

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 798**

51 Int. Cl.:

C07D 307/62 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61P 17/16 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2008 E 08828057 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2189452**

54 Título: **Derivados de ácido ascórbico y sales de los mismos, proceso para su producción y preparaciones cosméticas de los mismos**

30 Prioridad:

22.08.2007 JP 2007216448

22.08.2007 JP 2007216446

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.02.2013

73 Titular/es:

SEIWA KASEI COMPANY, LIMITED (100.0%)

1-2-14, Nunoichi-cho Higashiosaka-shi

Osaka 579-8004, JP

72 Inventor/es:

YOSHIOKA, MASATO;

TAIRA, NORIHISA;

HASHIMOTO, NAOYA;

KAMIYAMA, AKANE y

UEHARA, KEIICHI

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 396 798 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 de ácido ascórbico y sales de los mismos, proceso para su producción y preparaciones cosméticas de los mismos.

Campo técnico

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo usado adecuadamente como material bruto de un cosmético o similar. La presente invención se refiere también a un procedimiento de producción del derivado de ácido ascórbico. Adicionalmente, la presente invención se refiere a un cosmético obtenido formulando el derivado de ácido ascórbico o sal del mismo.

Antecedentes de la técnica

- 10 **[0002]** El ácido ascórbico es un antioxidante seguro y útil, y es conocido como un compuesto que tiene un excelente efecto blanqueante. Por otro lado, es inestable frente a la luz, calor y oxidación, lo que impide un adecuado uso del mismo en el campo cosmético. Se sugieren entonces diversos derivados de ácido ascórbico o sales de los mismos como materiales que tienen una estabilidad mejorada con el tiempo en comparación con el ácido ascórbico, y se sugiere formularlos en un agente cutáneo externo para blanqueamiento (documento de patente 1, documento de patente 2) y formularlos en un cosmético (documento de patente 3).

[0003] Sin embargo, muchos de los derivados de ácido ascórbico y sales de los mismos anteriormente descritos tienen problemas tales como de coloración y generación de olor con el tiempo y similares, y la estabilidad con el tiempo de los mismos sigue siendo insuficiente. Además, la duración de la actividad en un cuerpo vivo es corta. Por tanto, existe el deseo de mejorar la misma.

- 20 **[0004]** Se sugieren como materiales que mejoran adicionalmente la estabilidad con el tiempo un fosfato de ácido ascórbico y un glucósido de ácido ascórbico, que generan ácido ascórbico mediante la acción de una enzima, y similares (documento de patente 4). Sin embargo, su producción es complicada y son caros. Se desea entonces un derivado de ácido ascórbico que tenga las excelentes funciones poseídas originalmente por los derivados de ácido ascórbico, tales como efecto blanqueante, efecto promotor de la producción de colágeno y similares, que muestre
25 estabilidad con el tiempo y, adicionalmente, que pueda producirse mediante un procedimiento de producción barato y sencillo.

(Documento de patente 1) JP-A nº 62-221611

(Documento de patente 2) JP-A nº 2005-60239

(Documento de patente 3) JP-A nº 1-228978

- 30 (Documento de patente 4) patente japonesa nº 2926412

Sumario de la invención

Problema a resolver por la invención

- [0005]** Es un objeto de la presente invención proporcionar un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo novedoso que tenga las excelentes funciones poseídas originalmente por el ácido ascórbico, tales como efecto
35 blanqueante, efecto promotor de la producción de colágeno y similares, y que muestre estabilidad y poca coloración, cambio de olor, reducción de actividad y similares incluso tras almacenamiento durante un largo periodo de tiempo. Es otro objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento de producción que sea capaz de producir fácil y económicamente este derivado de ácido ascórbico o sal del mismo novedoso. Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un cosmético obtenido formulando este derivado de ácido ascórbico o sal del
40 mismo novedoso.

Medios para resolver el problema

- [0006]** Los presentes inventores han investigado extensamente en vistas de las situaciones anteriormente descritas, y han encontrado como resultado que un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo novedoso de la siguiente fórmula (I) tiene propiedades excelentes tales como efecto blanqueante, efecto humectante, efecto
45 promotor de la producción de colágeno y similares, así como muestra estabilidad y poca coloración, cambio de olor, reducción de actividad y similares, incluso tras almacenamiento durante un largo periodo de tiempo. Los presentes inventores han encontrado adicionalmente que puede producirse fácilmente un derivado de ácido ascórbico novedoso de la siguiente fórmula (I) haciendo reaccionar simplemente ácido ascórbico con un compuesto que tenga un esqueleto epoxidico tal como glicidol, alquilglicidiléter, epoxialcano o similar. La presente invención se ha

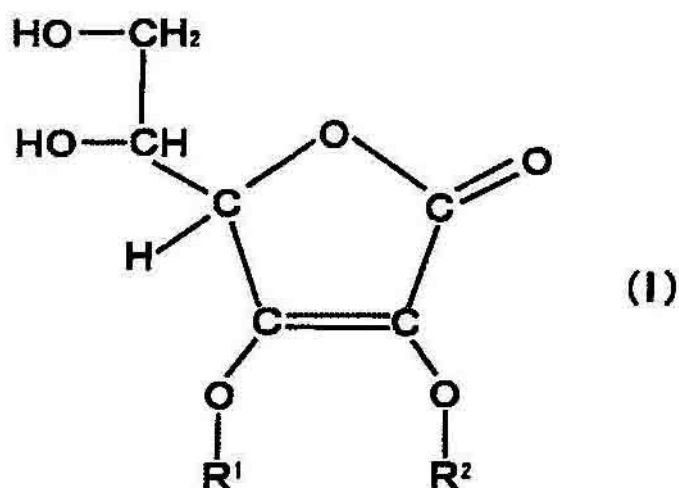
completado basándose en estos descubrimientos.

[0007] La presente invención proporciona un derivado de ácido ascórbico representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal del mismo (Reivindicación 1).

[0008]

5

(Fórmula química 1)



[0009] [en la que

R^1 representa H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono, un grupo bencilo, $R^3-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $R^4-O-CH_2-CH(CH_2OH)-$, $R^5-CH(CH_2OH)-$, $R^6-CH(OH)-CH_2-$ o un grupo hidroxiciclohexilo,

R^2 representa H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono, un grupo bencilo, $R^7-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $R^8-O-CH_2-CH(CH_2OH)-$, $R^9-CH(CH_2OH)-$, $R^{10}-CH(OH)-CH_2-$ o un grupo hidroxiciclohexilo aquí,

R^3 y R^4 representan H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono o un grupo fenilo,

R^5 y R^6 representan H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono o un grupo fenilo,

R^7 y R^8 representan H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono o un grupo fenilo,

R^9 y R^{10} representan H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono o un grupo fenilo,

a condición de que cuando R^1 representa H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono o un grupo bencilo, R^2 no represente ninguno de H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono ni un grupo bencilo].

[0010] La presente invención es un derivado de ácido ascórbico representado por la fórmula (I) anteriormente descrita. Adicionalmente, cuando R^1 sea H o R^2 sea H en la fórmula (I) anteriormente descrita, las sales de derivado de ácido ascórbico obtenidas sustituyendo un ión de hidrógeno generado mediante la disociación de este H por un ión positivo tal como un ión metálico, ión de amonio y similares están también incluidas en la presente invención.

[0011] Como se describe más adelante, un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo representado por la fórmula general (I) puede producirse mediante un procedimiento que tiene un proceso de reacción de un compuesto que tiene un anillo epoxídico (compuesto epoxídico) seleccionado de glicidol, alquilglicidiléter, alquenilglicidiléter,

