

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 394**

51 Int. Cl.:

C07D 249/20 (2006.01)

C08K 5/3475 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01104114 .2**

96 Fecha de presentación: **21.02.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1127881**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.08.2001**

54 Título: **Procedimiento de alquilación y nuevos hidroxifenilbenzotriazoles**

30 Prioridad:

21.02.2000 EP 00103592

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

10.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

10.12.2012

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
HET OVERLOON 1
6411 TE HEERLEN, NL**

72 Inventor/es:

HUBER, ULRICH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 392 394 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

Procedimiento de alquilación y nuevos hidroxifenilbenzotriazoles

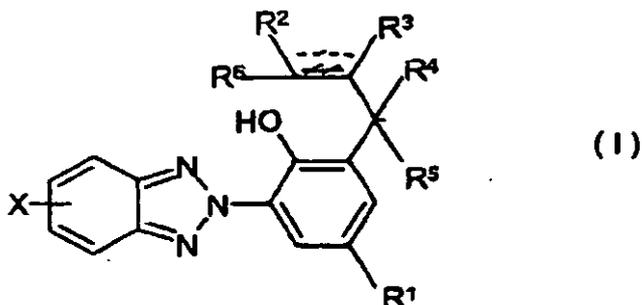
La invención se refiere a un procedimiento para alquilar ciertos 2-hidroxifenil-benzotriazoles que son eficaces absorbiendo radiación ultravioleta. En un aspecto adicional, la invención se refiere a nuevos 2-hidroxifenil-benzotriazoles alquilados, a nuevas composiciones cosméticas o dermatológicas de protección solar que contienen 2-hidroxifenil-benzotriazoles alquilados, y a su uso como agentes de protección contra la radiación UV.

La patente US nº 4.587.346 describe un procedimiento para alquilar 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)-2H-benzotriazoles mediante reacción con compuestos alquénicos en presencia de un catalizador. El procedimiento produce mezclas aleatorias de isómeros.

Las composiciones protectoras contra la radiación UV que comprenden 2-hidroxifenil-benzotriazoles se describen en las publicaciones de patentes europeas EP 0.711.778 A. y EP 0.392.883 A, en las patentes US nºs 4.316.033 y 4.349.602, y en la solicitud de patente internacional WO 94/06404.

Se ha encontrado que los 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)-2H-benzotriazoles alquilados se pueden obtener en forma sustancialmente pura. Además, se ha encontrado que ciertos nuevos 2-hidroxifenil-benzotriazoles tienen solubilidad y extinción mejoradas, y son más económicos de preparar que aquellos de la técnica anterior dados anteriormente.

Los compuestos de la fórmula general I



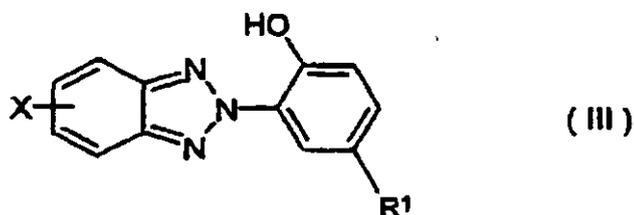
en la que

R¹ es alquilo; R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son, independientemente, hidrógeno, alquilo o alquénilo; X es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi; y el enlace discontinuo es un enlace opcional,

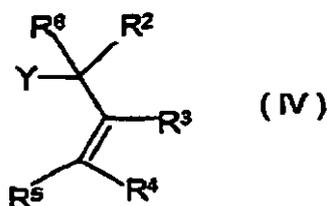
con la condición de que uno de R⁴ y R⁵ sea alquilo que tenga al menos 2 átomos de carbono, o sea alquénilo,

se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende las etapas de

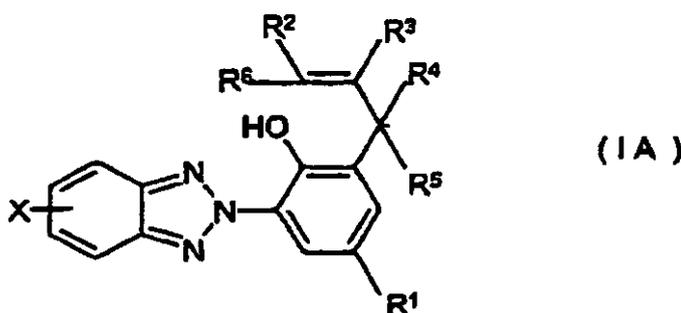
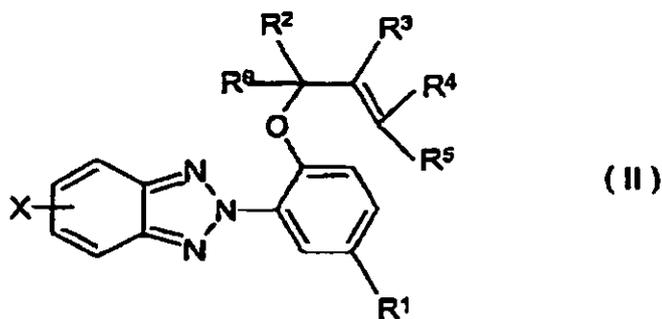
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general III



con un compuesto de la fórmula general IV



para obtener un compuesto de la fórmula general II



5 b) calentar el compuesto de la fórmula general II obtenido en la etapa a) para producir compuesto de la fórmula general IA, y, si se desea,

c) hidrogenar el doble enlace en el compuesto de la fórmula general IA para obtener un compuesto de la fórmula general I, en el que el enlace discontinuo está ausente.

