

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 382 567

_	
$\overline{}$,
401	
12)	TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA
:-/	

T3

- 96 Número de solicitud europea: 08739700 .6
- 96 Fecha de presentación: 02.04.2008
- Número de publicación de la solicitud: 2192106
 Fecha de publicación de la solicitud: 02.06.2010
- 54 Título: Absorbente de ultravioleta
- 30 Prioridad: 27.09.2007 WO PCT/JP2007/068836

73 Titular/es: Lead Chemical Co., Ltd. 77-3, Himata Toyama-shi

Toyama 930-0912, JP

45) Fecha de publicación de la mención BOPI: 11.06.2012

(72) Inventor/es:

MORI, Masao y SAITO, Haruo

Fecha de la publicación del folleto de la patente: 11.06.2012

74 Agente/Representante:

Fúster Olaquibel, Gustavo Nicolás

ES 2 382 567 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

Absorbente de ultravioleta

5

10

35

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un absorbente de ultravioleta para inhibir los rayos ultravioleta.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

La luz del sol se divide en los rayos ultravioleta, los rayos visibles y los rayos infrarrojos según la longitud de onda. Entre ellos, los rayos ultravioleta tienen aspectos beneficiosos tales como la generación de vitamina D en el organismo humano, y por consiguiente durante mucho tiempo se ha recomendado tomar el sol. Sin embargo, acompañado por la destrucción de la capa de ozono en la estratosfera, ha aumentado la cantidad de rayos ultravioleta que alcanzan la superficie terrestre y ha llegado a percibirse como un problema el daño en la salud provocado por los rayos ultravioleta. Como daño en la salud, existen daños en la salud agudos tales como quemaduras solares y daños en la salud crónicos tales como un aumento del riesgo de enfermedades, por ejemplo un cáncer de piel como resultado de la acumulación del daño a lo largo de un periodo prolongado. Por tanto, se considera necesaria una contramedida que bloquee eficazmente los rayos ultravioleta periudiciales para el organismo humano.

- Los rayos ultravioleta se dividen en tres tipos, concretamente, los UVA que tienen una longitud de onda larga (de 320 a 400 nm), los UVB que tienen una longitud de onda media (de 280 a 320 nm) y los UVC que tienen una longitud de onda corta (de 200 a 280 nm). Sin embargo, los UVC y una parte de los UVB (de 290 nm o menos en longitud de onda) se absorben en la capa de ozono, y por tanto apenas alcanzan la superficie terrestre. La proporción de los rayos ultravioleta en la luz solar que alcanza la superficie terrestre es de aproximadamente el 6%, y de estos rayos ultravioleta, los UVA representan aproximadamente del 90 al 95% y los UVB el resto. Los UVA penetran profundamente en la dermis y se consideran una causa de las arrugas y la piel flácida. Además, los UVA mutan la melanina en la epidermis, dando como resultado una piel oscurecida (bronceado). Por otro lado, los UVB provocan inflamación en la piel (quemadura solar) en un corto periodo y pigmentación tras unos cuantos días.
- Con el fin de evitar daños en la salud provocados por la exposición a los rayos ultravioleta, existen cosméticos usados generalmente (por ejemplo, cremas protectoras solares) en los que se combina un componente para evitar los rayos ultravioleta. Como componente que evita los rayos ultravioleta combinado en este tipo de cosméticos, existen absorbentes de ultravioleta orgánicos que absorben los rayos ultravioleta y agentes de dispersión ultravioleta inorgánicos que reducen la cantidad de rayos ultravioleta que alcanzan la piel reflejándolos y dispersándolos. En muchos casos, estos cosméticos están constituidos por una combinación de múltiples absorbentes de ultravioleta y agentes de dispersión ultravioleta, haciendo uso de sus características.

Los absorbentes de ultravioleta tienen sus propias longitudes de onda de absorbancia definidas por la estructura química de las sustancias y, como absorbentes de UVB, se usa ampliamente ácido p-metoxicinámico-2-etilhexilo (véase el documento de patente 1). Por otro lado, sólo existen unos cuantos cosméticos de protección frente al ultravioleta disponibles comercialmente en la actualidad que contienen un absorbente de ultravioleta orgánico con altas capacidades de absorción en el rango de longitud de onda de UVA. Además, 4-terc-butil-4-metoxibenzoilmetano (véase el documento de patente 2) usado en la actualidad como absorbente de UVA tiene capacidad de absorción de UVA, sin embargo, tiene poca solubilidad en los disolventes usados para cosméticos generales, lo que resulta ser una gran limitación para la preparación de cosméticos inocuos para el organismo humano.

Además, como una invención relacionada con un compuesto de éster del ácido p-alcoxicinámico, en el documento de patente 3, se da a conocer un material de registro termosensible caracterizado porque su capa de revelado de color termosensible contiene al menos un tipo de los compuestos de éster del ácido cinámico de la siguiente fórmula general:

(en la que R₁ es un grupo alquilo, un grupo aralquilo, un grupo alcoxilo, un grupo ciclohexilo o un átomo de halógeno; y R₂ es un grupo alquilo, un grupo aralquilo, un grupo alcoxilo, un grupo acilo, un grupo ciclohexilo, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno), y se describe un éster p-etilfenílico del ácido p-metoxicinámico como un ejemplo específico de los compuestos de éster del ácido cinámico. Sin embargo, en el documento de patente 3, no se indica que el compuesto de éster del ácido cinámico descrito se usa como absorbente de ultravioleta.

Además, el documento de patente 4 da a conocer un absorbente de ultravioleta caracterizado por contener un compuesto insaturado de difenilo, y como compuesto insaturado de difenilo, se muestra a modo de ejemplo el compuesto (reivindicación 3) de la siguiente fórmula general:

$$R_1$$
 $A \mid A_1$
 R_2
 $A \mid A_2$
 $A \mid A_3$
 $A \mid A_4$

5 (en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son H o un grupo alcoxilo). Un aspecto importante que ha de indicarse en este caso es que el compuesto insaturado de difenilo de la fórmula general es un compuesto en el que uno de los dos grupos fenilo (A) tiene un Ac (grupo acetilo).

El documento de patente 5 da a conocer ésteres del ácido cinámico tales como cinamato de 2-(4-metoxibenzoil)-fenil-4-metoxilo que se usan como absorbentes de UV. Además, la base de datos CHEMCATS contiene entradas de "éster 3-(4-butoxifenílico), 2-metilfenílico del ácido 2-propenoico" y "éster 3-(4-propoxifenílico), 2-metilfenílico del ácido 2-propenoico".

