformamida con cloruro de fosforilo y, a continuación, con éster de dietilo del ácido fosforoso. Se obtiene el éster de dietilo del ácido [(7-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico.

d) se hace reaccionar la 2,5-dihidroxi-acetofenona en dimetilformamida con cloruro de fosforilo y, a continuación, con éster de dimetilo del ácido fosforoso. Se obtiene el éster de dimetilo del ácido [(6-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico.

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz) en DMSO  $\delta$  (ppm): 3,62 (d, 3H), 3,71 (d, 3H), 5,75 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

Tras la éster hidrólisis se obtiene el ácido [(6-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) en DMSO δ (ppm): 5,2 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,24 (d, 1H).

- e) se hace reaccionar la 2-hidroxi-5-metoxiacetofenona en dimetilformamida con cloruro de fosforilo y, a continuación, con éster de dimetilo del ácido fosforoso. Se obtiene el éster de dimetilo del ácido [(6-metoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico.

5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz) en DMSO δ (ppm): 3,62 (d, 3H), 3,71 (d, 3H), 3,83 (s,3H), 5,28 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H).

Tras la éster hidrólisis se obtiene [(6-metoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) en DMSO δ (ppm): 3,84 (s,3H), 5,1 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,26 (d, 1H).

- 10 f) se hace reaccionar la 2,5-dihidroxi-acetofenona en dimetilformamida con cloruro de fosforilo y, a continuación, con éster de dibutilo del ácido fosforoso. Se obtiene el éster de dibutilo del ácido [(6-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico.

- 15 g) se hace reaccionar la 2,3,4-trihidroxi-acetofenona en dimetilformamida con cloruro de fosforilo y, a continuación, con éster de didodecilo del ácido fosforoso. Se obtiene el éster de didodecilo del ácido [(7,8-dihidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico.

Tras la éster hidrólisis se obtiene el ácido [(7,8-dihidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico.

- h) se hace reaccionar la 2,3,4-trihidroxi-acetofenona en dimetilformamida con cloruro de fosforilo y, a continuación, con éster de dioctadecilo del ácido fosforoso. Se obtiene el éster de dioctadecilo del ácido [(7,8-dihidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico.

### 20 **Ejemplo 3:**

Se disuelve en etanol el ácido [(6-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico, preparado de conformidad con el ejemplo 2d) y, a continuación, se aporta una solución de KOH 1 M hasta que precipite un producto sólido. Se obtiene la sal de potasio del ácido [(6-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico.

### **Ejemplo 4: Obtención del ácido [(6-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-metil]-fosfónico**

- 25 Se aportan a ácido acético (100 mL) el ácido [(6-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico (10 mmol), preparado de conformidad con el ejemplo 2d), ácido yodhídrico (57 %) (38 mmol) y fósforo rojo (20 mmol). Esta mezcla se calienta a 110-115°C hasta reacción completa. A continuación se filtra la mezcla caliente de la reacción y el residuo se lava dos veces con 10 ml de ácido acético caliente. El filtrado se decolora por medio del aporte de solución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. A temperaturas de 6 hasta 10°C precipita un producto sólido. Tras filtración se lava el producto sólido con un poco de agua fría y se seca. Se obtiene el ácido [(6-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-metil]-fosfónico.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz) en DMSO δ (ppm): 2,9 (d, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 8,2 (d, 1H).

<sup>31</sup>P RMN (100 MHz) en DMSO δ (ppm): 16,8.

MS (m/z): 222 (M<sup>+</sup>).

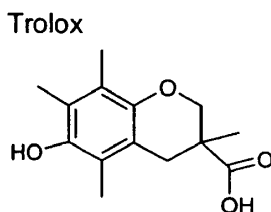
### 35 **Ejemplo 5: Propiedades antioxidantes para el ácido [(7,8-dihidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico, preparado según el ejemplo 1.**

- 40 a) La base para llevar a cabo la determinación de la actividad antioxidante es el ensayo denominado DPPH como ha sido descrito por los autores Bünger et. al. [Buenger, J., Ackermann, H., Jentzsch, A., Mehling, A., Pfizner, I., Reiffen, K.-A., Schroeder, K.-R., and Wollenweber U., An interlaboratory comparison of methods used to assess antioxidant potentials, Int. J. Cosm. Sci., 28 (2006) 1-12]. La actividad antioxidante del ácido [(7,8-dihidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)hidroximetil]-fosfónico se determina en el ensayo DPPH. El valor EC<sub>50</sub> es de 0,24 μmol/L y representa, en este caso, de manera excelente las propiedades captadoras de radicales.