10 en el que, en las fórmulas anteriores IA, II, III y IV, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X y el enlace discontinuo son como se definen en la fórmula I, e Y es un grupo saliente.

De los compuestos de la fórmula general I anterior, los siguientes compuestos

2-(Benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-octen-3-il)-fenol,

2-(Benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(1-hexen-3-il)-fenol,

2-(Benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-decen-3-il)-fenol,

15 2-(Benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-hexen-3-il)-fenol,

2-(Benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-dodecen-3-il)-fenol,

2-(Benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-hexadecen-3-il)fenol,

2-(Benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(3-hexil)-fenol,

2-(Benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3-hexil)-fenol,

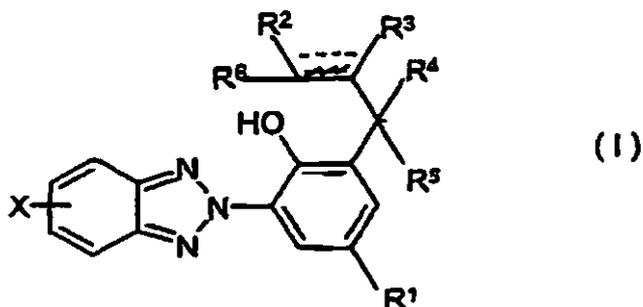
20 2-(Benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3,7-dimetil-3-octil)-fenol,

2-(Benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3,7-dimetil-1-octen-3-il)-fenol, y

son compuestos nuevos, y como tales también son un objeto de la presente invención.

Un aspecto adicional de la presente invención es un procedimiento para la fabricación de estos nuevos compuestos según la reivindicación 10.

25 En todavía otro aspecto, la invención se refiere a una nueva composición cosmética o dermatológica protectora de la luz que comprende un compuesto de la fórmula general I



en la que R¹ es alquilo; R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son, independientemente, hidrógeno, alquilo o alquenilo; X es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi; y el enlace discontinuo es un enlace opcional,

con la condición de que uno de R⁴ y R⁵ sea alquilo que tenga al menos 2 átomos de carbono, o sea alquenilo;

- 5 y un material vehículo usado convencionalmente en tales composiciones. Los compuestos preferidos de la fórmula general I en estas composiciones cosméticas o dermatológicas protectoras de la luz son aquellos según las reivindicaciones 2 a 3. En todavía otro aspecto, la invención se refiere a nuevas composiciones protectoras de la luz UV que contienen un 2-hidroxifenil-benzotriazol de la fórmula general I anterior, en la que X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ y el enlace discontinuo son como se definen en la reivindicación 1, con la condición de que uno de R⁴ y R⁷ sea alquilo que tenga al menos 2 átomos de carbono o sea alquenilo; y al menos un agente protector contra UV-A y/o UV-B adicional. Finalmente, la presente invención se refiere al uso de los nuevos 2-hidroxifenil-benzotriazoles como se mencionan anteriormente como agentes protectores contra la luz UV.

Los compuestos especialmente preferidos para uso como agentes protectores contra la luz UV son

2-(Benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-octen-3-il)-fenol,

- 15 2-(Benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(1-hexen-3-il)-fenol, y

2-(Benzotriazol-2il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(3-hexil)-fenol.