[Documento de patente 1]

Publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-2001-49233

[Documento de patente 2]

15 Publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-2004-51567

[Documento de patente 3]

Publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-3-297685

[Documento de patente 4]

Publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-7-26247

20 [Documento de patente 5]

Publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-2004-175778

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

[Problemas que van a resolverse mediante la invención]

- Sin embargo, el absorbente de ultravioleta de uso general anterior (ácido p-metoxicinámico-2-etilhexilo) en la técnica relacionada no tiene una capacidad de absorción suficiente en el rango de UVA. Además, los cosméticos de protección solar que contienen el absorbente de ultravioleta de uso general tienen una capacidad de absorción de ultravioleta que no aumenta significativamente a lo largo del transcurso del tiempo de irradiación con ultravioleta. Por tanto, tales cosméticos de protección solar no cumplen satisfactoriamente el requisito de los usuarios de una capacidad de absorción de ultravioleta sostenida, porque es necesario volver a aplicar los cosméticos sobre la piel con quemaduras solares frecuentemente a intervalos de tiempo regulares. Además, se ha confirmado que el absorbente de ultravioleta 4-terc-butil-4-metoxi-benzoilmetano, que absorbe UVA, tiene una capacidad de absorción de ultravioleta que disminuye a lo largo del transcurso del tiempo de irradiación con ultravioleta. Debido a este hecho confirmado y su escasa solubilidad tal como se mencionó anteriormente, 4-terc-butil-4-metoxibenzoilmetano no es necesariamente adecuado para aplicaciones prácticas tales como cosméticos.
- Con el fin de solucionar los problemas descritos anteriormente, es un objeto de la presente invención proporcionar un absorbente de ultravioleta novedoso con una alta capacidad de absorción de ondas de ultravioleta A que contiene, como principio activo, un compuesto que absorbe ultravioleta que tiene: una fuerte capacidad de absorción en el rango de UVA; una capacidad de absorción de ultravioleta que no disminuye a lo largo del transcurso del tiempo de irradiación

con ultravioleta; y una excelente solubilidad. Además, es otro objeto de la presente invención proporcionar un método de uso de un absorbente de ultravioleta que puede usarse en una aplicación que requiere un efecto de absorción de los rayos ultravioleta A sostenido, y proporcionar una composición cosmética, una composición de recubrimiento y una composición de polímero orgánico que contiene el absorbente de ultravioleta. Además, todavía es otro objeto de la presente invención proporcionar un compuesto que absorbe ultravioleta que es un principio activo del absorbente de ultravioleta.

[Medios para solucionar los problemas]

5

10

20

La presente invención se refiere a: según un primer aspecto, un absorbente de ultravioleta que incluye, como principio activo, un compuesto de fórmula general I:

(en la que -OA es un grupo metoxilo o etoxilo) que presenta una capacidad de absorción de ondas de ultravioleta A que aumenta a lo largo del tiempo y que tiene una capacidad de absorción de ondas de ultravioleta B;

según un segundo aspecto, el absorbente de ultravioleta según el primer aspecto en el que el -OA es un grupo metoxilo;

según un tercer aspecto, el absorbente de ultravioleta según el primer aspecto en el que el -OA es un grupo etoxilo;

según un cuarto aspecto, un método de uso de un absorbente de ultravioleta, caracterizado porque el absorbente de ultravioleta según uno cualquiera de los aspectos primero a tercero se aplica a un material cuyo uso requiere un efecto de absorción de ultravioleta A sostenido;

según un quinto aspecto, el método de uso según el cuarto aspecto en el que el material es una composición cosmética:

según un sexto aspecto, el método de uso según el cuarto aspecto en el que el material es una composición de recubrimiento:

según un séptimo aspecto, el método de uso según el cuarto aspecto en el que el material es un polímero orgánico susceptible de degradación por ultravioleta;

según un octavo aspecto, una composición cosmética, caracterizada por contener el absorbente de ultravioleta tal como se describe en uno cualquiera de los aspectos primero a tercero;

según un noveno aspecto, una composición de recubrimiento, caracterizada porque incluye el absorbente de ultravioleta tal como se describe en uno cualquiera de los aspectos primero a tercero;

y según un décimo aspecto, una composición de polímero orgánico composición, caracterizada porque incluye el absorbente de ultravioleta tal como se describe en uno cualquiera de los aspectos primero a tercero.

[Efectos de la invención]

30 Por consiguiente, la presente invención puede proporcionar un absorbente de ultravioleta que: tiene una fuerte capacidad de absorción en el rango de UVA y una capacidad de absorción en el rango de UVB teniendo un efecto inhibidor de ultravioleta en un amplio intervalo de longitudes de onda; tiene características no encontradas en la técnica relacionada de que la capacidad de absorción de ultravioleta aumenta a lo largo del transcurso del tiempo de irradiación con ultravioleta tanto en el rango de UVA como el de UVB; y tiene una excelente solubilidad. Además, el uso del 35 absorbente de ultravioleta según la presente invención puede proporcionar una inhibición de ultravioleta extremadamente eficaz en diversos campos de aplicación. Tales campos de aplicación incluyen cosméticos y diversas preparaciones tales como productos de parafarmacia que se aplican directamente a la piel humana para bloquear los rayos ultravioleta y de los que se requiere un efecto de absorción de ultravioleta A sostenido; y materiales que necesitan absorber o bloquear los rayos ultravioleta, por ejemplo, telas tejidas, telas no tejidas, productos de plástico tales como películas de plástico y láminas de plástico, productos de caucho y recubrimientos. En otras palabras, se desarrolla un 40 método para usar un absorbente de ultravioleta que presenta tales efectos y ventajas. Además, la presente invención puede proporcionar una composición que contiene un absorbente de ultravioleta extremadamente ventajoso y útil para productos para estas aplicaciones.

Por ejemplo, cuando el absorbente de ultravioleta de la presente invención se usa como componente en cosméticos de protección solar, su efecto inhibidor de ultravioleta se mantiene a lo largo de un periodo de tiempo prolongado a un alto nivel sin volver a aplicar frecuentemente los cosméticos como en el caso de la técnica relacionada, porque el absorbente de ultravioleta de la presente invención tiene una capacidad de absorción de ultravioleta que aumenta a lo 5 largo del transcurso del tiempo de irradiación con ultravioleta. El efecto inhibidor de ultravioleta de los absorbentes de ultravioleta en la técnica relacionada, por otro lado, disminuye o no se potencia a lo largo del transcurso del tiempo de irradiación con ultravioleta, y por tanto ha sido común volver a aplicar frecuentemente los cosméticos de protección solar que incluyen tales absorbentes de ultravioleta. Además, cuando el absorbente de ultravioleta de la presente invención se aplica a una composición de recubrimiento, los recubrimientos compuestos por la composición de recubrimiento 10 inhiben la absorción de rayos ultravioleta perjudiciales a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, y las películas de recubrimiento obtienen una seguridad y resistencia a la intemperie a largo plazo potenciadas. El motivo de esto es que el absorbente de ultravioleta tiene un efecto inhibidor de ultravioleta a lo largo de un amplio rango del espectro de longitudes de onda, y también tiene una característica que es que su capacidad de absorción de ultravioleta aumenta mediante la irradiación con rayos ultravioleta. El absorbente de ultravioleta también puede utilizarse eficazmente como 15 estabilizador para polímeros orgánicos añadiéndose en los polímeros orgánicos o aplicándose a la superficie de los polímeros.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[Figura 1] La figura 1 es una figura que muestra un espectro de absorción de ultravioleta de un compuesto de 4-metoxicinamato de O-tolilo obtenido en el ejemplo 1.