- fenilglicidiléter, óxido de etileno, epoxialcano, epoxialqueno, óxido de estireno y epóxido alicíclico de estructura específica con un grupo hidroxilo en posición 2 y/o posición 3 del ácido ascórbico. Al hacer reaccionar ácido ascórbico con glicidol, alquilglicidiléter, alquenilglicidiléter o fenilglicidiléter, se generan en algunos casos una mezcla de un compuesto en que R^1 es $R^3-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ y un compuesto en que R^1 es $R^4-O-CH_2-CH(CH_2OH)-$, o una
- 5 mezcla de un compuesto en que R^2 es $R^7-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ y un compuesto en que R^2 es $R^8-O-CH_2-CH(CH_2OH)-$, y al hacer reaccionar ácido ascórbico con óxido de etileno, epoxialcano, epoxialqueno u óxido de estireno, se generan en algunos casos una mezcla de un compuesto en que R^1 es $R^5-CH(CH_2OH)-$ y un compuesto en que R^1 es $R^6-CH(OH)-CH_2-$, y una mezcla de un compuesto en que R^2 es $R^9-CH(CH_2OH)-$ y un compuesto en que R^2 es $R^{10}-CH(OH)-CH_2-$.
- 10 **[0012]** En la reacción anteriormente descrita, se abre un anillo epoxídico para generar un grupo hidroxilo primario o grupo hidroxilo secundario y se obtiene una mezcla de ellos. Sin embargo, el anillo epoxídico se abre predominantemente para generar un grupo hidroxilo secundario y se conecta con un grupo hidroxilo de ácido ascórbico. Por lo tanto, se genera más fácilmente un compuesto en que R^1 es $R^3-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ o $R^6-CH(OH)-CH_2-$ que un compuesto en que R^1 es $R^4-O-CH_2-CH(CH_2OH)-$ o $R^5-CH(CH_2OH)-$, y se genera más
- 15 fácilmente un compuesto en que R^2 es $R^7-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ o $R^{10}-CH(OH)-CH_2-$ que un compuesto en que R^2 es $R^8-O-CH_2-CH(CH_2OH)-$ o $R^9-CH(CH_2OH)-$. Es decir, se genera más fácilmente un compuesto de fórmula (I) en que R^1 es H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono, un grupo bencilo, $R^3-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $R^6-CH(OH)-CH_2-$ o un grupo hidroxiciclohexilo, y R^2 es H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono, un
- 20 grupo bencilo, $R^7-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $R^{10}-CH(OH)-CH_2-$ o un grupo hidroxiciclohexilo como derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según la reivindicación 1.
- [0013]** La invención de la reivindicación 2 es un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según la reivindicación 1 que se caracteriza porque R^1 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono, un grupo bencilo, $R^3-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $R^4-O-CH_2-CH(CH_2OH)-$, $R^5-CH(CH_2OH)-$, $R^6-CH(OH)-CH_2-$ o un grupo hidroxiciclohexilo, y R^2 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 22
- 25 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono, un grupo bencilo, $R^7-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $R^8-O-CH_2-CH(CH_2OH)-$, $R^9-CH(CH_2OH)-$, $R^{10}-CH(OH)-CH_2-$ o un grupo hidroxiciclohexilo en la fórmula (I) anteriormente descrita. Aquí, de R^3 a R^{10} representan los mismos significados que se definen para la invención según la reivindicación 1.
- 30 **[0014]** Los derivados de ácido ascórbico descritos anteriormente o sales de los mismos de la presente invención tienen una estabilidad con el tiempo mucho mejor que el ácido ascórbico. Entre ellos, aquellos en que R^2 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono, un grupo bencilo, $R^7-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $R^8-O-CH_2-CH(CH_2OH)-$, $R^9-CH(CH_2OH)-$, $R^{10}-CH(OH)-CH_2-$ o un grupo hidroxiciclohexilo (a saber, R^2 no es H), son preferibles desde el punto de vista de que muestran una mejor
- 35 estabilidad con el tiempo que aquellos en que R^2 es H y R^1 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono, un grupo bencilo, $R^3-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $R^4-O-CH_2-CH(CH_2OH)-$, $R^5-CH(CH_2OH)-$, $R^6-CH(OH)-CH_2-$ o un grupo hidroxiciclohexilo. Adicionalmente, aquellos en que tanto R^1 como R^2 están sustituidos con los grupos anteriormente descritos son particularmente mejores en la estabilidad con el tiempo y particularmente preferibles a este respecto. La reivindicación 2 corresponde a esta
- 40 realización particularmente preferible.
- [0015]** Los ejemplos específicos de derivado de ácido ascórbico representado por la fórmula general (I) incluyen los compuestos mostrados a continuación, pero el alcance de la presente invención no debería limitarse a aquellos mostrados a continuación.

[0016] En los siguientes ejemplos:

- 45 glicerilo denota $HOCH_2-CH(OH)-CH_2-$ o $HOCH_2-CH(CH_2OH)-$,

grupo alquilglicerilo denota $R-O-CH_2-CH(OH)CH_2-$ o $R-O-CH_2-CH(CH_2OH)-$ (R representa un grupo alquilo),

- grupo alquilo denota un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo heptilo, grupo octilo, grupo nonilo, grupo decilo, grupo undecilo, grupo dodecilo, grupo tridecilo, grupo tetradecilo, grupo pentadecilo, grupo hexadecilo, grupo heptadecilo, grupo octadecilo, grupo nonadecilo, grupo
- 50 eicosilo, grupo behenilo o similares,

grupo alqueno denota un grupo vinilo, grupo alilo, grupo butenilo, grupo isobutenilo, grupo crotilo, grupo octenilo, grupo decenilo, grupo dodecenilo o similares,

grupo hidroxialquilo denota $R-CH_2-CH(OH)-$ o $R-CH(OH)-CH_2-$ (R representa un grupo alquilo) e incluye, por ejemplo, grupo hidroxietilo, grupo hidroxipropilo, grupo hidroxibutilo, grupo hidroxipentilo, grupo hidroxihexilo, grupo

hidroxiheptilo, grupo hidroxiocetilo, grupo hidroxinonilo, grupo hidroxidecilo, grupo hidroxiundecilo, grupo hidroxidodecilo, grupo hidroxitridecilo, grupo hidroxitradecilo, grupo hidroxipentadecilo, grupo hidroxihexadecilo, grupo hidroxihexadecilo, grupo hidroxioctadecilo, grupo hidroxinonadecilo, grupo hidroxiicosilo y grupo hidroxibehenilo.

5 **[0017]**

(1) ácido 3-O-glicerilascórbico

ácido 3-O-alquilglicerilascórbico, por ejemplo, ácido 3-O-metilglicerilascórbico, ácido 3-O-eicosilglicerilascórbico,

ácido 3-O-alquenilglicerilascórbico, por ejemplo, ácido 3-O-alilglicerilascórbico, ácido 3-O-crotilglicerilascórbico, ácido 3-O-vinilglicerilascórbico, ácido 3-O-isobutenilglicerilascórbico, ácido 3-O-octenilglicerilascórbico, ácido 3-O-decenilglicerilascórbico, ácido 3-O-dodecenilglicerilascórbico y ácido 3-O-fenilglicerilascórbico,

[0018]

(2) ácido 2-O-glicerilascórbico

ácido 2-O-alquilglicerilascórbico, por ejemplo, ácido 2-O-metilglicerilascórbico, ácido 2-O-eicosilglicerilascórbico,

ácido 2-O-alquenilglicerilascórbico, por ejemplo, ácido 2-O-alilglicerilascórbico, ácido 2-O-dodecenilglicerilascórbico y ácido 2-O-fenilglicerilascórbico,

(3) ácido 2,3-di-O-glicerilascórbico,

ácido 2,3-di-O-alquilglicerilascórbico, ácido 2,3-di-O-alquenilglicerilascórbico y ácido 2,3-di-O-fenilglicerilascórbico,

(4) ácido 3-O-hidroxiálquilascórbico y ácido 3-O-hidroxifeniletilascórbico,

(5) ácido 2-O-hidroxiálquilascórbico y ácido 2-O-hidroxifeniletilascórbico,

20 (6) ácido 2,3-di-O-hidroxiálquilascórbico y ácido 2,3-di-O-hidroxifeniletilascórbico,

[0019]

(7) ácido 3-O-gliceril-2-O-alquilglicerilascórbico, ácido 3-O-gliceril-2-O-alquenilglicerilascórbico y ácido 3-O-gliceril-2-O-fenilglicerilascórbico,

(8) ácido 3-O-gliceril-2-O-hidroxiálquilascórbico y ácido 3-O-gliceril-2-O-hidroxifenilascórbico,

25 (9) ácido 3-O-gliceril-2-O-alquilascórbico y ácido 3-O-gliceril-2-O-alquenilascórbico,

(10) ácido 3-O-alquilgliceril-2-O-alquilglicerilascórbico (aquí, 3-alquilo y 2-alquilo son diferentes entre sí), ácido 3-O-alquilgliceril-2-O-alquenilglicerilascórbico y ácido 3-O-alquilgliceril-2-O-fenilglicerilascórbico,

(11) ácido 3-O-alquilgliceril-2-O-hidroxiálquilglicerilascórbico, ácido 3-O-alquenilgliceril-2-O-hidroxiálquilglicerilascórbico, ácido 3-O-alquilgliceril-2-O-hidroxiálquenilglicerilascórbico, ácido 3-O-alquenilgliceril-2-O-hidroxiálquenilglicerilascórbico y ácido 3-O-alquilgliceril-2-O-fenilglicerilascórbico,

(12) ácido 3-O-alquilgliceril-2-O-alquilascórbico y ácido 3-O-alquilgliceril-2-O-alquenilascórbico,

(13) ácido 3-O-hidroxiálquil-2-O-alquilascórbico y ácido 3-O-hidroxiálquil-2-O-alquenilascórbico,

(14) ácido 3-O-hidroxiálquil-2-O-alquilglicerilascórbico y ácido 3-O-hidroxiálquil-2-O-alquenilglicerilascórbico,

(15) ácido 3-O-hidroxiálquil-2-O-hidroxiálquilascórbico y ácido 3-O-hidroxiálquil-2-O-hidroxifeniletilascórbico,

35 (16) ácido 3-O-hidroxiciclohexilascórbico y ácido 2-O-hidroxiciclohexilascórbico, ácido 3-O-gliceril-2-O-bencilascórbico y ácido 2-O-gliceril-3-O-bencilascórbico.