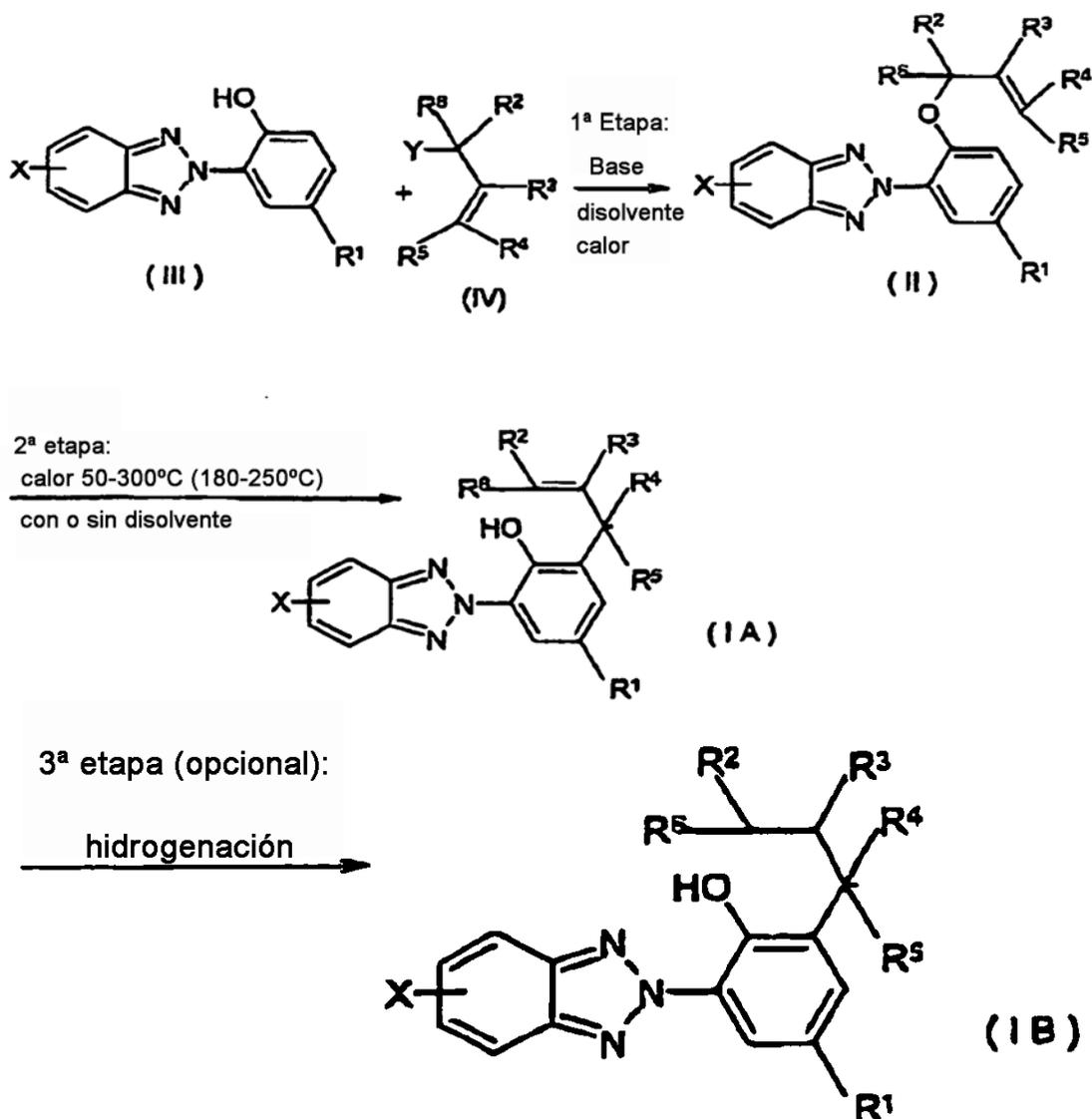
El más preferido es 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-octen-3-il)-fenol.

- 20 Como se usa aquí, el término alquilo representa grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada saturados que contienen 1 a 21, preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, pentilo, neopentilo, hexilo, 2-etil-hexilo, y octilo. De forma similar, el término alcoxi representa grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada saturados que están enlazados a través de un átomo de oxígeno y que contienen 1 a 21, preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono, tales como metoxi, epoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, pentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, 2-etil-hexiloxi y octiloxi. El término alquenilo representa grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen al menos un doble enlace y 2 a 21, preferiblemente 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos alquenilo son propen-2-ilo, propen-3-ilo, buten-3-ilo, buten-4-ilo, penten-4-ilo, y penten-5-ilo. El término halógeno representa fluoro, cloro, bromo y yodo.

- 25 Un grupo preferido de compuestos en la fórmula I son aquellos en los que está presente el enlace discontinuo. También se prefieren compuestos de fórmula I en la que R⁵ y R⁶ son hidrógeno. Son preferidos adicionalmente los compuestos en los que uno de R² a R⁴ es alquilo que tiene al menos tres átomos de carbono, y los otros dos de R² a R⁴ son hidrógeno. El número total de átomos de carbono en R² a R⁶ es preferiblemente 3 a 21, más preferiblemente 3 a 9 átomos de carbono, lo más preferible 3 a 5. Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula I en los que R² y R³ son hidrógeno, y R⁴ es alquilo que tiene 3 a 5 átomos de carbono. R¹ es preferiblemente metilo o 1,1,3,3-tetrametilbutilo. X es preferiblemente hidrógeno, metoxi o cloro, y lo más preferible hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula general I se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1 más abajo:

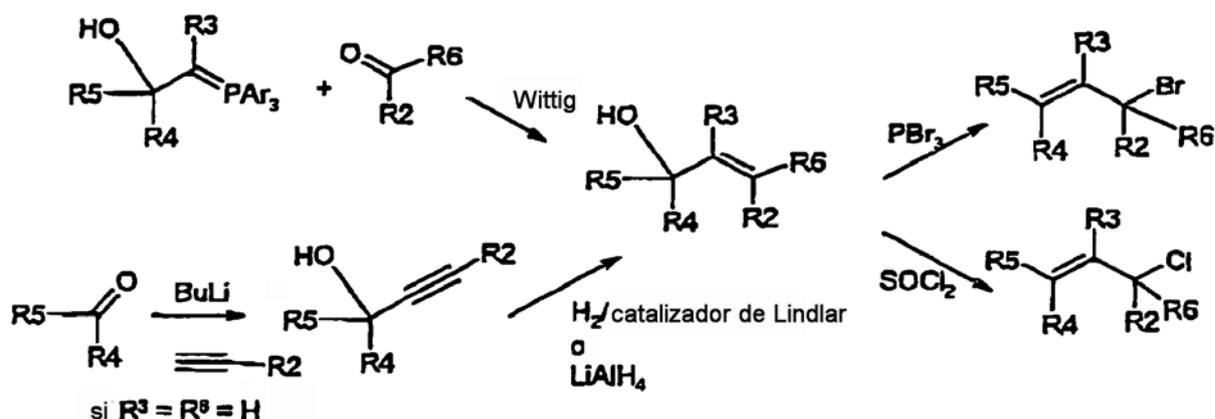
Esquema 1



- En la primera etapa de reacción, el benzotiazolilfenol se hace reaccionar con un compuesto alquénico que posee un grupo saliente Y, tal como halógeno, por ejemplo cloro, bromo, o un grupo sulfoniloxi, por ejemplo tosiloxi o mesiloxi.
- La reacción se puede llevar a cabo de una manera conocida per se para la alquénilación de grupos hidroxifenólicos, es decir, en presencia de una base tal como un carbonato alcalino, por ejemplo carbonato de sodio, hidróxido de sodio o alcoholatos alcalinos, por ejemplo metilato de sodio; una amina tal como trietilamina, N,N-dimetilaminopiridina o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO); en un disolvente polar, por ejemplo un alcohol tal como n-butanol, un éter tal como éter monometílico de dietilenglicol, tetrahidrofurano o dioxano; o en dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilpropilurea o 1-metilpirrolidona, o en un disolvente que puede servir simultáneamente como una base, tal como N,N-dimetilaminopiridina, a temperaturas desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. El éter fenólico obtenido se puede transponer mediante calentamiento, adecuadamente a una temperatura de 50 a 300°C, si se desea, en un disolvente, adecuadamente en un disolvente que se usa convencionalmente en transposiciones de Claisen, por ejemplo en dietilánilina o triclorobenceno, para dar el compuesto de fórmula I correspondiente en la que está presente el enlace discontinuo. El doble enlace olefínico se puede hidrogenar de manera conocida per se, por ejemplo con hidrógeno elemental en presencia de un catalizador de metal noble tal como Pd, o con Ni Raney, preferiblemente con hidrógeno elemental en presencia de un catalizador apropiado que no ataque al anillo de triazol, por ejemplo un catalizador de metal noble parcialmente inactivado, tal como un catalizador de Lindlar.
- Los compuestos de partida de las fórmulas III y IV son conocidos o se pueden preparar mediante métodos conocidos per se, o como se describe en lo sucesivo. Por ejemplo, los compuestos de fórmula III se pueden preparar mediante una secuencia de reacciones que comprende convertir una o-nitroanilina sustituida con X mediante reacción con nitrito de sodio en la sal de diazonio correspondiente, seguido de una reacción de diazotación con un

fenol sustituido con R1 para formar el diazocompuesto, y la reducción del grupo nitro restante con ciclación concomitante para formar el anillo de triazol. Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar siguiendo el Esquema 2:

Esquema 2



- 5 Los derivados de éter fenólico de fórmula II obtenidos en la primera etapa de reacción de la producción de los nuevos compuestos de la reivindicación 9 también son compuestos nuevos, y como tales son también un objeto de la presente invención.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen máximos de absorción tanto en la región UV-A como en la región UV-B. Tienen buena liposolubilidad y fotoestabilidad.

- 10 Para la preparación de agentes protectores contra la luz, especialmente de preparaciones para uso dermatológico o cosmético, tales como formulaciones de protección para la piel y protectores solares para cosméticos de cada día, un compuesto de fórmula I se puede incorporar en agentes auxiliares, por ejemplo una base cosmética, que se usa convencionalmente para tales formulaciones. Cuando sea conveniente, también se pueden añadir otros agentes protectores de UV-A y/o UV-B convencionales. La preparación de dichos agentes protectores frente a la luz es bien conocida por el experto en este campo. La cantidad de compuestos de la fórmula general I y otros filtros de UV conocidos no es crítica. Las cantidades adecuadas son alrededor de 0,5 a alrededor de 12% de ingrediente activo, es decir, un compuesto de la fórmula general I y, si se desea, cualquier agente protector de UV-A o UV-B adicional.

- 20 Los ejemplos de agentes protectores de UV-B, es decir, sustancias que tienen máximos de absorción entre alrededor de 290 y 320 nm, a considerar para la combinación con los compuestos de la presente invención son, por ejemplo, los siguientes compuestos orgánicos e inorgánicos:

- Acrilatos tales como 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo (octocrileno, PARSOL® 340), 2-ciano-3,3-difenilacrilato de etilo, y similares;

- 25 - Derivados de alcanfor tales como 4-metilbencilidenalcanfor (PARSOL® 5000), 3-bencilidenalcanfor, metosulfato de canfobezalconio, poliacrilamidometilbencilidenalcanfor, sulfobencilidenalcanfor, sulfometilbencilidenalcanfor, ácido tereftalidencanfosulfónico y similares;

- Derivados de cinamato tales como metoxicinamato de octilo (PARSOL® MCX), metoxicinamato de etoxietilo, metoxicinamato de dietanolamina (PARSOL® Hydro), metoxicinamato de isoamilo, y similares, así como derivados de ácido cinámico enlazados a siloxanos;

- 30 - Compuestos organosiloxánicos que contienen grupos benomalonato como se describe en las Publicaciones de Patentes Europeas EP 0358584 B1, EP 0538431 B1 y EP 0709080 A1;

- 35 - Pigmentos tales como TiO_2 en micropartículas, y similares. La expresión "micropartículas" se refiere a un tamaño de partículas de alrededor de 5 nm a alrededor de 200 nm, particularmente de alrededor de 15 nm a alrededor de 100 nm. Las partículas de TiO_2 también se pueden revestir con óxidos metálicos tales como, por ejemplo, óxidos de aluminio o de circonio, o mediante revestimientos orgánicos tales como, por ejemplo, polioles, meticona, estearato de aluminio, alquilsilano. Tales revestimientos son bien conocidos en la técnica.