20 [Figura 2] La figura 2 es una figura que muestra un espectro de absorción de ultravioleta de un compuesto de 4etoxicinamato de O-tolilo obtenido en el ejemplo 2.

[Figura 3] La figura 3 es una figura que muestra un espectro de absorción de ultravioleta de ácido 4-metoxicinámico-2-etilhexilo del ejemplo de referencia 1.

[Figura 4] La figura 4 es una figura que muestra espectros de absorción de ultravioleta del compuesto del ejemplo 1 medidos para diferentes tiempos de irradiación con ultravioleta.

[Figura 5] La figura 5 es una figura que muestra espectros de absorción de ultravioleta del compuesto del ejemplo 2 medidos para diferentes tiempos de irradiación con ultravioleta.

[Figura 6] La figura 6 es una figura que muestra espectros de absorción de ultravioleta del compuesto del ejemplo de referencia 1 medidos para diferentes tiempos de irradiación con ultravioleta.

30 [Figura 7] La figura 7 es una figura que muestra espectros de absorción de ultravioleta del compuesto del ejemplo de referencia 2 medidos para diferentes tiempos de irradiación con ultravioleta.

MEJORES MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

El absorbente de ultravioleta de la presente invención se describirá en detalle adicionalmente

40

45

50

55

El absorbente de ultravioleta de la presente invención se caracteriza por contener el compuesto de fórmula general I como principio activo. Los ejemplos específicos del compuesto incluyen 4-metoxicinamato de O-tolilo en el que -OA en la fórmula general I es un grupo metoxilo y 4-etoxicinamato de O-tolilo en el que -OA en la fórmula general I es un grupo etoxilo.

Además, el absorbente de ultravioleta de la presente invención puede usarse con una combinación de compuestos que absorben ultravioleta en la técnica relacionada, junto con el compuesto de fórmula general I. Los ejemplos específicos del compuesto que absorbe ultravioleta en la técnica relacionada incluyen: una mezcla de 2-(4-(2-hidroxi-3-dodeciloxipropil)oxi-2-hidroxifenil)-4,6-(bis(2,4-dimetilfenil))-1,3,5-triazina y 2-(4-(2-hidroxi-3-trideciloxi-propil)oxi-2-hidroxifenil)-4,6-(bis(2,4-dimetilfenil))-1,3,5-triazina (nombre comercial: TINUVIN® 400; fabricado por Ciba Specialty Chemicals Corp.); 2-(4-(octil-2-metiletanoato)oxi-2-hidroxifenil)-4,6-(bis(2,4-dimetilfenil))-1,3,5-triazina (nombre comercial: TINUVIN® 479; fabricado por Ciba Specialty Chemicals Corp.), tris(2,4,6-(2-{4-(octil-2-metiletanoato)oxi-2-hidroxifenil})-1,3,5-triazina (nombre comercial: TINUVIN® 777; fabricado por Ciba Specialty Chemicals Corp.), 2-hidroxibenzofenona, 5-cloro-2hidroxibenzofenona, 2,4-dihidroxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-octiloxibenzofenona, 4dodeciloxi-2-hidroxibenzofenona, 2-hidroxi-4-octadeciloxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, salicilato de fenilo, salicilato de p-terc-butilfenilo, salicilato de p-(1,1,3,3tetrametilbutil)fenilo, benzoato de 3-hidroxifenilo, 1,3-dibenzoato de fenileno, 2-(2-hidroxi-5'-metilfenil)benzotriazol, 2-(2-2-(2-hidroxi-3,5-di-terc-butilfenil)benzotriazol, hidroxi-5-terc-butilfenil)-5-clorobenzotriazol, butilfenil)benzotriazol, 2-(2-hidroxi-4-octilfenil)benzotriazol y 2-(2'-hidroxi-5'-metacriloxietilfenil)-2H-benzotriazol. Estos compuestos que absorben ultravioleta pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos de los mismos. Además, el absorbente de ultravioleta de la presente invención tiene una capacidad de absorción de ultravioleta A particularmente fuerte. Por tanto, pueden inhibirse los rayos ultravioleta en un amplio intervalo de longitudes de onda combinando el absorbente de ultravioleta de la presente invención con un absorbente de ultravioleta que tiene una fuerte capacidad de absorción de ultravioleta B.

El absorbente de ultravioleta de la presente invención puede usarse en cualquier material y para cualquier fin de uso siempre que se requiera que el material presente un efecto de absorción de ultravioleta A sostenido. El absorbente de ultravioleta puede combinarse en, por ejemplo, preparaciones externas para la piel tales como composiciones cosméticas, recubrimientos, colorantes, pigmentos, diversas resinas, cauchos sintéticos, látex, películas y fibras. La cantidad de combinación del mismo puede determinarse según la capacidad de absorción de ultravioleta que se tenga como objetivo.

Cuando el absorbente de ultravioleta de la presente invención se combina en una composición cosmética, la forma de la composición cosmética no está particularmente limitada siempre que el efecto de la presente invención pueda presentarse. Los ejemplos de la misma incluyen una composición cosmética de protección solar en la forma de producto de una pomada, una crema, una emulsión, una loción, etc. En una composición cosmética, el absorbente de ultravioleta de la presente invención puede usarse en combinación con diversos componentes generalmente usados en composiciones cosméticas tales como pigmentos, disoluciones en aceite, tensioactivos, compuestos de flúor, resinas, gomas, antisépticos, perfumes, humectantes, sales, disolventes, antioxidantes, agentes quelantes, neutralizadores, agentes de ajuste del pH, repelentes de insectos, iniciadores de la polimerización, plastificantes, componentes fisiológicamente activos, catalizadores y espesantes. Cuando el absorbente de ultravioleta de la presente invención se combina en una composición cosmética, la cantidad de combinación del mismo puede determinarse según la capacidad de absorción de ultravioleta que se tenga como objetivo, sin embargo, es habitualmente del 0,001 al 30% en masa, preferiblemente del 0,01 al 10% en masa, basándose en la masa total de la composición.

Además, con el fin de evitar deterioros en la calidad, coloración, deterioros en la frescura, etc. de alimentos y similares provocados por los rayos ultravioleta, el absorbente de ultravioleta de la presente invención puede usarse en materiales de envoltura para alimentos y similares, por ejemplo una película de resina compuesta por polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), nailon, poliéster, poli(alcohol vinílico) y similares, añadiéndose a, dispersándose en o aplicándose sobre los materiales de envoltura.