[0020] La invención de la reivindicación 3 es un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según la reivindicación 1, que se caracteriza porque R^1 es H, o R^3 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R^4 -O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R^5 -CH(CH₂OH)-, R^6 -CH(OH)-CH₂- o un grupo hidroxiciclohexilo, y R^2 es H, o R^7 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R^8 -O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R^9 -CH(CH₂OH)-, R^{10} -CH(OH)-CH₂- o un grupo hidroxiciclohexilo (aquí, al menos uno de R^1 y R^2 no es H), en la fórmula general (I) anteriormente descrita. Aquí, R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan los mismos significados que se definen para la invención según la reivindicación 1. El derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según esta

realización puede producirse fácilmente mediante un procedimiento de producción de la presente invención descrito a continuación. Cuando R^1 o R^2 es H, puede convertirse en una sal. Al convertirlo en una sal, se potencia la aplicabilidad a cosmético en algunos casos, por ejemplo, mediante la mejora de la estabilidad del cosmético.

[0021] El derivado de ácido ascórbico de la reivindicación 3 puede obtenerse haciendo reaccionar ácido ascórbico con un compuesto epoxídico seleccionado de glicidol, alquilglicidiléter, alquenilglicidiléter, fenilglicidiléter, óxido de etileno, epoxialcano, epoxialqueno, óxido de estireno y epóxido alicíclico de estructura específica, por tanto con eterificación selectiva de posición de solo los grupos hidroxilo en posición 2 y/o posición 3 entre los cuatro grupos hidroxilo situados en las posiciones 2, 3, 5 y 6 del ácido ascórbico, como se describe a continuación.

[0022] Particularmente, puede obtenerse un derivado de ácido ascórbico de la reivindicación 3 en que R^1 es H, R^3 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂- o R^4 -O-CH₂-CH(CH₂OH)- y R^2 es H, R^7 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂- o R^8 -O-CH₂-CH(CH₂OH)- (aquí, al menos uno de R^1 y R^2 no es H) en la fórmula (I), haciendo reaccionar ácido ascórbico con glicidol, alquilglicidiléter, alquenilglicidiléter o fenilglicidiléter de estructura específica.

[0023] Puede obtenerse un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la reivindicación 3 en que R^1 es H, R^5 -CH(CH₂OH)- o R^6 -CH(OH)-CH₂- y R^2 es H, R^9 -CH(CH₂OH)- o R^{10} -CH(OH)-CH₂- (aquí, al menos uno de R^1 y R^2 no es H) en la fórmula (I), haciendo reaccionar ácido ascórbico con óxido de etileno, epoxialcano, 1,2-epoxiciclohexano u óxido de estireno de estructura específica.

[0024] En un derivado de ácido ascórbico de fórmula (I) anteriormente descrita en que R^1 o R^2 es H, puede sustituirse un ión de hidrógeno generado mediante disociación del H por un ión positivo tal como un ión metálico, ión de amonio y similares formando una sal, y esta sal se incluye también en el alcance de la presente invención. Esta sal incluye sales inorgánicas y sales orgánicas. Las sales inorgánicas incluyen sales de un metal alcalino tal como sodio y potasio, sales de un metal alcalinotérreo tales como calcio y magnesio, sal de amonio y similares. Las sales orgánicas incluyen una sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de aminoácido básico y similares. La formación de la sal puede llevarse a cabo mediante el mismo procedimiento que para un procedimiento de formación de sal conocido tal como neutralización de una disolución acuosa de un derivado de ácido ascórbico en que R^1 o R^2 es H con una sustancia básica.

[0025] El derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la presente invención tiene las excelentes funciones poseídas originalmente por el ácido ascórbico tal como efecto blanqueante, efecto promotor de la producción de colágeno y similares, tiene efecto humectante y muestra una buena estabilidad y poca coloración, cambio de olor, reducción de actividad y similares incluso tras almacenamiento durante un periodo largo de tiempo. Particularmente, los derivados de ácido ascórbico (A) a (E) enumerados a continuación muestran un mejor efecto blanqueante y son por tanto elegibles.

[0026] (A) Un derivado de ácido ascórbico según la reivindicación 1, es decir, un derivado de ácido ascórbico representado por la fórmula (I) en que uno de R^1 o R^2 es HO-CH₂-CH(OH)-CH₂- y el otro de R^1 o R^2 es un grupo alquilo que tiene de 4 a 16 átomos de carbono (reivindicación 4). Entre los compuestos de la reivindicación 4, los compuestos en que el otro de R^1 o R^2 es un grupo alquilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono muestran un efecto blanqueante excelente adicional. Especialmente, los compuestos en que R^1 es HO-CH₂-CH(OH)-CH₂- y R^2 es un grupo alquilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono muestran un efecto blanqueante particularmente excelente.

[0027] (B) Un derivado de ácido ascórbico según la reivindicación 1, es decir, un derivado de ácido ascórbico representado por la fórmula (I) en que uno de R^1 o R^2 es R^a -O-CH₂-CH(OH)-CH₂- (R^a representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono) y el otro de R^1 o R^2 es un grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (reivindicación 5). Entre los compuestos de la reivindicación 5, los compuestos en que R^a es un grupo butilo y el otro de R^1 o R^2 es un grupo alquilo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono y los compuestos en que R^a es un grupo alquilo que tiene de 12 a 16 átomos de carbono y el otro de R^1 o R^2 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono muestran un efecto blanqueante excelente adicional. Especialmente, los compuestos en que R^1 es CH₃(CH₂)₃-OCH₂-CH(OH)-CH₂- y R^2 es un grupo alquilo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono y los compuestos en que R^1 es R^a -O-CH₂-CH(OH)-CH₂- (R^a representa un grupo alquilo que tiene de 12 a 16 átomos de carbono) y R^2 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono muestran un efecto blanqueante particularmente excelente.

[0028] (C) Un derivado de ácido ascórbico según la reivindicación 1, es decir, un derivado de ácido ascórbico representado por la fórmula (I), en que uno de R^1 o R^2 es R^b -CH(CH₂OH)- (R^b representa un grupo alquilo que tiene de 6 a 20 átomos de carbono) y el otro de R^1 o R^2 es un grupo alquilo que tiene de 4 a 6 átomos de carbono o R^c -CH(CH₂OH)- (R^c representa un grupo alquilo que tiene de 4 a 6 átomos de carbono) (reivindicación 6). Entre los compuestos de la reivindicación 6, los compuestos en que R^b es un grupo alquilo que tiene de 8 a 12 átomos de carbono muestran un efecto blanqueante excelente adicional. Especialmente, los compuestos en que R^1 es R^b -CH(CH₂OH)- (R^b representa un grupo alquilo que tiene de 8 a 12 átomos de carbono) muestran un efecto blanqueante particularmente excelente.

[0029] (D) Un derivado de ácido ascórbico según la reivindicación 1, es decir, un derivado de ácido ascórbico representado por la fórmula (I) en que uno de R^1 o R^2 es R^e -O-CH₂-CH(OH)-CH₂- (R^e representa un grupo fenilo) (reivindicación 7). Entre los compuestos de la reivindicación 7, los compuestos en que R^1 es R^e -O-CH₂-CH(OH)-CH₂- y R^2 es un grupo bencilo o R^f -O-CH₂-CH(OH)-CH₂- (R^f representa un grupo fenilo) muestran un efecto blanqueante particularmente excelente.

[0030] (E) Un derivado de ácido ascórbico según la reivindicación 1, es decir, un derivado de ácido ascórbico representado por la fórmula (I) en que uno de R^1 o R^2 es HO-CH₂-CH(OH)-CH₂- y el otro de R^1 o R^2 es R^d -O-CH₂-CH(OH)-CH₂- (R^d representa un grupo alquilo que tiene de 10 a 16 átomos de carbono) (reivindicación 8). Entre los compuestos de la reivindicación 8, los compuestos en que R^1 es HO-CH₂-CH(OH)-CH₂- y R^2 es R^d -O-CH₂-CH(OH)-CH₂- muestran un efecto blanqueante particularmente excelente.

[0031] Además, un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la presente invención en que R^1 es R^3 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R^4 -O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R^5 -CH(CH₂OH)- o R^6 -CH(OH)-CH₂- y/o R^2 es R^7 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R^8 -O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R^9 -CH(CH₂OH)- o R^{10} -CH(OH)-CH₂- y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 o R^{10} es un grupo alquilo de cadena larga o grupo alqueno de cadena larga, particularmente que tiene 8 o más átomos de carbono en la fórmula (I), tiene la característica de que puede producir una emulsión incluso si no se usa un tensioactivo de tipo polioxietileno, tal como polioxietilenaalquiléter, y tiene también la característica de que es ventajoso para producir un agente.

[0032] Un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la presente invención en que R^1 es R^3 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R^4 -O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R^5 -CH(CH₂OH)- o R^6 -CH(OH)-CH₂- y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^2 representan H, alquilo o alqueno, y el número total de átomos de carbono de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^2 es 4 o menos en la fórmula (I),

un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la presente invención en que R^2 es R^7 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R^8 -O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R^9 -CH(CH₂OH)- o R^{10} -CH(OH)-CH₂- y R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^1 representan H, alquilo o alqueno, y el número total de átomos de carbono de R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^1 es 4 o menos en la fórmula (I), y

un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la presente invención en que R^1 es R^3 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R^4 -O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R^5 -CH(CH₂OH)- o R^6 -CH(OH)-CH₂-, R^2 es R^7 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R^8 -O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R^9 -CH(CH₂OH)- o R^{10} -CH(OH)-CH₂- y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan H, alquilo o alqueno y el número total de átomos de carbono de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} es 4 o menos en la fórmula (I) (reivindicación 9), dan un efecto humectante particularmente excelente. Por tanto, desde este punto de vista, se usan adecuadamente como componente de un cosmético. Es decir, se menciona como procedimiento para mejorar la propiedad humectante de un cosmético un procedimiento de formulación de dicho derivado de ácido ascórbico o sal del mismo con componentes de un cosmético.