- Derivados de imidazol tales como, por ejemplo, ácido 2-fenilbencimidazolsulfónico y sus sales (PARSOL® HS). Las sales de ácido 2-fenilbencimidazolsulfónico son, por ejemplo, sales alcalinas tales como las sales de sodio o de potasio, sales de amonio, sales de morfolina, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias como sales de monoetanolamina, sales de dietanolamina y similares.

- Derivados de salicilato tales como salicilato de isopropilbencilo, salicilato de bencilo, salicilato de butilo, salicilato de octilo (NEO HELIOPANS OS), salicilato de isoocitilo o salicilato de homomentilo (homosalato, HELIOPAN) y similares;

5 - Derivados de triazona tales como octiltriazona (UVINUL T-150), dioctilbutamidotriazona (UVASORB HEB) y similares.

Los ejemplos de agentes de protección contra UV-A, es decir, sustancias que tienen máximos de absorción entre alrededor de 320 y 400 nm, a considerar para la combinación con los compuestos de la presente invención son, por ejemplo, los siguientes compuestos orgánicos e inorgánicos:

10 - Derivados de dibenzoilmetano tales como 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoil-metano (PARSOL® 1789), dimetoxidibenzoilmetano, isopropildibenzoilmetano y similares;

- Derivados de benzotriazol tales como 2,2'-metilen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3,-tetrametilbutil)-fenol (TINOSORB M) y similares;

15 - Pigmentos tales como ZnO en micropartículas, y similares. La expresión "micropartículas" se refiere a un tamaño de partículas de alrededor de 5 nm a alrededor de 200 nm, particularmente de alrededor de 15 nm a alrededor de 100 nm. Las partículas de ZnO también se pueden revestir mediante óxidos metálicos tales como, por ejemplo, óxidos de aluminio o de circonio, mediante revestimientos orgánicos tales como, por ejemplo, polioles, meticona, estearato de aluminio, alquilsilano. Tales revestimientos son bien conocidos en la técnica.

20 Puesto que los derivados de dibenzoilmetano son fotolábiles, puede ser deseable fotoestabilizar estos agentes protectores contra UV-A. De este modo, la expresión "agente protección contra UV-A convencional" también se refiere a derivados de dibenzoilmetano tales como, por ejemplo, PARSOL 1789 estabilizado por, por ejemplo,

- Derivados de 3,3-difenilacrilato como se describen en la Publicaciones de Patentes Europeas EP 0.514.491 B1 y EP 0.780.119 A1;

- Derivados de bencilidenalcanfor como se describen en la patente US nº 5.605.680;

25 - Organosiloxanos que contienen grupos benzomalonato como se describen en la Publicaciones de Patentes Europeas EP 0358584 B1, EP 0538431 B1 y EP 0709080 A1.

30 Como bases cosméticas convencionales para las composiciones protectoras frente a la luz en el alcance de la presente invención se puede usar cualquier preparación convencional que corresponda a los requisitos cosméticos, por ejemplo cremas, lociones, emulsiones, pomadas, geles, disoluciones, pulverizaciones, barritas y leches; véase también: Sunscreens, Development, Evaluation and Regulatory Aspects, ed. N.Y. Lowe, N.A. Shaath, Marcel Dekker, Inc. New York and Basel, 1990. Habiendo considerado su buena lipofilia, los compuestos de la fórmula general I se pueden incorporar muy bien en preparaciones cosméticas que contienen aceites y grasas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle. En los Ejemplos, tlc. significa cromatografía de capa fina.

35 Ejemplo 1

40 a) A una mezcla de 7 g de 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-fenol (Tinuvin® P, CIBA SA.) en 35 ml de 1-metil-pirrolidona se añadieron 8,2 g de carbonato de sodio anhidro y 2 mg de yoduro de potasio. Se añadieron lentamente en una atmósfera de nitrógeno 8,5 g (44,7 mmoles) de 1-bromo-2-octeno (preparado a partir de 1-octeno-3-ol mediante el método de L. Miginiac y B. Mauzé, Bull. Soc. Chim. Francia 1968, 2544, 2547). La mezcla de reacción se dejó agitar durante dos horas a temperatura ambiente y durante 18 horas a 100°C. La reacción se monitorizó mediante tlc. (hexano:acetato de etilo = 3:1). La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 20°C, se vertió en agua y se extrajo (3x) con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, con NaOH 2N (2x) y con salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras concentrar y secar a alto vacío, se obtuvieron 10,7 g de 2-(2-oct-2-eniloxi-5-metil-fenil)-2H-benzotriazol líquido bruto según se identifica mediante RMN y MS.