Además, el absorbente de ultravioleta de la presente invención puede usarse en una composición de recubrimiento como aditivo para evitar el deterioro provocado por los rayos ultravioleta y potenciar la resistencia a la intemperie. La cantidad de combinación del mismo está preferiblemente en el intervalo del 1 al 30% en masa, basándose en la masa total de la composición de recubrimiento. Además, el absorbente de ultravioleta de la presente invención puede usarse en combinación con otros aditivos usados en composiciones de recubrimiento en la técnica relacionada. Los disolventes usados en este caso no están particularmente limitados y puede seleccionarse un disolvente orgánico apropiado a partir de perspectivas tales como mejorar la trabajabilidad en la aplicación de las composiciones de recubrimiento, la homogeneidad y uniformidad del recubrimiento, y la adhesión del recubrimiento al material de base.

[Ejemplos]

5

10

15

[Ejemplo 1]

Síntesis de un compuesto de 4-metoxicinamato de O-tolilo

(Síntesis)

35

40

45

Se añadieron 16,67 g de O-cresol (0,154 mol, 1,1 equivalentes) a y se disolvieron en 28 ml de dimetilformamida y, a lo mismo, se añadieron 16,25 g (0,161 mol, 1,15 equivalentes) de trietilamina. A continuación, mientras se mantenía la mezcla de reacción resultante a 40°C o menos, se añadieron gradualmente 27,6 g (0,140 mol, 1 equivalente) de cloruro de 4-metoxicinamoílo (sintetizado haciendo reaccionar ácido 4-metoxicinámico y cloruro de tionilo según el método convencional) a la mezcla de reacción para efectuar la reacción. Tras la finalización de la reacción, se calentó la mezcla de reacción hasta de 50 a 60°C y, a la misma, se le añadieron gradualmente 34 ml de agua para enfriar la mezcla de reacción hasta 10°C o menos. Se obtuvo un cristal filtrando la mezcla de reacción y se lavó rociando alcohol isopropílico sobre el cristal. Entonces, se obtuvieron 31,6 g de un producto bruto mediante secado a presión reducida del cristal. A continuación, se recristalizó el producto bruto en alcohol isopropílico obteniendo 30,2 g de 4-metoxicinamato de O-tolilo de color blanco (rendimiento: 80,23%).

(Valores de propiedades físicas y datos de espectros)

Punto de fusión: de 93 a 94°C.

Datos de espectros:

IR (v cm⁻¹) (método de KBr): 1713, 1628, 1600, 1510, 1448, 1464, 1335, 1327, 1312, 1260, 1220, 1175, 1146, 1110, 1030, 839, 745, 532.

¹H-RMN (300 MHz/CDCl₃) δ ppm: 2,20 (s, 3H, Ph-CH₃), 3,85 (s, 3H, Ph-OCH₃), 6,53 (d, 1H, J=16 Hz, Ph-CH=CH-COO), 7,84 (d, 1H, J=16 Hz, Ph-CH=CH-COO), de 6,7 a 7,7 (m, 8H, Ar).

Se midió el espectro de absorción de rayos ultravioleta del compuesto obtenido en el ejemplo 1 y se obtuvo el resultado mostrado en la figura 1.

10 [Ejemplo 2]

5

Síntesis de un compuesto de 4-etoxicinamato de O-tolilo

(Síntesis)

A 14,75 ml de dimetilformamida, se le añadieron 8,16 g de O-cresol (0,075 mol, 1,1 equivalentes) y 7,86 g (0,078 mol, 1,15 equivalentes) de trietilamina. A continuación, mientras se mantenía la mezcla de reacción resultante a de 40 a 45°C, se añadieron gradualmente 14,3 g (0,0676 mol, 1 equivalente) de cloruro de 4-etoxicinamoílo (sintetizado haciendo reaccionar ácido 4-etoxicinámico y cloruro de tionilo según el método convencional) a la mezcla de reacción para efectuar la reacción. Tras la finalización de la reacción, se calentó la mezcla de reacción hasta de 50 a 60°C y, a la misma, se le añadieron gradualmente 36 ml de metanol para enfriar la mezcla de reacción hasta 10°C o menos. Se obtuvo un cristal filtrando la mezcla de reacción y se lavó rociando alcohol isopropílico sobre el cristal. Entonces, se obtuvieron 16,4 g de un producto bruto mediante secado a presión reducida del cristal. A continuación, se recristalizó el producto bruto en alcohol isopropílico obteniendo 13,2 g de 4-etoxicinamato de O-tolilo de color blanco (rendimiento: 69,1%).

(Valores de propiedades físicas y datos de espectros)

Punto de fusión: de 108 a 109°C.

Datos de espectros:

IR (v cm $^{-1}$) (método de KBr): 1719, 1629, 1601, 1512, 1489, 1471, 1326, 1312, 1260, 1221, 1207, 1174, 1145, 1042, 999, 838, 751.

¹H-RMN (300 MHz/DCl₃) δ ppm: 1,44 (t, 3H, J=6,6 Hz, CH₂O), 2,22(s, 3H, Ph-CH₃), 4,09 (q, 2H, J=6,6 Hz, 30 CH₃CH₂O), 6,52 (d, 1H, J= 16 Hz, Ph-CH=CH-COO), 7,83 (d, 1H, J-16 Hz, Ph-CH-CH-COO), de 6,7 a 7,7 (m, 8H, Ar).

Se midió el espectro de absorción de rayos ultravioleta del compuesto obtenido en el ejemplo 2 obteniendo el resultado mostrado en la figura 2.

[Ejemplo de referencia 1]

Ácido 4-metoxicinámico-2-etilhexilo (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

35 Se midió el espectro de absorción de rayos ultravioleta del ejemplo de referencia 1 obteniendo el resultado mostrado en la figura 3.

[Ejemplo de referencia 2]

4-terc-Butil-4'-metoxi-dibenzoilmetano (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

La comparación de los espectros de absorción de ultravioleta de los compuestos de la presente invención mostrados en la figura 1 y la figura 2 con el espectro de absorción de ultravioleta de un compuesto que absorbe UVB en la técnica relacionada mostrado en la figura 3 reveló que los compuestos de la presente invención tienen su absorción máxima en un intervalo de longitud de onda más largo que el del compuesto que absorbe UVB en la técnica relacionada, y tienen muchas bandas de absorción en el rango de UVA. Por tanto, se demostró que los compuestos de la presente invención tienen un excelente efecto de absorción de ultravioleta en el rango de UVA. Los compuestos de la presente invención tenían una capacidad de absorción también en el rango de UVB. Por tanto, se demostró que los compuestos de la presente invención tienen un efecto inhibidor de ultravioleta a lo largo de un intervalo amplio de longitudes de onda.