[0033] Este efecto humectante es mayor cuando se formula en una cantidad de 1 a 20 % en peso (basado en el peso total del cosmético o similar) en un cosmético o similar. Particularmente, cuando se formula en una cantidad de 5 a 20 % en peso, se manifiesta un efecto humectante excelente (reivindicación 14).

[0034] Adicionalmente, el derivado de ácido ascórbico de la presente invención tiene la característica de que tiene un efecto promotor de la producción de colágeno que es equivalente a o mayor que el efecto del ácido ascórbico. Adicionalmente, este efecto promotor de la producción de colágeno aumenta con el tiempo. Puesto que el efecto promotor de la producción de colágeno del ácido ascórbico y derivados conocidos de ácido ascórbico se reduce con el tiempo, el derivado de ácido ascórbico de la presente invención es particularmente excelente respecto a la durabilidad del efecto promotor de la producción de colágeno.

[0035] Puede producirse un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo en que la posición 2 y la posición 3 estén eterificadas selectivamente por posición, tal como un derivado de ácido ascórbico representado por la fórmula (I) anteriormente descrita o similar, mediante un procedimiento de reacción de ácido ascórbico con un compuesto epoxídico seleccionado de glicidol, alquiliglicidiléter, alquenilglicidiléter, fenilglicidiléter, óxido de etileno, epoxialcano, epoxialqueno, óxido de estireno y epóxido alicíclico, eterificando así de forma selectiva de posición solo los grupos hidroxilo en posición 2 y/o posición 3 entre los cuatro grupos hidroxilo situados en posiciones 2, 3, 5 y 6 del ácido ascórbico. El procedimiento de eterificación selectiva de posición no está particularmente limitado y, por ejemplo, se menciona un procedimiento en que los grupos hidroxilo en posición 5 y posición 6 están protegidos con un grupo protector y entonces se realiza la reacción de eterificación. Se mencionan como reacción de protección de grupos hidroxilo en posición 5 y posición 6 con un grupo protector, por ejemplo, los procedimientos descritos en el párrafo 0017 y el párrafo 0029 del documento JP-A n° 8-81462. Incluyen un procedimiento en que se hace reaccionar ácido ascórbico a temperatura ambiente en presencia de acetona, en presencia de una cantidad catalítica de cloruro de hidrógeno o cloruro de acetilo anhidro, dando ácido 5,6-O-isopropiliden-L-ascórbico.

[0036] Sin embargo, como resultado de la investigación, los presentes inventores han encontrado que cuando se hace reaccionar ácido ascórbico con un compuesto epoxídico seleccionado de glicidol, alquiliglicidiléter,

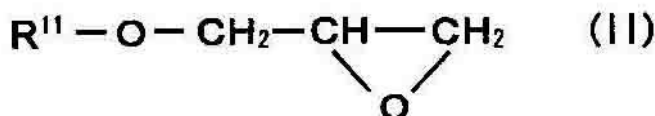
- alquencilglicidiléter, fenilglicidiléter, óxido de etileno, epoxialcano, epoxialqueno, óxido de estireno y epóxido alicíclico, ocurre en primer lugar una reacción de adición selectivamente en posición 2 o posición 3, obteniéndose un aducto en posición 2 o posición 3 incluso en el caso de falta de protección de los grupos hidroxilo en posición 5 y posición 6 con un grupo protector. Adicionalmente, los presentes inventores han encontrado también que al hacer reaccionar el
- 5 aducto en posición 2 o posición 3 así obtenido adicionalmente con un compuesto epoxídico seleccionado de glicidol, alquencilglicidiléter, fenilglicidiléter, óxido de etileno, epoxialcano, epoxialqueno, óxido de estireno y epóxido alicíclico, pueden eterificarse los grupos hidroxilo restantes en posición 2 o posición 3, obteniendo así un compuesto en que solo la posición 2 y la posición 3 están eterificadas de forma selectiva de posición. Aquí, el compuesto epoxídico usado para la eterificación de la posición 2 y el compuesto epoxídico usado para la eterificación de la posición 3
- 10 pueden ser idénticos o diferentes entre sí. Según esta reacción, no es necesario un proceso de protección de los grupos hidroxilo en posición 5 y posición 6 con un grupo protector. Así, el número de procesos se reduce dando una sola reacción. Por lo tanto, este procedimiento es preferible como procedimiento de producción de un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo en que la posición 2 y la posición 3 están eterificadas de forma selectiva de posición, tal como un derivado de ácido ascórbico de la fórmula (I) anteriormente descrita o similar.
- 15 **[0037]** En la presente invención, entonces, la reivindicación 10 proporciona este procedimiento de producción preferible, es decir, un procedimiento de producción de un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo que se caracteriza por tener un proceso de reacción de ácido ascórbico con un compuesto epoxídico seleccionado de glicidol, alquencilglicidiléter, alquencilglicidiléter, fenilglicidiléter, óxido de etileno, epoxialcano, epoxialqueno, óxido de estireno y epóxido alicíclico en presencia de un catalizador seleccionado de un grupo consistente en catalizadores
- 20 alcalinos, catalizadores ácidos y catalizadores de transferencia de fase, produciendo un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

[0038] El compuesto epoxídico anteriormente descrito puede seleccionarse del grupo consistente en los compuestos representados por la siguiente fórmula (II), los compuestos representados por la siguiente fórmula (III) y 1,2-epoxiciclohexano. En el caso de uso de estos compuestos epoxídicos específicos, la eterificación selectiva de

25 posición es más notable. Los presentes inventores proporcionan este procedimiento de producción como la reivindicación 11.

[0039]

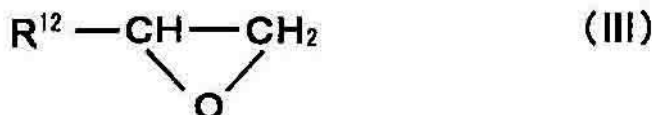
(Fórmula química 2)



- 30 [en la que R¹¹ representa H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alquencilo que tiene de 2 a 22 átomos de carbono o un grupo fenilo].

[0040]

(Fórmula química 3)



- 35 [en la que R¹² representa H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo alquencilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono o un grupo fenilo].

[0041] Según un procedimiento de uso de este compuesto epoxídico de estructura específica, el efecto descrito anteriormente es mejor, no es necesaria una reacción de formación de grupo protector y similar y solo la posición 2 o la posición 3 pueden eterificarse de forma selectiva de posición en solo una reacción, por tanto el derivado de ácido

40 ascórbico o sal del mismo anteriormente descrito de la presente invención puede producirse con alta eficacia de producción.

[0042] Los ejemplos de compuesto representado por la fórmula (II) incluyen glicidol, metilglicidiléter, etilglicidiléter, propilglicidiléter, isopropilglicidiléter, butilglicidiléter, pentilglicidiléter, hexilglicidiléter, heptilglicidiléter, octilglicidiléter, nonilglicidiléter, decilglicidiléter, undecilglicidiléter, dodecilglicidiléter, tridecilglicidiléter, tetradecilglicidiléter,

pentadecilglicidiléter, hexadecilglicidiléter, heptadecilglicidiléter, octadecilglicidiléter, nonadecilglicidiléter, vinilglicidiléter, alilglicidiléter, butenilglicidiléter, isobutenilglicidiléter, crotilglicidiléter, octenilglicidiléter, decenilglicidiléter, dodecenilglicidiléter y fenilglicidiléter.

[0043] Los ejemplos de epoxialcano representados por la fórmula (III) incluyen óxido de etileno, metiloxirano, 5 etiloxirano, propiloxirano, isopropiloxirano, butiloxirano, pentiloxirano, hexiloxirano, heptiloxirano, octiloxirano, noniloxirano, deciloxirano, undeciloxirano, dodeciloxirano, trideciloxirano, tetradeciloxirano, pentadeciloxirano, hexadeciloxirano, heptadeciloxirano, octadeciloxirano y nonadeciloxirano. Los ejemplos de epoxialcano representados por la fórmula (III) incluyen isopropileno oxirano, buteno oxirano, penteno oxirano, hexeno oxirano, hepteno oxirano, octeno oxirano, noneno oxirano, deceno oxirano, undeceno oxirano, dodeceno oxirano, trideceno oxirano, 10 tetradeceno oxirano, pentadeceno oxirano, hexadeceno oxirano, heptadeceno oxirano, octadeceno oxirano y nonadeceno oxirano.

[0044] Como alquilglicidiléter, pueden usarse productos comercialmente disponibles, y pueden obtenerse también haciendo reaccionar alcoholes con epihalo(cloro)hidrina.

[0045] En el ácido ascórbico usado en el procedimiento de producción de un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la presente invención, la estructura estérica del carbono en la posición 4 y posición 5 puede estar en configuración S o configuración R. Adicionalmente, el compuesto epoxídico tal como glicidol, alquilglicidiléter, alquenilglicidiléter, epoxialcano, epoxialqueno o similar puede ser un cuerpo S, un cuerpo R o una mezcla de los mismos.