50 b) Se calentaron a reflujo (230°C) en una atmósfera de nitrógeno 4 g (11,9 mmoles) de 2-(2-oct-2-eniloxi-5-metil-fenil)-2H-benzotriazol preparado como se describió anteriormente en 5 ml de N,N-dietilanilina. La reacción se monitorizó mediante tlc. (hexano:acetato de etilo = 2:1). Después de 165 min., la reacción estaba terminada, y se añadió una disolución de HCl 2n a la mezcla de reacción fría, seguido de extracción con éter (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de KOH al 10%, y la última se acidificó hasta pH 3-4 con HCl 5n y se extrajo con éter. Las fases etéreas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir 3,75 g (94%) de un líquido marrón, que contenía 8% de 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3-octen-2-il)-fenol. Este 8% del subproducto se identificó mediante RMN (CDCl₃): 0,87 ppm (Tr/3Pr); 1,26-1,4 (M/7Pr); 2,05 (D x Tr/2Pr); 2,38 (S/3Pr); 4,03 (Q x D/1Pr); 5,57 (D x Tr/1Pr); 5,72

- (D x D x Tr/1Pr); 7,05 (D/1Pr); 7,46 (M/2Pr); 7,90 (M/2Pr); 8,07 (D/1Pr) y 11,4 (S/1Pr), UV(CH₂Cl₂) 306 y 344 nm. Tras la cromatografía sobre gel de sílice (Merck) con hexano/éter dietílico se formaron cristales ligeramente amarillos del producto principal. P.f. 37-38°C. UV(CH₂Cl₂) 306 nm (16'800) y 344 nm (16'555); MS: 335 (M⁺), 264, 145 (100%), 117; RMN (CDCl₃): 0,87 ppm (Tr/3Pr); 1,26-1,4 (M/6Pr); 1,77 (D x Tr/2Pr); 2,38 (S/3Pr); 3,90 (D x Tr/1Pr); 5,05 (D/1Pr); 5,10 (D/1Pr); 6,04 (D x D x D/1 Pr); 7,05 (D/1Pr); 7,46 (M/2Pr); 7,90 (M/2Pr); 8,07 (D/1 Pr) y 11,4 (S/1Pr).

En una reacción separada, se calentó 1 g del material de partida anterior sin disolvente en un horno Kugelrohr durante 270 min. a 220°C. Se obtuvo 2-benzotriazol-2-il-4-metil-6-(1-octen-3-il)-fenol prácticamente puro con rendimiento cuantitativo.

- 10 El producto es fácilmente mezclable con disolventes cosméticos como, por ejemplo, Cétiol LC (caprilato-caprato de cocoílo). Se ha demostrado que cuando se irradia en dilución elevada con una lámpara de mercurio de 150 W de Heraeus, el producto es fotoestable.

Ejemplo 2

- 15 a) A 7,98 g (24,7 mmoles) de 2-(benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-6-fenol (Aldrich) en 40 ml de 1-metil-pirrolidona y 6,5 g de carbonato de sodio anhidro, se añadieron lentamente en una atmósfera de nitrógeno 5,8 g (35,7 mmoles) de 1-bromo-2-hexeno (preparado a partir de 1-hexeno-3-ol mediante el método de L. Miginiac y B. Mauzé, Bull. Soc. Chim. Francia 1968, 2544, 2547). La mezcla de reacción se dejó agitar durante dos horas a temperatura ambiente, y durante 18 horas a 80°C. La reacción se monitorizó mediante tlc. (hexano:éter:CH₂Cl₂ = 3:1:1). La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 20°C y se repartió (3x) 20 entre agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, con NaOH 2n (2x) y con salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras concentrar, se obtuvo un producto cristalino bruto, que se recristalizó en hexano para producir 6,17 g de 2-(2-hex-2-eniloxi-5-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenil)-2H-benzotriazol, P.f. 80-81°C; UV(CH₂Cl₂): 287 nm (16'305); MS: 405 (M⁺), 323, 252 (100%).

- 25 b) Se calentaron a reflujo 5,6 g (13,8 mmoles) de 2-(2-hex-2-eniloxi-5-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenil)-2H-benzotriazol preparado como se describió anteriormente en 100 ml de N,N-dimetilanilina. La reacción se monitorizó mediante tlc. (hexano:acetato de etilo = 7:3). Tras 22 horas, la reacción estaba terminada. La N,N-dimetilanilina se separó por destilación, y el producto se liberó de la amina residual en alto vacío para producir 4,7 g (84%) de 2-(benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(1-hexen-3-il)-fenol como un líquido naranja. UV(CH₂Cl₂): 305 nm (16'007) y 343 nm (14'359); MS: 405 (M⁺), 334 (100%).

- 30 El producto es fácilmente mezclable con disolventes cosméticos como, por ejemplo, Cétiol LC (caprilato-caprato de cocoílo). Se ha demostrado que cuando se irradia en dilución elevada con una lámpara de mercurio de 150 W de Heraeus, el producto es fotoestable.

Ejemplo 3

- 35 Se hidrogenaron durante 4 horas en una presión de hidrógeno normal 0,5 g de 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-octen-3-il)-fenol y una traza de "catalizador Lindlar" (Fluka) en 20 ml de hexano. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir (cuantitativamente) 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3-octil)-fenol como un líquido amarillo. UV(CH₂Cl₂): 306 nm (14'602) y 346 nm (13'850); MS: 337 (M⁺), 308, 266, 238 (100%).