[Ejemplo de prueba 1]

Efectos inhibidores de ultravioleta

(Muestra)

5

10

Usando base de pomada (fabricada por Sankyo Co., Ltd.; Plastibase), se prepararon base de pomada sola (muestra A), una pomada que contenía el compuesto del ejemplo 1 en un contenido del 5% (muestra B), una pomada que contenía el compuesto del ejemplo 2 en un contenido del 5% (muestra C), una pomada que contenía el compuesto del ejemplo de referencia 1 en un contenido del 5% (muestra D) y una pomada que contenía el compuesto del ejemplo de referencia 2 en un contenido del 5% (muestra E).

(Método de prueba)

Se depiló el abdomen de una cobaya macho de tipo Hartley, de 5-6 semanas de edad con una cortadora de pelo eléctrica y se afeitó adicionalmente con una afeitadora eléctrica el día anterior de la fecha de la prueba. Se administró pentobarbital Na (30 mg/kg) a la cavidad abdominal de la cobaya para anestesiarla y se aplicaron de manera plana 100 mg de pomada o de cada muestra al abdomen de la cobaya en una forma de banda de 1,5 cm de anchura y 6 ó 7 cm de longitud. Cinco minutos tras la aplicación, se cubrió la piel en la parte aplicada mediante fieltro que tenía seis orificios (3x2) de forma redonda de 1 cm de diámetro cada uno y se irradió la piel cubierta (usando un aparato de generación de eritema por rayos ultravioleta (nombre comercial: TK-151; fabricado por UNICOM Co., Ltd.)) con rayos ultravioleta de 3.000 Lux durante 90 segundos. Se evaluaron los efectos inhibidores puntuando la intensidad del eritema de forma redonda generado 24 horas tras la irradiación. El resultado de lo mismo se muestra en la tabla 2. La puntuación para tres posiciones a las que se aplicó la muestra es de 12 puntos, cuando se observó inhibición perfecta. Puntuaciones: 0 (no inhibido en absoluto); 1 (ligeramente inhibido); 2 (aparentemente inhibido); 3 (sustancialmente inhibido); 4 (perfectamente inhibido).

Tabla 1 Puntuaciones de inhibición de ultravioleta

Muestra	Puntuación de inhibición de ultravioleta
Muestra A	0
Muestra B	10
Muestra C	11
Muestra D	11
Muestra E	9

Tal como se muestra en la tabla 1, se confirmó que la pomada que contenía el compuesto del ejemplo 1 en un contenido del 5% y la pomada que contenía el compuesto del ejemplo 2 en un contenido del 5% tienen efectos inhibidores de ultravioleta al mismo nivel que o un nivel superior que los de la pomada que contenía el compuesto del ejemplo de referencia 1 en un contenido del 5% y la pomada que contenía el compuesto del ejemplo de referencia 2 en un contenido del 5%, usados como controles positivos.

[Ejemplo de prueba 2]

40 Prueba de solubilidad

(Muestra)

Muestra a: el compuesto 4-metoxicinamato de O-tolilo sintetizado en el ejemplo 1

Muestra b: el compuesto de referencia del ejemplo 2

(Medición)

Se midieron las cantidades de diversos disolventes orgánicos que podían disolver 100 mg de cada muestra a temperatura ambiente (de 23 a 25°C). Para disolver la muestra, se usó un tubo cónico de polipropileno de 50 ml (fabricado por CORNING Inc.), y se llevó a cabo la disolución agitando con un agitador (nombre comercial: Vortex G-56; fabricado por Scientific Ind. Inc.) durante 1 minuto.

(Resultado)

Se muestran las cantidades (ml) (concentración) de disolvente requeridas para disolver 100 mg de cada muestra en la tabla 2.

Tabla 2

Disolvente	Muestra a	Muestra b
Etanol	10 (1)	17,5 (0,57)
Metanol	7,5 (1,3)	12,5 (0,8)
Éter	3 (3,3)	1 (10)
Acetona	1 > (> 10)	1 > (> 10)
Acetato de etilo	1 > (> 10)	1 > (> 10)
Alcohol isopropílico	15 (0,67)	20 (0,5)
N-metilpirrolidona	1 > (> 10)	1 > (>10)

10

5

A partir de este resultado, resulta evidente que el compuesto del ejemplo 1 tiene mejor solubilidad que la del compuesto de referencia 2 en casi todos los disolventes orgánicos.

[Ejemplo de prueba 3]

Prueba de irradiación con ultravioleta

15 (Muestra)

Se interpusieron las pomadas (muestras B, C, D y E) preparadas en el ejemplo de prueba 1 entre dos piezas de placas de cuarzo sintético para preparar muestras de medición.

(Método de prueba)

De una luz irradiada desde una lámpara de vapor de mercurio de presión ultraalta de 500 W (nombre comercial: USH-500D; fabricada por Ushio Inc.), se eliminó la luz visible a través de un filtro de agua de 5 cm y un filtro de absorción de luz visible y de transmisión de ultravioleta (nombre comercial: UV-D33S; fabricado por AGC Techno Glass Co., Ltd.). Entonces, se irradió cada muestra de medición con rayos ultravioleta mayoritariamente en los rangos de UVA y UVB. Se fijó el tiempo de irradiación con rayos ultravioleta en 0, 5, 10, 15, 20, 25 y 30 minutos. Se muestran los resultados de la prueba en los espectros de absorción de ultravioleta de la figura 4 a la figura 7.

25 (Resultado)

30

Con respecto a las muestras B y C, a medida que el tiempo de irradiación se volvió más largo, su intensidad de absorción en el rango de UVB aumentó, y las muestras comenzaron a absorber luz en el rango de UVA mientras que mostraban una intensidad de absorción creciente a lo largo del tiempo. Aunque la muestra D tiene una capacidad de absorción en el rango de UVB, su intensidad de absorción no variaba sustancialmente a lo largo del transcurso del tiempo de irradiación con ultravioleta. Con respecto a la muestra E, a medida que el tiempo de irradiación con ultravioleta se volvió más largo, su intensidad de absorción en el rango de UVB aumentó en algunos grados, pero su intensidad de absorción en el rango de UVA disminuyó sustancialmente.

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que los compuestos del ejemplo de referencia 1 y el ejemplo de referencia 2 tienen una intensidad de absorción que disminuye o permanece igual con la irradiación con ultravioleta en el rango de ultravioleta esperado, es decir, en los rangos de UVA y UVB, sin mostrar mejora en la capacidad de absorción de ultravioleta. Por otro lado, los compuestos del ejemplo 1 y el ejemplo 2 tienen una característica diferente de las de muchos otros absorbentes de ultravioleta de que su capacidad de absorción de ultravioleta aumenta adicionalmente mediante la irradiación con ultravioleta en los rangos de UVA y UVB. Por tanto, se espera fuertemente que estos compuestos se conviertan en absorbentes de ultravioleta que cubren los rangos de UVA y UVB.