[0046] El derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de fórmula (I) puede producirse también mediante un procedimiento en que se usa 3-halo-1,2-propanodiol, tal como 3-cloro-1,2-propanodiol, en lugar de glicidol y se hace reaccionar con ácido ascórbico, eterificando así solo la posición 2 y/o la posición 3 del ácido ascórbico. En este caso, es necesario añadir adicionalmente una sustancia básica al sistema de reacción para deshalogenación.

[0047] La reacción constitutiva de la invención de la reivindicación 10 o reivindicación 11 puede llevarse a cabo en un disolvente. El disolvente no está particularmente limitado y los ejemplos de disolvente incluyen agua, alcoholes 25 inferiores tales como metanol, etanol e isopropanol, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), dioxano, tetrahidrofurano (THF) y mezclas de los mismos. Aquí, en caso de usar un compuesto de fórmula (II) en que R¹¹ representa H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, o un compuesto de fórmula (III) en que R¹² representa H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, como el compuesto epoxídico anteriormente 30 descrito, es preferible un disolvente acuoso desde el punto de vista de reducción de la carga medioambiental, el bajo coste y la seguridad (reivindicación 12). Los ejemplos de disolvente acuoso incluyen agua así como un disolvente mixto compuesto principalmente por agua y que contiene un disolvente compatible con agua.

[0048] Aunque la temperatura de reacción no está particularmente limitada, es preferiblemente de 30 a 100 °C, y más preferiblemente de 40 a 90 °C. El pH del disolvente de reacción no está particularmente limitado. Son 35 preferibles las condiciones ácidas, particularmente de pH 2 a 6, en el caso de producción del derivado de ácido ascórbico o sal del mismo anteriormente descrito en que la posición 2 de la estructura de ácido ascórbico es H. Son preferibles las condiciones alcalinas, particularmente de pH 8 a 11, en el caso de producción del derivado de ácido ascórbico o sal del mismo anteriormente descrito en que la posición 3 de la estructura de ácido ascórbico es H.

[0049] Puesto que los ácidos ascórbicos se oxidan fácilmente, es preferible sustituir la atmósfera en el sistema de 40 reacción por un gas inerte tal como argón, nitrógeno o helio. Al llevar a cabo la reacción en atmósfera de gas inerte, pueden reducirse la coloración, cambio de olor y similares. Como catalizador, pueden usarse catalizadores alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio y catalizadores ácidos tales como ácido sulfúrico. También es posible usar un catalizador de transferencia de fase tal como bromuro de tetrabutilamonio. Al realizar la reacción, puede disolverse un catalizador en una pequeña cantidad de agua antes de la adición para un mezclado suficiente del 45 mismo. Aunque el procedimiento de mezclado de materiales brutos tales como ácido ascórbico y compuestos epoxídicos no está particularmente limitado, también es posible añadir el compuesto epoxídico al sistema de reacción.

[0050] Aunque la cantidad de uso de compuesto epoxídico con respecto al ácido ascórbico no está particularmente limitada, es preferiblemente de 0,5 a 5 mol con respecto a 1 mol de ácido ascórbico. Cuando la 50 cantidad de uso de compuesto epoxídico con respecto al ácido ascórbico es menor, la selectividad de posición de la reacción de adición, es decir, la adición selectiva a la posición 2 o la posición 3, es más notable. En el caso de adición a solo una de la posición 2 o posición 3, está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 1,5 mol.

[0051] Puede obtenerse un compuesto en que se añade un compuesto epoxídico a ambas posiciones 2 y 3, por 55 ejemplo, mediante un procedimiento en que se añade un compuesto epoxídico a solo una de las posiciones del

ácido ascórbico en las condiciones anteriormente descritas (de aproximadamente 0,5 a 1,5 mol), obteniéndose un aducto de adición; se efectúa entonces la purificación para separar el aducto mediante un procedimiento descrito a continuación y similar, seguido de reacción de este aducto con aproximadamente 0,5 a 1,5 mol de compuesto epoxídico. Al cambiar el compuesto epoxídico a usar en la reacción antes de purificación y la reacción después de purificación, puede obtenerse un compuesto en que se añaden diferentes compuestos epoxídicos a ambas posiciones 2 y 3.

[0052] Puede obtenerse un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de fórmula general (I) en que R¹ o R² es un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono o un grupo bencilo efectuando la reacción de la reivindicación 11 a una cantidad de uso de compuesto epoxídico con respecto al ácido ascórbico en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 1,5 mol, obteniendo así un derivado de ácido ascórbico en que solo uno de R¹ o R² está eterificado y entonces alquilando, alqueniando o bencilando los grupos hidroxilo restantes entre los grupos hidroxilo en posición 2 o posición 3. La alquilación, alqueniación o bencilación puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, una reacción con un alquilo halogenado, alqueno halogenado, bencilo halogenado y similares. En el caso de un alilo halogenado, crotilo halogenado, bencilo halogenado y similares, la reacción puede llevarse a cabo en disolvente acuoso.

[0053] El derivado de ácido ascórbico o sal del mismo producido como se describe anteriormente puede purificarse mediante medios tales como cromatografía en columna usando gel de sílice, cromatografía en columna usando una resina tal como resina de intercambio iónico, tratamiento con carbono activado, extracción, destilación, cristalización y similares.

[0054] El derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la presente invención se usa adecuadamente como componente de un agente cutáneo externo y diversos cosméticos tales como un cosmético capilar. La reivindicación 13 proporciona un cosmético obtenido formulando un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

[0055] Como se describe anteriormente, el derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la presente invención tiene los excelentes efectos poseídos originalmente por el ácido ascórbico, tales como efecto blanqueante y efecto promotor de la producción de colágeno. Además, el derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la presente invención tiene efecto humectante, y muestra estabilidad y poca coloración, cambio de olor, reducción de actividad y similares incluso tras almacenamiento durante un largo periodo de tiempo. Por tanto, al permitir que este derivado de ácido ascórbico o sal del mismo esté contenido como componente, pueden obtenerse un agente cutáneo externo y diversos cosméticos tales como un cosmético capilar que tienen un excelente efecto blanqueante, efecto promotor de la producción de colágeno, efecto humectante y similares y también una excelente estabilidad con el tiempo. Adicionalmente, puede utilizarse también como aditivo alimentario, alimento o similares.

[0056] En el caso de uso de un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la presente invención como agente humectante, la cantidad de formulación en diversos cosméticos es preferiblemente de 1 a 20 % en peso como se describe anteriormente. En el caso de otras aplicaciones, el intervalo de cantidad de formulación del mismo varía dependiendo de la aplicación del cosmético. Aunque la cantidad no está particularmente limitada, habitualmente está preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 20 % en peso. Cuando es de menos de 0,01 % en peso, los efectos del derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la presente invención, tales como un efecto blanqueante, no pueden manifestarse suficientemente en muchos casos. En contraposición, cuando es de más de 20 % en peso, no puede obtenerse el efecto correspondiente a la cantidad de formulación en muchos casos. Adicionalmente, puede haber riesgo de descomposición del agente.

[0057] En el cosmético de la presente invención, pueden formularse apropiadamente los componentes usados habitualmente para cosmética, por ejemplo, materiales brutos oleosos, tensioactivos, compuestos poliméricos, absorbentes de ultravioleta, medicamentos, agentes secuestrantes, antioxidantes y similares, además de los componentes esenciales. Aunque el derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la presente invención actúa también como agente humectante, pueden formularse apropiadamente otros agentes humectantes en el cosmético de la presente invención.

[0058] Los ejemplos de materiales brutos oleosos incluyen aceites y grasas tales como aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de nuez de macadamia, aceite de té, aceite de ricino y tri(caprona/capril)glicerilo, ceras tales como cera de yoyoba, cera de carnauba, cera de candelilla, lanolina y cera de abejas, hidrocarburos tales como parafina líquida, parafina, vaselina, seresina, cera microcristalina y escualeno, ácidos grasos tales como ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico y ácido isoesteárico, alcoholes superiores tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol isoestearílico, ésteres tales como miristato de isopropilo, miristato de 2-octildodecilo, 2-etilhexanoato de cetilo, malato de diisoestearilo y tri-2-etilhexanoína, y siliconas tales como metilpolisiloxano, metilfenilpolisiloxano y decametilciclopentasiloxano.

[0059] Los ejemplos de tensioactivos incluyen tensioactivos aniónicos tales como jabones de ácidos grasos

superiores, sulfato de polioxietilentalquiléter, taurato de acil-*N*-metilo, sales de *N*-acilaminoácidos y alquilfosfatos, tensioactivos catiónicos tales como cloruro de alquiltrimetilamonio y cloruro de dialquildimetilamonio, tensioactivos anfólicicos tales como betaína del ácido alquildimetilaminoacético, betaína del ácido alquilamidoaminoacético y betaína de 2-alquil-*N*-carboxi-*N*-hidroxiimidazolinio, y tensioactivos no iónicos tales como polioxietilentalquiléter, éster de ácido graso de polietilenglicol, éster de ácido graso de alcohol polihidroxílico y poliéter-silicona modificada.

[0060] Los ejemplos de otros agentes humectantes incluyen glicerina, propilenglicol, maltitol, sorbitol, 1,3-butilenglicol, lactato de sodio, polietilenglicol, pirrolidoncarboxilato de sodio e hialuronato de sodio.