- 40 El producto es fácilmente mezclable con disolventes cosméticos como, por ejemplo, Cétiol LC (caprilato-caprato de cocoílo). Se ha demostrado que cuando se irradia en dilución elevada con una lámpara de mercurio de 150 W de Heraeus, el producto es fotoestable.

Ejemplo 4

- 45 Se hidrogenaron durante 5 horas en una presión de hidrógeno normal 2 g de 2-(benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(1-hexen-3-il)-fenol y una traza de "catalizador Lindlar" (Fluka) en 25 ml de hexano. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir 2g 2-(benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(3-hexil)-fenol como un líquido naranja. UV(CH₂Cl₂): 306 nm (15'121) y 346 nm (13'120); MS: 407 (M⁺), 336 (100%).

El producto es fácilmente mezclable con disolventes cosméticos como, por ejemplo, Cétiol LC (caprilato-caprato de cocoílo). Se ha demostrado que cuando se irradia en dilución elevada con una lámpara de mercurio de 150 W de Heraeus, el producto es fotoestable.

Ejemplo 5

Preparación de una loción protectora solar aniónica de O/W UV-B y UV-A:

Loción protectora solar de amplio espectro que contiene 4% de un compuesto del ejemplo 4.

% en peso	Compuesto	Proveedor	Nombre químico
Parte A			
3	PARSOL® MCX	1)	Metoxicinamato de octilo
4	Producto del ejemplo 4		
3	PARSOL® 500	1)	4-Metilbencilidenalcanfor
4	PARSOL® 1789	1)	4-t-Butil-4'-metoxi-dibenzoilmetano
2	Monoestearato de glicerilo		Estearato de glicerilo
2	Alcohol cetílico extra		Alcohol cetílico
2	Ganex V-220	2)	Copolímero de PVP/eicoseno
4	Ceraphyl 375	2)	Neopentanoato de isoestearilo
4	Ceraphyl 847	2)	Estearoilestearato de octildodecilo
2	Amphisol K	1)	Cetilfosfato de potasio
0,1	Edeta BD		EDTA disódico
0,6	Phenonip	3)	Fenoxietanol y Metil-, Etil-, Propil- y Butil-parabeno
Parte B			
11,15	Agua desionizada		Agua desionizada
50	Disolución de Carbopol 934 al4) 1%		Carbómero
5	Propilenglicol		1,2-Propanodiol
0,15	Nipagin M	3)	Metilparabeno
3	KOH(10%)		Hidróxido de potasio
c.s.	Aceite de perfume		Fragancia

5 La Parte A se calentó en un reactor hasta 85°C. Cuando estuvo homogénea, se añadió la Parte B, seguido de la adición de KOH precalentado (75°C), se enfrió y se desgasificó la emulsión.

Ejemplo 6

Preparación de loción protectora solar de O/W UV-B y UV-A:

Loción protectora solar de amplio espectro que contiene 2% de un compuesto del ejemplo 3.

% en peso	Compuesto	Proveedor	Nombre químico
2	PARSOL® MCX	1)	Metoxicinamato de octilo
2	Producto del ejemplo 3		
3	PARSOL® 1789	1)	4-t-Butil-4'-metoxi-dibenzoilmetano
12	Cetiol LC	6)	caprilato/caprato de cocoilo
4	Dermol 185	6)	Neopentanoato de isoestearilo
0,25	Monoestearato de dietilenglicol		estearato de PEG-2

ES 2 392 394 T3

1	Alcohol cetílico		Alcohol cetílico
0,25	MPOB/PPOB		Metil-propilparabeno
0,1	EDTA BD		EDTA-sal de sodio
1	Amphisol DEA	1)	Cetilfosfato de dietanolamina
Parte B			
20	Permulene TR-1 (+%)	4)	Acrilato de alquilo de C10-C30
48,6	Agua desionizada		Agua desionizada
5	Propilenglicol		1,2-Propanodiol
0,8	KOH(10%)		Hidróxido de potasio

La Parte A se calentó en un reactor hasta 85°C. La Parte B se añadió lentamente en 10 min., seguido de la adición de KOH, se enfrió y se desgasificó la emulsión.

Proveedor

1) F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD, CH-4070 Basel / Suiza

5 2) International Specialty Products ISP

3) NIPA LABORATORIES LTD, Mid Glam. - CF38 2SN / Inglaterra

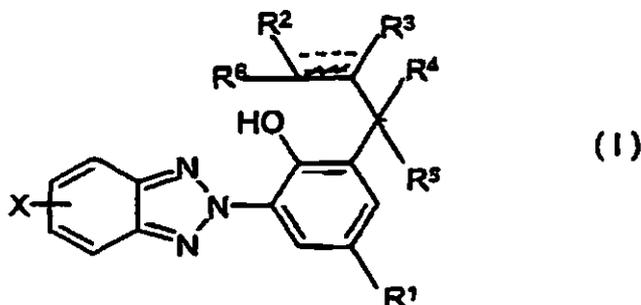
4) B.F. GOODRICH COMPANY, Brecksville - OH 44141 / USA

5) HENKEL K.G, Dusseldorf / Alemania

6) BERNEL Chemical Co. INC. Englwood NJ. USA

REIVINDICACIONES

1. Una composición cosmética o dermatológica protectora de la luz que comprende un compuesto de la fórmula general I



5 en la que R¹ es alquilo; R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son, independientemente, hidrógeno, alquilo o alqueno; X es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi; y el enlace discontinuo es un enlace opcional,

con la condición de que uno de R⁴ y R⁵ sea alquilo que tenga al menos 2 átomos de carbono, o sea alqueno;

y un material vehículo usado convencionalmente en tales composiciones.