- 45 b) La base para llevar a cabo la determinación de la actividad antioxidante es, también, el ensayo denominado TEAC Assay (Trolox Equivalent Antioxidant Activity Assay) como ha sido descrito por los autores Buenger et al. [Buenger, J., Ackermann, H., Jentzsch, A., Mehling, A., Pfizner, I., Reiffen, K.-A., Schroeder, K.-R. y Wollenweber U., An interlaboratory comparison of methods used to assess antioxidant potentials, Int. J. Cosm. Sci., 28 (2006), 1-12].

- 50 El ABTS [ácido 2,2'-azinobis-(3-etil-benzotiazolin-6-sulfónico)] reacciona con peroxodisulfato de potasio, generándose un radical catión estable, que absorbe a 734 nm. El antioxidante medido reduce al radical catión y provoca, de este modo, un debilitamiento de la capacidad de absorción a 734 nm. La medición de la absorción se lleva a cabo durante un periodo de tiempo fijo de 6 minutos. El potencial antioxidante de la sustancia medida se indica como actividad en comparación con el Trolox. La sustancia medida puede

presentarse disuelta en agua o en etanol durante la medición.



El valor medido es de 0,93 en comparación con el valor de 1,0 del Trolox, es decir que el compuesto de conformidad con la invención muestra un elevado potencial antioxidante.

## 5 **Ejemplo 6: Preparaciones**

A continuación se indican recetas, tomadas como ejemplo, para preparaciones cosméticas, que contienen los compuestos de conformidad con los ejemplos 1 o 2. Por lo demás se han indicado las denominaciones INCI de los compuestos usuales en el comercio.

10 En este caso, UV-Pearl , OMC significa la preparación con la denominación INCI: Water (en la EU: Aqua), Etilhexyl metoxicinnamate, Silica, PVP, Chlorphenesin, BHT; esta preparación puede ser adquirida en el comercio bajo la denominación Eusolex®UV Pearl™OMC de la firma Merck KGaA, Darmstadt.

Los otros UV-Pearl, que están indicados en la tabla están compuestos respectivamente de forma análoga, habiéndose intercambiado el OMC por el filtro para la irradiación UV indicado.

**Tabla 1** Emulsiones agua-en-aceite (W/O) (cantidades en % en peso)

	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10
Titanium dioxide		2	5							3
Ácido [(7,8-dihidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-hidroximetil]-fosfónico	5	3	2	1	2				1	1
Ácido [(6-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-hidroximetil]-fosfónico						1	2	1		
Zinc oxide								5	2	
UV-Pearl , OMC	30	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Polyglyceryl-3-Dimerate	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Cera Alba	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Hydrogenated Castor Oil	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Paraffinium Liquidum	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Caprylic/Capric Triglyceride	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Hexyl Laurate	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
PVP/Eicosene Copolymer	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Propylene Glycol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Magnesium Sulfate	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6

ES 2 357 177 T3

	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10
Tocopherol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Cyclomethicone	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Water	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

	1-11	1-12	1-13	1-14	1-15	1-16	1-17	1-18
Titanium dioxide	3		2		3		2	5
Benzylidene malonate polysiloxane		1	0,5					
Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol	1	1	0,5					
Ácido [(7,8-dihidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-hidroximetil]-fosfónico	5	3	2	5	1	3	7	2
Polyglyceryl-3-Dimerate	3	3	3	3				
Cera Alba	0,3	0,3	0,3	0,3	2	2	2	2
Hydrogenated Castor Oil	0,2	0,2	0,2	0,2				
Paraffinium Liquidum	7	7	7	7				
Caprylic/Capric Triglyceride	7	7	7	7				
Hexyl Laurate	4	4	4	4				
PVP/Eicosene Copolymer	2	2	2	2				
Propylene Glycol	4	4	4	4				
Magnesium Sulfate	0,6	0,6	0,6	0,6				
Tocopherol	0,5	0,5	0,5	0,5				
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1
Cyclomethicone	0,5	0,5	0,5	0,5				
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15