[0061] Los ejemplos de compuestos poliméricos incluyen polímero carboxivinílico, carboximetilcelulosa de sodio, goma de xantana, polivinilalcohol y polímero de dimetilpolisiloxano.

10 [0062] Los ejemplos de antioxidantes incluyen vitamina E, tanino y BHT (butilhidroxitolueno).

[0063] La forma del cosmético de la presente invención es arbitraria, y son posibles cualquiera de un sistema de disolución, sistema de solubilización, sistema de emulsión, sistema de gel, sistema de dispersión de polvo, sistema bicapa de agua-aceite y similares. Según el producto cosmético pretendido, puede formularse un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la fórmula general anteriormente descrita y los componentes de formulación opcionales
15 anteriormente descritos.

Efecto de la invención

[0064] El derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la fórmula general (I) anteriormente descrita de la presente invención tiene los excelentes efectos poseídos originalmente por el ácido ascórbico tales como efecto blanqueante y efecto promotor de la producción de colágeno, tiene efecto humectante, una excelente estabilidad y muestra poca coloración, cambio de color, reducción de actividad y similares incluso tras almacenamiento durante un largo periodo de tiempo. Por tanto, al formular este compuesto en un agente cutáneo externo y un cosmético tal como un cosmético capilar, puede obtenerse un cosmético con un excelente efecto blanqueante, efecto humectante y similares y también una excelente estabilidad al almacenamiento durante un largo periodo de tiempo. El cosmético de la presente invención tiene un excelente efecto blanqueante, efecto humectante y similares y también una
20 excelente estabilidad al almacenamiento durante un largo periodo de tiempo, y se usa adecuadamente como cosmético blanqueante, cosmético humectante o similar.

[0065] Según el procedimiento de producción de la presente invención, puede producirse un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la fórmula general (I) anteriormente descrita haciendo reaccionar simplemente ácido ascórbico y un compuesto epoxídico sin formar un grupo protector, y por tanto, puede producirse fácil y
25 económicamente el derivado de ácido ascórbico o sal del mismo de la presente invención.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

[0066] A continuación, se explicarán concretamente realizaciones específicas para llevar a cabo la presente invención mediante ejemplos. El alcance de la presente invención no está limitado a los ejemplos.

Ejemplo 1. Síntesis de ácido 3-O-glicerilascórbico

[0067] Se añadieron en atmósfera de argón ácido L-ascórbico (300 g) e hidrogenocarbonato de sodio (42,9 g) a agua, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió entonces glicidol (126 g) a la misma. Después de ello, se calentó la mezcla a 50 °C y se agitó durante 5 horas. Se añadió a la misma metanol y se efectuó una filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida y se sometieron 457 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen:
40 65/35/5) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-glicerilascórbico (296 g).

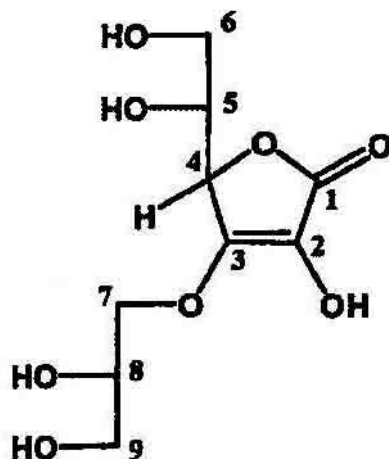
[0068] Se llevaron a cabo en el producto resultante análisis de masas de alta resolución, espectro de absorción de infrarrojo, medidas de RMN-¹H y RMN-¹³C y, basándose en los resultados de medida, se confirmó que este producto era el ácido O-glicerilascórbico de la siguiente fórmula estructural.

[0069] También en los ejemplos mostrados a continuación, se llevaron a cabo análisis de masas de alta resolución, espectro de absorción infrarrojo, medidas de RMN-¹H y RMN-¹³C en los productos resultantes y, basándose en los resultados de medida, se confirmó que el producto era un derivado de ácido ascórbico representado por la fórmula estructural o nombre de compuesto mostrado en cada ejemplo. Se muestran los resultados de medida de análisis de masas de alta resolución, espectro de absorción infrarrojo, RMN-¹H y RMN-¹³C en el producto obtenido en los ejemplos mostrados a continuación en las Tablas 1 a 8.

50

[0070]

(Fórmula química 4)



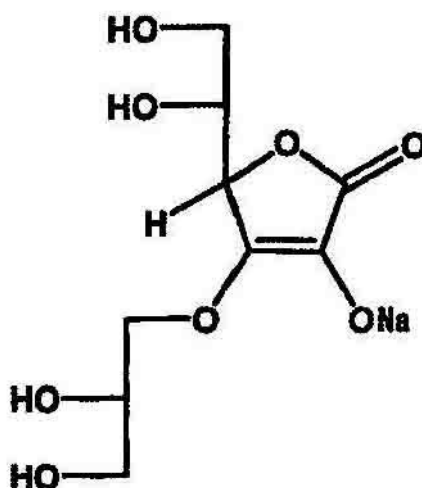
[0071] En esta fórmula estructural, los átomos de carbono y átomos de hidrógeno conectados con los átomos de carbono están abreviados. Por ejemplo, en esta fórmula existen carbonos en las posiciones 1 a 4, existen grupos CH₂ en las posiciones 6, 7 y 9 y existen grupos CH en las posiciones 5 y 8. También en las siguientes fórmulas estructurales, los átomos de carbono y átomos de hidrógeno se abrevian como en esta fórmula.

Ejemplo 2. Síntesis de 3-O-glicerilascorbato de sodio

[0072] Se disolvió en agua 1 g de ácido 3-O-glicerilascórbico obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 1, y se añadieron 336 mg de hidrogenocarbonato de sodio al mismo. Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se concentró entonces a presión reducida, obteniéndose 1,07 g de 3-O-glicerilascorbato de sodio.

[0073]

(Fórmula química 5)



15 Ejemplo 3. Síntesis de ácido 2-O-glicerilascórbico

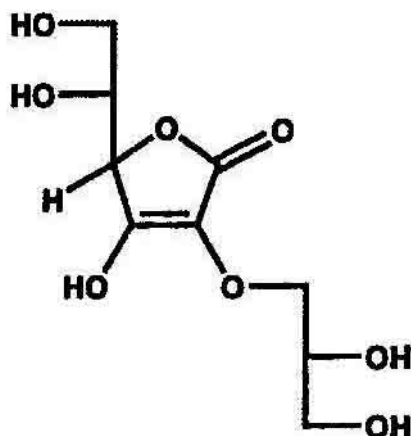
[0074] Se añadieron en atmósfera de argón ácido L-ascórbico (10,0 g) e hidrogenocarbonato de sodio 9,54 g) a agua, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces se añadió glicidol (8,41 g) a la misma. Después de ello, se calentó la mezcla a 60 °C y se agitó durante 5 horas. Se añadió a la misma metanol y se efectuó una filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida y se sometieron 19,0 g del residuo

resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 6/4/1) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 2-O-glicerilascórbico (1,21 g).

[0075]

5

(Fórmula química 6)

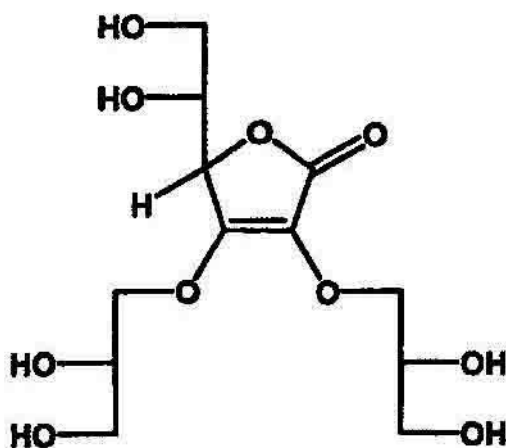


Ejemplo 4. Síntesis de ácido 2,3-di-O-glicerilascórbico

[0076] Se añadieron en atmósfera de argón ácido L-ascórbico (100 g) e hidrogenocarbonato de sodio (14,4 g) a agua, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió entonces glicidol (42,0 g) a la misma. Después de ello, se calentó la mezcla a 50 °C y se agitó durante 5 horas. Se añadió a la misma glicidol (57,5 g) y se calentó la mezcla resultante a 80 °C, seguido de agitación durante 4 horas. Después de ello, se concentró la mezcla a presión reducida y se sometieron 232 g del residuo resultante a cromatografía en columna de alúmina. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 6/4/1) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 2,3-di-O-glicerilascórbico (23,0 g).