[Ejemplos 3 y 4, ejemplo comparativo 1]

Composiciones cosméticas

Se mezclaron homogéneamente los componentes 1 a 11 en la siguiente tabla 3 para preparar una mezcla (a). Entonces, se mezclaron homogéneamente los componentes 12 a 15 y luego se añadieron a la mezcla (a) y se mezclaron por emulsionamiento para preparar una emulsión de protección solar.

Tabla 3

5

N.º	Componente	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 1
1	4-Metoxicinamato de O-tolilo (ejemplo 1)	20		
2	4-Etoxicinamato de O-tolilo (ejemplo 2)		20	
3	Ácido 4-metoxicinámico-2-etilhexilo (ejemplo de referencia 1)			10
4	4-terc-t-Butil-4'-metoxi-dibenzoilmetano (ejemplo de referencia 2)			10
5	Decametilciclopentasiloxano	15	15	15
6	Ácido trimetilsiloxisilícico	5	5	5
7	Lauril-PEG-9-polidimetilsiloxietildimeti- cona	1,5	1,5	1,5
8	Octametilciclotetrasiloxano	8,5	8,5	8,5
9	Isononanoato de isononilo	5	5	5
10	Dióxido de titanio hidrofobizado con silicona	5	5	5
11	Óxido de zinc hidrofobizado con silicona	8	8	8
12	Agua purificada	25	25	25
13	Fenoxietanol	0,5	0,5	0,5
14	1,3-Butilenglicol	3	3	3
15	Etanol	3,5	3,5	3,5

[Ejemplo 5 a ejemplo 8]

Composiciones cosméticas

10 Además, según los siguientes ejemplos de combinación, se prepararon composiciones cosméticas.

Ejemplo 5	
	% en masa
Ciclometicona	5,0
Óxido de zinc	9,0
Dimeticona	3,5
Glicerina	5,0
Etanol	5,0
4-Metoxicinamato de O-tolilo (ejemplo 1)	3,0
Perfluorohexiletildimetilbutilo	6,0
Escualano	2,0
Dimeticona-copoliol	3,0
Óxido de titanio	3,0
Ceramida 2	2,5
Agua	Resto
Total	100,0

Ejemplo 6	
•	% en masa
Óxido de titanio octilsililado	1,0
Óxido de zinc	3,0
Isoestearato de sorbitano	1,0
Ácido trifluoroalquildimetiltrimetil-siloxisilícico	3,0
Perfluoroalquildimeticona-copoliol	2,0
Metiltrimeticona	5,0
Ciclometicona	10,0
Dimeticona	20,0
4-Metoxicinamato de O-tolilo (ejemplo 1)	2,0
Etanol	5,0
Parabeno	0,1
_ Agua	Resto
Total	100,0
Ejemplo 7	
, ,	% en masa
Ciclometicona	25,0
Dimeticona	1,0
4-Etoxicinamato de O-tolilo (ejemplo 2)	5,0
Ácido trimetilsiloxicinámico	5,0

1,0

5,0

1,0

5,0

2,0

1,0

0,5

Resto

100,0

Fi	jem	ınl	n	8
_	1011	ישי	•	•

Agua

Glutatión

BG (1,3-butilenglicol)

Copolímero de polibutilenglicol/PPG-9/1

Total

Ácido isoesteárico

Dimeticona-copoliol

Óxido de zinc

Óxido de titanio

	% en masa
Ciclometicona	15,0
Meticona	5,0
Óxido de zinc	7,0
4-Metoxicinamato de O-tolilo (ejemplo 1)	3,0
4-Etoxicinamato de O-tolilo (ejemplo 2)	3,0
BG (1,3-butilenglicol)	3,0
Poli(metacrilato de metilo)	1,0
Oxibenzona-3	5,0
Ácido trimetilsiloxisilícico	5,0
Dimeticona-copoliol	3,0
Palmitato de octilo	2,0
Alcohol desnaturalizado	2,5
Agua	Resto
Total	100,0

[Ejemplo de prueba 4]

5 Se evaluaron los efectos de absorción de ultravioleta de las emulsiones de protección solar obtenidas en el ejemplo 3 al ejemplo 8 y el ejemplo comparativo 1.

(Método de prueba)

Se depiló el abdomen de una cobaya macho de tipo Hartley, de 5-6 semanas de edad con una cortadora de pelo eléctrica y se afeitó adicionalmente con una afeitadora eléctrica el día anterior de la fecha de la prueba. Se administró pentobarbital Na (30 mg/Kg) a la cavidad abdominal de la cobaya para anestesiarla y se aplicaron de manera plana 100 mg de pomada o de cada muestra al abdomen de la cobaya en una forma de banda de 1,5 cm de anchura y 6 ó 7 cm de longitud. Cinco minutos tras la aplicación, se cubrió la piel en la parte aplicada mediante fieltro que tenía seis orificios (3x2) de forma redonda de 1 cm de diámetro cada uno y se irradió la piel cubierta (usando un aparato de generación de eritema por rayos ultravioleta (nombre comercial: TK-151; fabricado por UNICOM Co., Ltd.)) con rayos ultravioleta de 3.000 Lux. Se evaluaron los efectos inhibidores puntuando la intensidad del eritema de forma redonda generado,

inmediatamente tras la irradiación con ultravioleta a la emulsión de protección solar, o tras la irradiación con ultravioleta durante 30 minutos, 1 hora o 2 horas. El resultado de lo mismo se muestra en la tabla 4. La puntuación para tres posiciones a las que se aplicó la muestra es de 12 puntos, cuando se observó inhibición perfecta.

Puntuaciones: 0 (no inhibido en absoluto); 1 (ligeramente inhibido); 2 (aparentemente inhibido); 3 (sustancialmente inhibido); 4 (perfectamente inhibido).

Tabla 4 Puntuaciones de inhibición de ultravioleta según el tiempo de irradiación

Muestra	0 minutos	Tras irradiación con UV durante 3 minutos	Tras irradiación con UV durante 1 hora	Tras irradiación con UV durante 2 horas
Emulsión de protección solar del ejemplo 3	12	11	12	12
Emulsión de protección solar del ejemplo 4	12	12	12	11
Emulsión de protección solar del ejemplo 5	12	11	12	12
Emulsión de protección solar del ejemplo 6	11	12	11	11
Emulsión de protección solar del ejemplo 7	12	12	12	11
Emulsión de protección solar del ejemplo 8	11	11	12	12
Emulsión de protección solar del ejemplo comparativo 1	12	11	9	8

Las puntuaciones de inhibición de ultravioleta de las emulsiones de protección solar del ejemplo 3 al ejemplo 8 demostraron un excelente efecto de inhibición de ultravioleta de las emulsiones de protección solar que permaneció casi igual incluso con la progresión del tiempo de irradiación con ultravioleta. Por el contrario, con respecto a la emulsión de protección solar del ejemplo comparativo 1, cuanto más largo es el tiempo de irradiación con ultravioleta, menores se vuelven las puntuaciones de inhibición de ultravioleta.