2. La composición como en la reivindicación 1, en la que el compuesto de la fórmula I se selecciona del grupo que consiste en 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-octen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(1-hexen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-decen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-hexen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-dodecen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-hexadecen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3-octil)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(3-hexil)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-metil-6-(3-hexil)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3-decil)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3-dodecil)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3-hexadecil)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3,7-dimetil-3-octil)-fenol y 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3,7-dimetil-1-octen-3-il)-fenol.

3. La composición como en la reivindicación 1, en la que el compuesto de la fórmula I es 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-octen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(1-hexen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3-octil)-fenol o 2-(benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(3-hexil)-fenol.

4. La composición como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende al menos un agente protector adicional contra UV-A y/o UV-B.

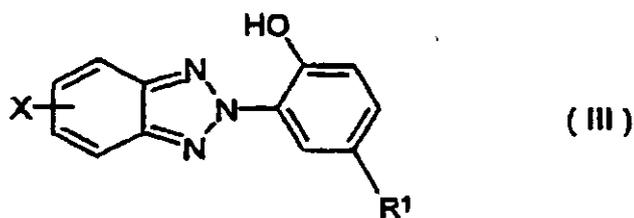
5. Uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-octen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(1-hexen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-decen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-hexen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-dodecen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-hexadecen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(3-hexil)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3-hexil)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3,7-dimetil-3-octil)-fenol y 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3,7-dimetil-1-octen-3-il)-fenol, como agente protector contra la luz UV.

6. El uso como en la reivindicación 5, en el que el compuesto de la fórmula I se selecciona del grupo que consiste en 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-octen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(1-hexen-3-il)-fenol, y 2-(benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(3-hexil)-fenol.

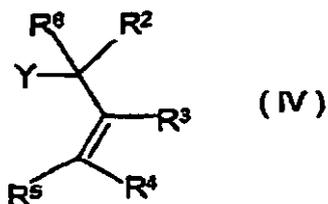
7. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-octen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(1-hexen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-decen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-hexen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-dodecen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(1-hexadecen-3-il)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(3-hexil)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3-hexil)-fenol, 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3,7-dimetil-3-octil)-fenol y 2-(benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(3,7-dimetil-1-octen-3-il)-fenol.

8. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la reivindicación 7, que comprende las etapas de

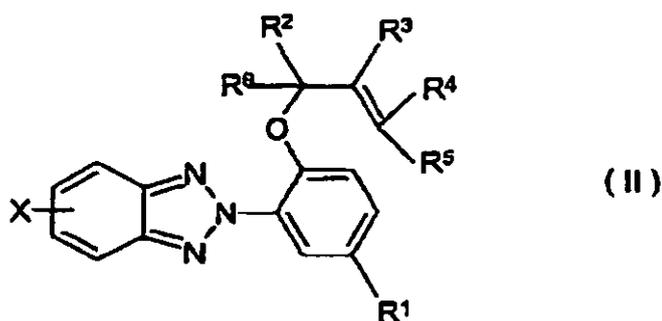
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general III



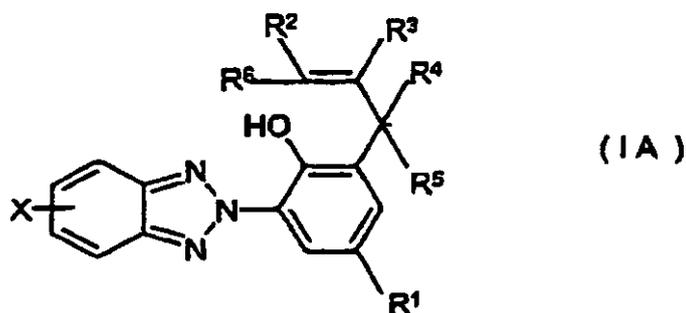
en la que X es hidrógeno y R¹ es metilo o 1,1,3,3-tetrametilbutilo, con un compuesto de la fórmula general IV



5 en la que R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, uno de R⁴ y R⁵ es etilo o vinilo y el otro es hidrógeno o metilo, R⁶ es metilo, n-propilo, 2-metilopropilo, n-pentilo, n-heptilo, n-undecilo, para obtener un compuesto de la fórmula general II



10 b) calentar el compuesto de la fórmula general II obtenido en la etapa a) para producir compuesto de la fórmula general IA,



y

c) hidrogenar el doble enlace en el compuesto de la fórmula general IA;

en el que, en las fórmulas anteriores IA y II, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y X son como se definen anteriormente para las fórmulas III y IV, e Y es un grupo saliente.

15 9. Compuestos de la fórmula II como se define en la reivindicación 8.