15 [0077]

(Fórmula química 7)



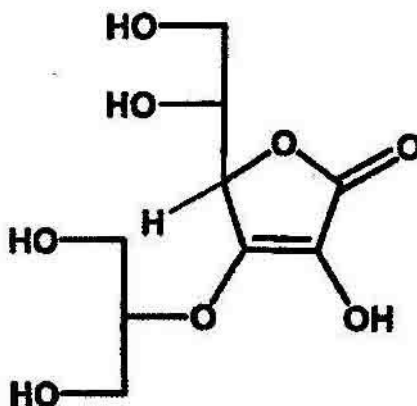
Ejemplo 5. Síntesis de ácido 3-O-(1',3'-dihidroxi-2'-propil)ascórbico

[0078] Se añadieron en atmósfera de argón ácido ascórbico (1,00 g) e hidrogenocarbonato de sodio (0,14 g) a agua, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió entonces glicidol (0,42 g) a la misma. Después de ello, se calentó la mezcla a 50 °C y se agitó durante 5 horas. Después de la reacción, se

añadió agua y se sometió la mezcla a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 65/35/5), y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose 0,99 g de producto bruto. Se aisló el producto bruto resultante mediante HPLC usando una columna COSMOSIL 5C18-MS-II Waters (20 mm x 250 mm) con 100 % de agua a un caudal de 9,9 ml/min, separando así y 5 purificando un pico (8 minutos, 52 mg) de ácido 3-O-(1',3'-dihidroxi-2'-propil)ascórbico.

[0079]

(Fórmula química 8)

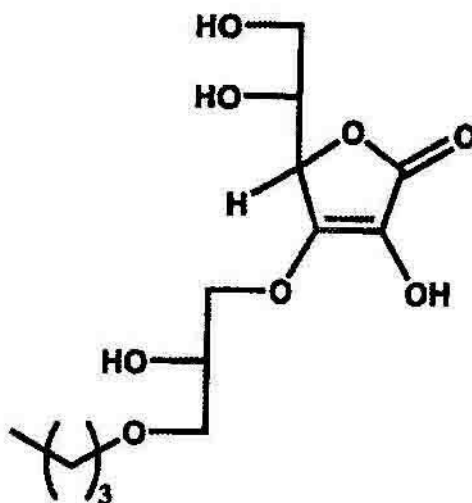


Ejemplo 6. Síntesis de ácido 3-O-butilglicerilascórbico

- 10 [0080] Se añadieron en atmósfera de argón ácido L-ascórbico (100 g) e hidrogenocarbonato de sodio (14,3 g) a agua, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió entonces butilglicidiléter (73,8 g) a la misma. Se calentó la mezcla resultante a 80 °C y se agitó durante 12 horas. Se efectuó entonces una extracción con n-butanol. Se secó el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró entonces a presión reducida. Después de ello, se sometieron 96,8 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó 15 la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 20/3/0,3) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-butilglicerilascórbico (74,2 g).

[0081]

(Fórmula química 9)

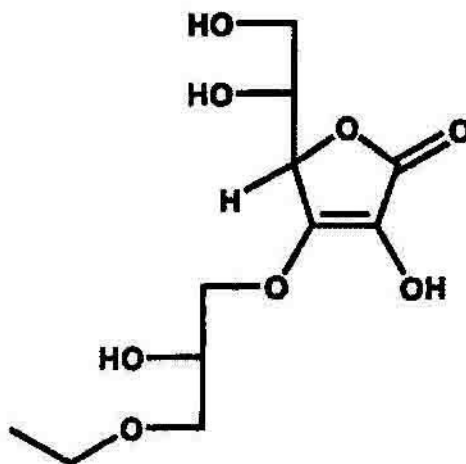


Ejemplo 7. Síntesis de ácido 3-O-etilglicerilascórbico

[0082] Se agitó en atmósfera de argón ácido L-ascórbico (50,0 g) en DMF (150 ml), se añadió etilglicidiléter (34,7 g), se calentó entonces la mezcla a 80 °C y se agitó durante 18 horas. Después de ello, se efectuó una concentración a presión reducida y se sometieron 102 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 10/3/0,5) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-etilglicerilascórbico (39,6 g).

[0083]

(Fórmula química 10)

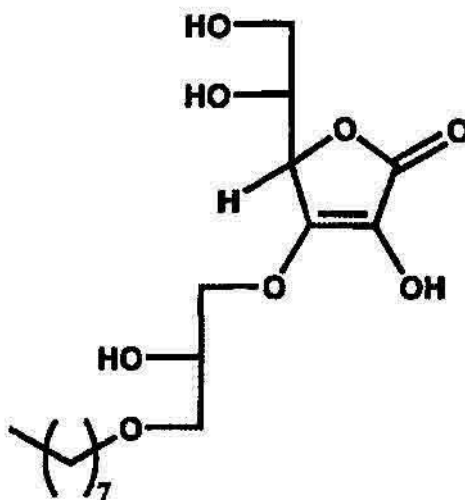


10 **Ejemplo 8. Síntesis de ácido 3-O-octilglicerilascórbico**

[0084] Se añadieron en atmósfera de argón hidrogenocarbonato de sodio (14,3 g) y 200 ml de DMSO a ácido L-ascórbico (100 g) y se añadió adicionalmente octilglicidiléter (127 g) a los mismos. Se calentó la mezcla a 80 °C, se agitó durante 24 horas y se extrajo entonces con acetato de etilo. Se secó el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró entonces a presión reducida. Después de ello, se sometieron 150 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 30/3/0,3) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-octilglicerilascórbico (36 g).

[0085]

(Fórmula química 11)

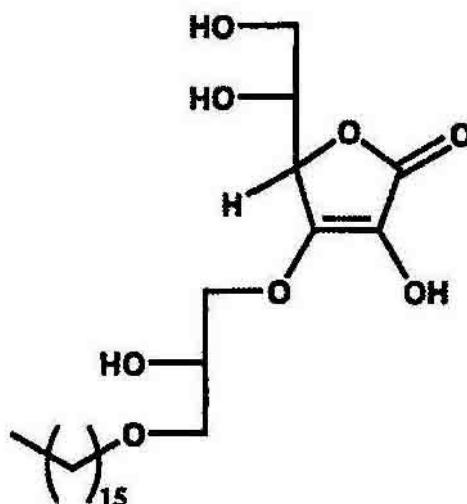


Ejemplo 9. Síntesis de ácido 3-O-hexadecilglicerilascórbico

[0086] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 8, excepto por usar cetilglicidiléter en lugar de octilglicidiléter, obteniéndose ácido 3-O-hexadecilglicerilascórbico (7,31 g). (La cantidad de residuo sometido a cromatografía en columna de gel de sílice era de 107,2 g).

5 [0087]

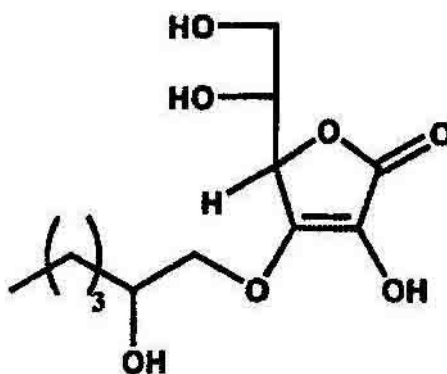
(Fórmula química 12)

**Ejemplo 10. Síntesis de ácido 3-O-(2-hidroxihexil)ascórbico**

[0088] Se añadieron en atmósfera de argón 30 ml de DMF a ácido L-ascórbico (5,00 g) y se añadió adicionalmente 10 1,2-epoxihexano (3,45 g) a los mismos. Se calentó la mezcla a 80 °C, se agitó durante 24 horas y se extrajo entonces con acetato de etilo. Se secó el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró entonces a presión reducida. Después de ello, se sometieron 7,56 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 20/3/0,3) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-(2-hidroxihexil)ascórbico (1,93 g).

15 [0089]

(Fórmula química 13)

**Ejemplo 11. Síntesis de ácido 3-O-(2-hidroxiciclohexil)ascórbico**

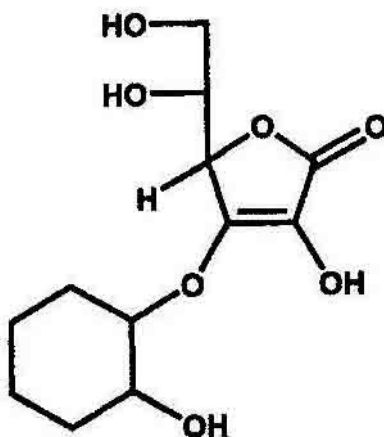
[0090] Se añadieron en atmósfera de argón 4 ml de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol y 12 ml de acetonitrilo a 20 ácido L-ascórbico (1,00 g) y se añadió adicionalmente 1,2-epoxiciclohexano (1,42 g). Se calentó la mezcla a 70 °C, se agitó durante 36 h, se concentró entonces a presión reducida y se sometieron 3,65 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Después de ello, se eluyó con cloroformo/metanol/agua (relación en

volumen: 20/3/0,3), obteniéndose dos fracciones de elución (fracción eluida primero: 244 mg, fracción eluida después: 217 mg). Basándose en los resultados de medida del análisis de masas de alta resolución, espectro de absorción infrarrojo, RMN-¹H, RMN-¹³C y rotación óptica específica de las fracciones de elución resultantes, se confirmó que estas son ácidos 3-O-(2-hidroxiciclohexil)ascórbico que son estereoisómeros mutuos y ambos se

5 representan por la siguiente fórmula estructural.