	1-11	1-12	1-13	1-14	1-15	1-16	1-17	1-18
Dicocoyl Pentyerythrityl Citrate (and) Sorbitan Sesquioleate (and) Cera Alba (and) Aluminium Stearate					6	6	6	6
PEG-7 Hydrogenated Castor Oil					1	1	1	1
Zinc Stearate					2	2	2	2
Oleyl Erucate					6	6	6	6
Decyl Oleate					6	6	6	6
Dimethicone					5	5	5	5
Tromethamine					1	1	1	1
Glycerin					5	5	5	5
Allantoin					0,2	0,2	0,2	0,2
Water	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

**Tabla 2:** Emulsiones aceite-en-agua (O/W), cantidades en % en peso

	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8	2-9	2-10
Titanium dioxide		2	5							3
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol						1	2	1		
Éster de dimetilo del ácido [(7,8-dihidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-hidroximetil]-fosfónico	1	3		3	2	5		5	3	1
Ácido [(7,8-dihidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-hidroximetil]-fosfónico	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Ácido [(6-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-hidroximetil]-fosfónico	1	5	4		6		7		2	1
4-Methylbenzyliden Camphor	2		3		4		3		2	
BMDBM	1	3		3	3		3	3	3	
Stearyl Alcohol (and) Steareth-7 (and) Steareth-10	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Glyceryl Stearate (and) Ceteth-20	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Glyceryl Stearate	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Microwax	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

ES 2 357 177 T3

	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8	2-9	2-10
Cetearyl Octanoate	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5
Caprylic/Capric Triglyceride	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Oleyl Oleate	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Propylene Glycol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Glyceryl Stearate SE										
Stearic Acid										
Persea Gratissima										
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Tromethamine			1,8							
Glycerin										
Water	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

	2-11	2-12	2-13	2-14	2-15	2-16	2-17	2-18
Titanium dioxide	3		2				2	5
Benzylidene malonate polysiloxane		1	0,5					
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol	1	1	0,5					
Éster de dimetilo del ácido [(7,8-dihidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-hidroximetil]-fosfónico	5	5	5	5	5	5	5	5
Zinc oxide			2					
UV-Pearl, OMC	15	15	15	30	30	30	15	15
4-Methylbenzyliden Camphor				3				
BMDBM				1				
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid					4			
Stearyl Alcohol (and) Steareth-7 (and) Steareth-10	3	3	3	3				
Glyceryl Stearate (and) Ceteth-20	3	3	3	3				
Glyceryl Stearate	3	3	3	3				

	2-11	2-12	2-13	2-14	2-15	2-16	2-17	2-18
Microwax	1	1	1	1				
Cetearyl Octanoate	11,5	11,5	11,5	11,5				
Caprylic/Capric Triglyceride	6	6	6	6	14	14	14	14
Oleyl Oleate	6	6	6	6				
Propylene Glycol	4	4	4	4				
Glyceryl Stearate SE					6	6	6	6
Stearic Acid					2	2	2	2
Persea Gratiissima					8	8	8	8
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Tromethamine					1,8			
Glycerin					3	3	3	3
Water	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

**Tabla 3:** Geles, cantidades en % en peso

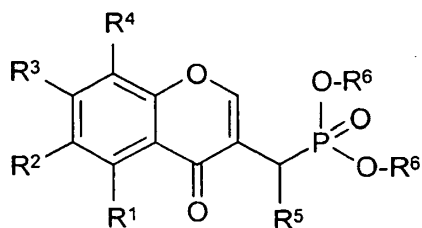
	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9	3-10
a = aqueous gel										
Titanium dioxide		2	5							3
Ácido [(6-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-hidroximetil]-fosfónico				1	2				1	1
Ácido [(6-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-hidroximetil]-fosfónico, sal de potasio	1	3		2		5		5	2	
Ácido [(7,8-dihidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-hidroximetil]-fosfónico	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

ES 2 357 177 T3

	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9	3-10
Ácido [(7,8-dihidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-hidroximetil]-fosfónico, sal de potasio	1	5	4		6		7		2	1
Benzylidene malonate polysiloxane			1	1	2				1	1
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol		1				1	2	1		
Zinc oxide				2				5	2	
UV-Pearl Ethylhexyl Mehtoxycinnamat	30	15	15	15	15	15	15	15	15	15
4-Methylbenzyliden Camphor					2					
Butylmethoxydibenzoylmethane		1								
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid			4							
Prunus Dulcis	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Caprylic/Capric Triglyceride	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Octyldodecanol	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Decyl Oleate	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
PEG-8 (and) Tocopherol (and) Ascorbyl Palmitate (and) Ascorbic Acid (and) Citric Acid	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Sorbitol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Polyacrylamide (and) C13-14 Isoparaffin (and) Laureth-7	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Tromethamine			1,8							
Water	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

## REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de la fórmula I

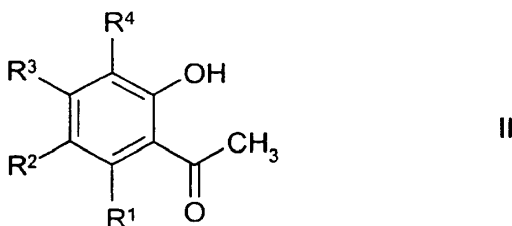


en la que

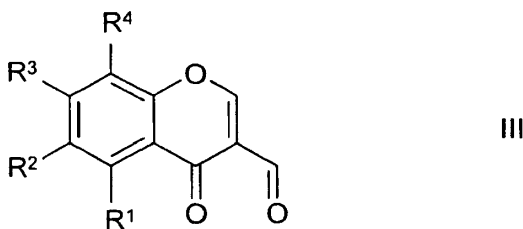
- 5  $R^1$  hasta  $R^3$  significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, hidroxilo o alcoxi con 1 hasta 8 átomos de carbono,
- $R^4$  significa alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, H, hidroxilo o alcoxi con 1 hasta 8 átomos de carbono,
- $R^5$  significa H o hidroxilo y
- $R^6$  significa H o alquilo con 1 hasta 18 átomos de carbono
- 10 o sus sales, sin que, sin embargo, todos los restos  $R^1$  hasta  $R^4$  en conjunto puedan ser iguales a H.

2.- Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados porque** el sustituyente  $R^5$  significa hidroxilo.

3.- Procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, significando  $R^6$ , de manera independiente entre sí, alquilo con 1 hasta 18 átomos de carbono y  $R^5 = OH$ , **caracterizado porque** se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



- 15 en la que  $R^1$  hasta  $R^4$  pueden tener uno de los significados que han sido indicados más arriba, con un reactivo elegido entre el  $POCl_3$ , el fosgeno o el anhídrido del ácido trifluorsulfónico y con una arilalquilformamida, una diarilformamida o una dialquilformamida para dar un producto intermedio de la fórmula III



- 20 teniendo  $R^1$  hasta  $R^4$  uno de los significados según la reivindicación 1, y este producto intermedio se hace reaccionar, a continuación, con un éster de dialquilo del ácido fosforoso.

- 25 4.- Procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^6$  significa H, **caracterizado porque** a continuación del procedimiento según la reivindicación 3, se lleva a cabo una hidrólisis de éster y, en caso dado, los compuestos obtenidos se transforman en sus sales.

5.- Procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^5$  significa H, **caracterizado porque** a continuación del procedimiento según la reivindicación 4, se lleva a cabo una reducción.

6.- Preparación que contiene, al menos, un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2.

7.- Preparación según la reivindicación 6, **caracterizado porque** las preparaciones contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I en una cantidad comprendida entre un 0,01 % en peso y un 20 % en peso, de manera preferente en una cantidad comprendida entre un 0,1 % en peso y un 10 % en peso.

5 8.- Preparación según la reivindicación 6 o 7, **caracterizado porque** contiene uno o varios antioxidantes y/o vitaminas adicionales.

9.- Preparación según una o varias de las reivindicaciones 6 a 8, conteniendo la preparación uno o varios filtros para la irradiación UV.

10 10.- Preparación según una o varias de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizado porque** la preparación es un artículo alimenticio o un complemento alimenticio y contiene un excipiente adecuado para los artículos alimenticios así como, en caso dado, otros complementos alimenticios.

11.- Preparación según una o varias de las reivindicaciones 6 a 9, **caracterizado porque** la preparación contiene un excipiente adecuado para aplicaciones farmacéuticas, dermatológicas o cosméticas.

15 12.- Procedimiento para la obtención de una preparación según una o varias de las reivindicaciones 6 a 11, **caracterizado porque** se mezcla al menos un compuesto de la fórmula I con un excipiente adecuado para aplicaciones farmacéuticas, cosméticas o dermatológicas o para artículos alimenticios.

13.- Empleo de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2 para la obtención de una preparación con propiedades antioxidantes.

20 14.- Empleo de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2 para la obtención de preparaciones, que ejercen un efecto protector contra el estrés por oxidación sobre las células corporales y/o que contrarrestan un envejecimiento de la piel o bien que pueden contribuir a la disminución de las consecuencias del envejecimiento de la piel.