A partir de los resultados anteriores, se encontró que mientras que la emulsión de protección solar del ejemplo comparativo 1 tiene una capacidad de absorción de ultravioleta que disminuye a lo largo del transcurso del tiempo de irradiación con ultravioleta, las emulsiones de protección solar del ejemplo 3 al ejemplo 8 tienen una capacidad de absorción de ultravioleta que no disminuye ni siquiera tras un periodo de tiempo de irradiación prolongado y que se mantiene a un alto nivel a lo largo del tiempo en los rangos de UVA y UVB.

[Ejemplos 9 y 10 y ejemplos comparativos 2 y 3]

Composiciones de recubrimiento

5

15

Se prepararon composiciones de recubrimiento en las razones de combinación mostradas en la siguiente tabla 5 y se recubrieron por pulverización sobre una placa de resina de policarbonato de 3 mm de grosor (nombre comercial: Lexan LS-2; fabricado por General Electric Company) de modo que la película de recubrimiento tras el curado se vuelve de 8 μm de grosor. Se evaporó el componente de disolventes orgánicos sometiendo la película de recubrimiento a tratamiento de calentamiento en un horno a 80°C durante 3 minutos, y se irradió la película de recubrimiento con 3.000 mJ/cm² de cantidad integrada de luz a de 340 nm a 380 nm de longitud de onda (el valor medido mediante un actinómetro de rayos ultravioleta (nombre comercial: UV-351 (tipo SN); fabricado por Ore Manufacturing Co., Ltd.)), usando una lámpara de vapor de mercurio de alta presión en aire para obtener una película de recubrimiento curada.

Tabla 5

Componente	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
Hexaacrilato de dipentaeritritol	9,4	9,4	9,4	9,4
Acrilato de uretano	7,5	7,5	7,5	7,5
Isocianurato de tris- (2-acriloiloxietilo)	10,0	10,0	10,0	10,0
Benzofenona	0,9	0,9	0,9	0,9
Compuesto del ejemplo 1	3,1			
Compuesto del ejemplo 2		3,1		
Compuesto del ejemplo comparativo 1			3,1	
Compuesto del ejemplo comparativo 2				3,1
Secabato de bis(2,2,6,6- tetrametil-4- piperidilo)	0,3	0,3	0,3	0,3
Isobutanol	15,6	15,6	15,6	15,6
Acetato de n-butilo	18,8	18,8	18,8	18,8
Monometil éter de propilenglicol	21,9	21,9	21,9	21,9
Metil isobutil cetona	12,5	12,5	12,5	12,5
Resistencia a la intemperie	Α	Α	В	В

[Ejemplo de prueba 5]

20

Resistencia a la intemperie de composiciones de recubrimiento

- Usando una máquina de pruebas de resistencia a la intemperie acelerada en modo de lámpara de arco de carbono de luz solar (según la norma JIS K-5400 (1990) 9.8.1), se sometió la placa de prueba sobre la que se formó una película de recubrimiento al tratamiento durante 3.000 horas para medir visualmente el estado de la película de recubrimiento. Se extrajo la probeta de la máquina de pruebas para inspeccionar la flotación, el pelado o similar de la película de recubrimiento. Se evaluó la resistencia a la intemperie de la siguiente manera: la probeta en la que no se había producido flotación, pelado o similar se evaluó como "A"; la probeta en la que se había detectado una flotación de 0,5 mm o menos de anchura desde la rendija de evaluó como "B"; y la probeta en la que se había detectado una flotación de 0,5 mm o más de anchura desde la rendija se evaluó como "C". Los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 5.
- A partir de los resultados anteriores, se encontró que el absorbente de ultravioleta de la presente invención es útil para potenciar la resistencia a la intemperie de una composición de recubrimiento.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

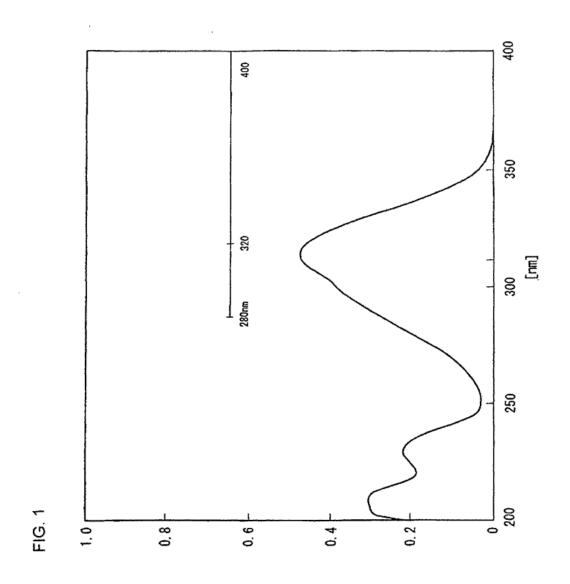
La presente invención es útil en un campo que oscila entre productos domésticos y productos industriales en los que se utiliza un absorbente de ultravioleta. Los ejemplos incluyen cosméticos y diversas preparaciones tales como productos de parafarmacia que se aplican directamente a la piel humana para bloquear los rayos ultravioleta, y telas tejidas, telas no tejidas, productos de plástico tales como láminas o películas de plástico, productos de caucho y recubrimientos, etc., que requieren absorción o bloqueo de los rayos ultravioleta.

REIVINDICACIONES

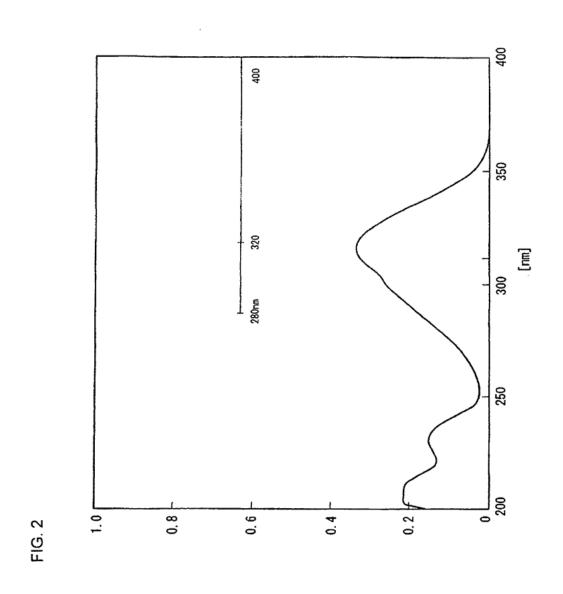
1. Absorbente de ultravioleta que comprende, como principio activo, un compuesto de fórmula general I:

en la que -OA es un grupo metoxilo o etoxilo.

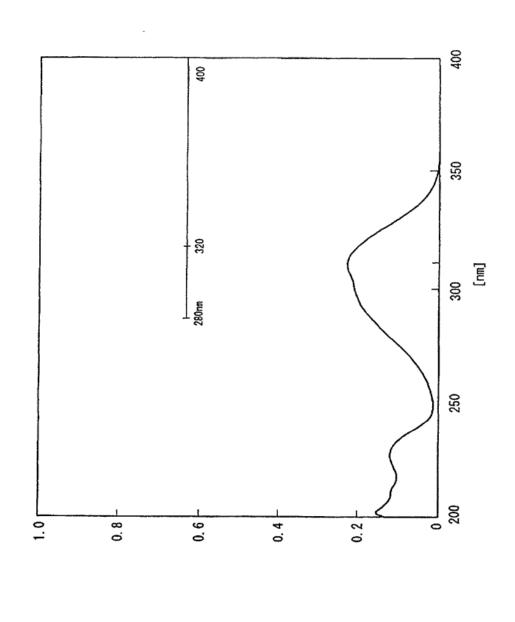
- 5 2. Absorbente de ultravioleta según la reivindicación 1, en el que el -OA es un grupo metoxilo.
 - 3. Absorbente de ultravioleta según la reivindicación 1, en el que el -OA es un grupo etoxilo.
 - 4. Método de uso de un absorbente de ultravioleta, caracterizado porque el absorbente de ultravioleta según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 se aplica a un material cuyo uso requiere un efecto de absorción de ultravioleta A sostenido.
- 10 5. Método de uso según la reivindicación 4, en el que el material es una composición cosmética.
 - 6. Método de uso según la reivindicación 4, en el que el material es una composición de recubrimiento.
 - 7. Método de uso según la reivindicación 4, en el que el material es un polímero orgánico susceptible de degradación por ultravioleta.
- 8. Composición cosmética, caracterizada porque comprende el absorbente de ultravioleta según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
 - 9. Composición de recubrimiento, caracterizada porque comprende el absorbente de ultravioleta según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
 - 10. Composición de polímero orgánico, caracterizada porque comprende el absorbente de ultravioleta según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.



B WAVE: ONDA B
A WAVE: ONDA A

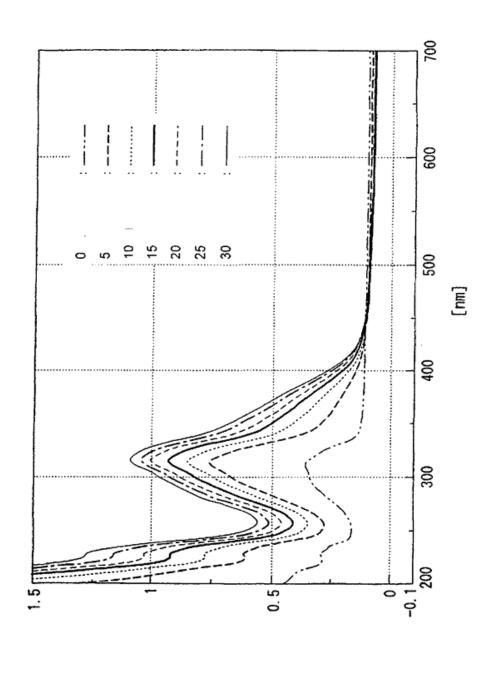


B WAVE: ONDA B
A WAVE: ONDA A



B WAVE: ONDA B
A WAVE: ONDA A

က



MINUTE(S): MINUTOS

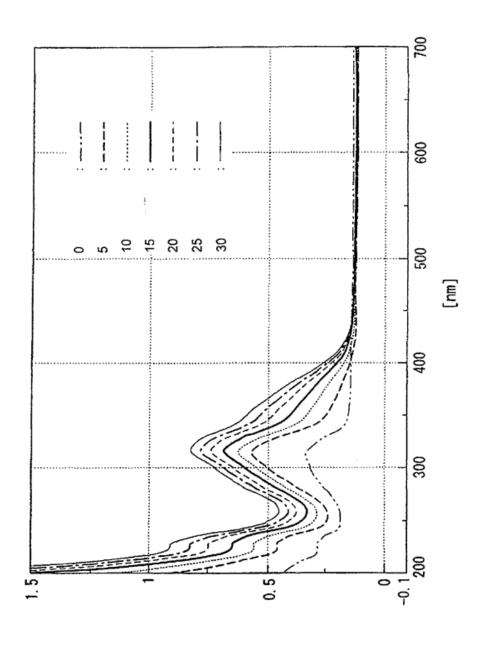


FIG. 5

ABSORBANCE: ABSORBANCIA

MINUTE(S): MINUTOS

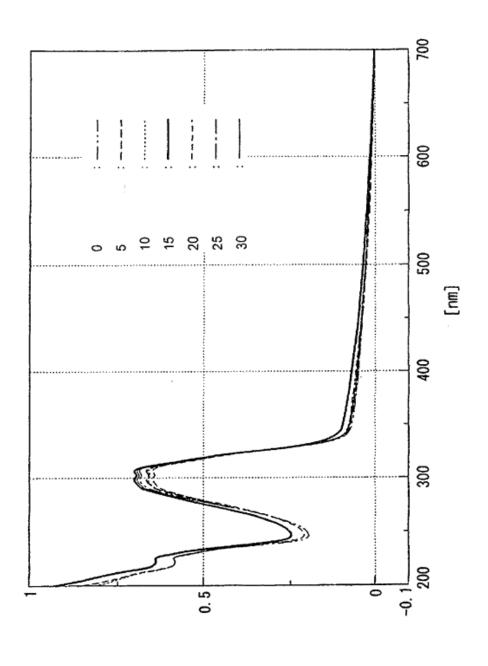


FIG. (

ABSORBANCE: ABSORBANCIA

MINUTE(S): MINUTOS

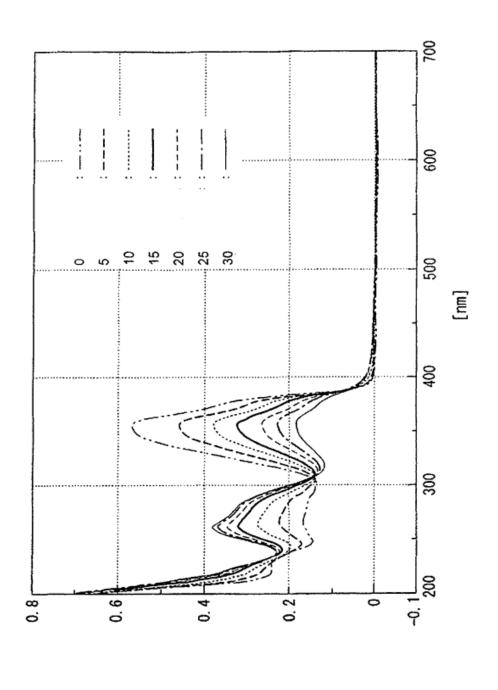


FIG. .

ABSORBANCE: ABSORBANCIA

MINUTE(S): MINUTOS