[0091]

(Fórmula química 14)



Rotación óptica específica $[\alpha]_D^{24}$

10 [0092] Isómero eluido primero + 2,90 (c = 2,06 en MeOH)

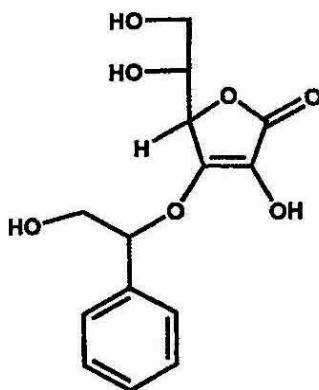
Isómero eluido después + 25,4 (c = 2,06 en MeOH)

Ejemplo 12. Síntesis de ácido 3-O-(2-hidroxi-1-feniletíl)ascórbico

[0093] Se añadieron en atmósfera de argón 4 ml de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol y 10 ml de acetonitrilo a ácido L-ascórbico (1,00 g) y se añadió adicionalmente óxido de estireno (1,37 g). Se calentó la mezcla a 70 °C, se agitó durante 48 horas, se concentró entonces a presión reducida y se sometieron 2,73 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Después de ello, se eluyó con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 20/3/0,3), obteniéndose dos fracciones de elución (fracción eluida primero: 225 mg, fracción eluida después: 228 mg). Basándose en los resultados de medida de análisis de masas de alta resolución, espectro de absorción infrarrojo, RMN-¹H, RMN-¹³C y rotación óptica específica de las fracciones de elución resultantes, se confirmó que estas dos son dos ácidos 3-O-(2-hidroxi-1-feniletíl)ascórbico que son estereoisómeros mutuos y ambos se

20 se representan por la siguiente fórmula estructural.

(Fórmula química 15)



Rotación óptica específica $[\alpha]_D^{24}$

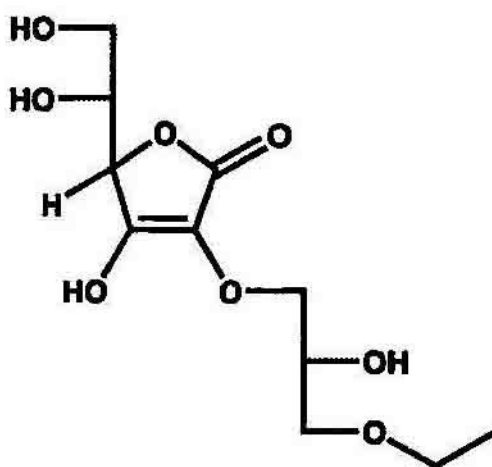
[0094] Isómero eluido primero -26,8 (c = 2,06 en MeOH)

Isómero eluido después + 36,7 (c = 1,96 en MeOH)

Ejemplo 13. Síntesis de ácido 2-O-etilglicerilascórbico

- 5 [0095] Se añadieron en atmósfera de argón ácido L-ascórbico (5,00 g) e hidrogenocarbonato de sodio (6,02 g) a agua, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió entonces etilglicidiléter (8,69 g) a la misma. Después de ello, se calentó la mezcla a 80 °C y se agitó durante 24 horas. Se añadió metanol a la misma y se efectuó una filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida y se sometieron 4,17 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 65/35/5) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 2-O-etilglicerilascórbico (2,17 g).

(Fórmula química 16)

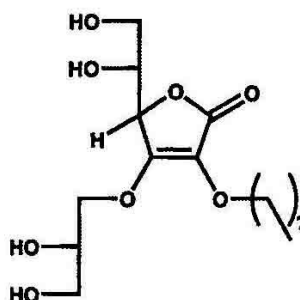


Ejemplo 14. Síntesis de ácido 3-O-gliceril-2-O-octilascórbico

- 15 [0096] Se agitó en atmósfera de argón el ácido 3-O-glicerilascórbico (54,1 g) obtenido en el Ejemplo 1 en DMSO (200 ml), se añadió adicionalmente hidrogenocarbonato de sodio (18,5 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de ello, se añadió bromuro de octilo (63,7 g), se calentó la mezcla a 100 °C y se agitó durante 3 horas, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó entonces el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se sometieron 131 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 10/3/0,4) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-gliceril-2-O-octilascórbico (48,0 g).

[0097]

(Fórmula química 17)



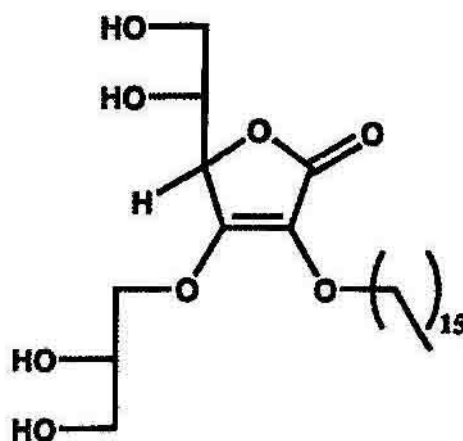
Ejemplo 15. Síntesis de ácido 3-O-gliceril-2-O-hexadecilascórbico

[0100] Se agitó en atmósfera de argón el ácido 3-O-glicerilascórbico (5,10 g) obtenido en el Ejemplo 1 en DMSO (20 ml), se añadió adicionalmente hidrogenocarbonato de sodio (1,71 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de ello, se añadió bromuro de hexadecilo (9,42 g), se calentó la mezcla a 100 °C y se agitó durante 3 horas, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó entonces el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se sometieron 13,6 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 20/3/0,4) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-gliceril-2-O-hexadecilascórbico (4,09 g).

[0101]

10

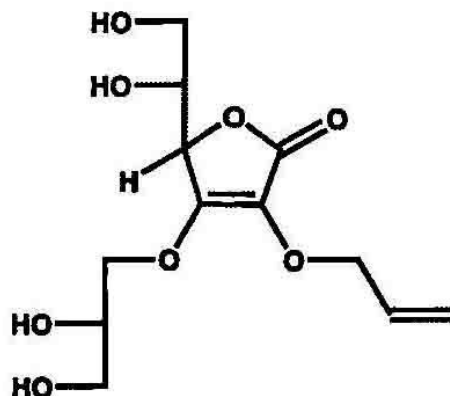
(Fórmula química 18)

**Ejemplo 16. Síntesis de ácido 3-O-gliceril-2-O-alilascórbico**

[0102] Se añadieron en atmósfera de argón agua e hidrogenocarbonato de sodio (1,42 g) al ácido 3-O-glicerilascórbico (1,42 g) obtenido en el Ejemplo 1, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla bromuro de alilo (2,45 g), se calentó la mezcla resultante a 60 °C y se agitó durante 2 horas. Después de ello, se concentró la mezcla a presión reducida y se disolvió entonces en metanol. Se secó entonces la disolución resultante sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se sometieron 6,70 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 10/3/0,4) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-gliceril-2-O-alilascórbico (2,51 g).

[0103]

(Fórmula química 19)

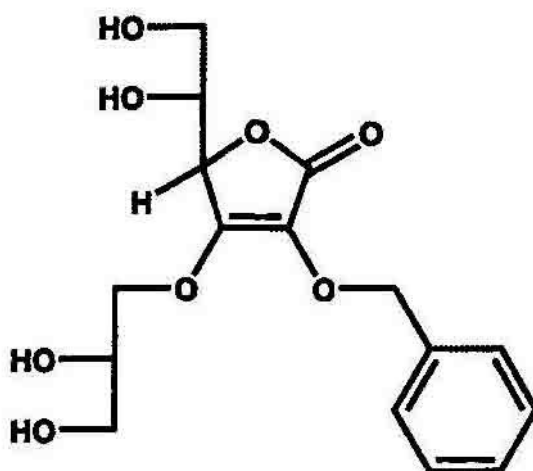


Ejemplo 17. Síntesis de ácido 3-O-gliceril-2-O-bencilascórbico

[0104] Se añadieron en atmósfera de argón agua e hidrogenocarbonato de sodio (1,42 g) al ácido 3-O-glicerilascórbico (1,42 g) obtenido en el Ejemplo 1 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla bromuro de bencilo (2,61 g), se calentó la mezcla resultante a 50 °C y se agitó durante 25 horas. Después de ello, se concentró la mezcla a presión reducida, se disolvió entonces en metanol. Se secó entonces la disolución resultante sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se sometieron 6,13 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 10/3/0,4) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-gliceril-2-O-bencilascórbico (2,47 g).

10 [0105]

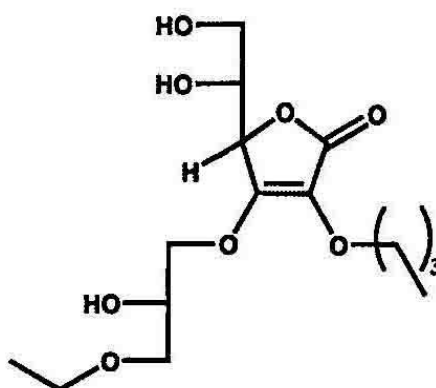
(Fórmula química 20)

**Ejemplo 18. Síntesis de ácido 3-O-etilgliceril-2-O-butilascórbico**

[0106] Se agitó en atmósfera de argón el ácido 3-O-etilglicerilascórbico (3,03 g) obtenido en el Ejemplo 7 en DMSO (10 ml) y se añadieron adicionalmente hidrogenocarbonato de sodio (0,92 g) y bromuro de bencilo (1,79 g). Se calentó la mezcla a 100 °C y se agitó durante 5 horas, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó entonces el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se sometieron 2,16 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 20/3/0,3) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-etilgliceril-2-O-butilascórbico (0,89 g).

[0107]

(Fórmula química 21)



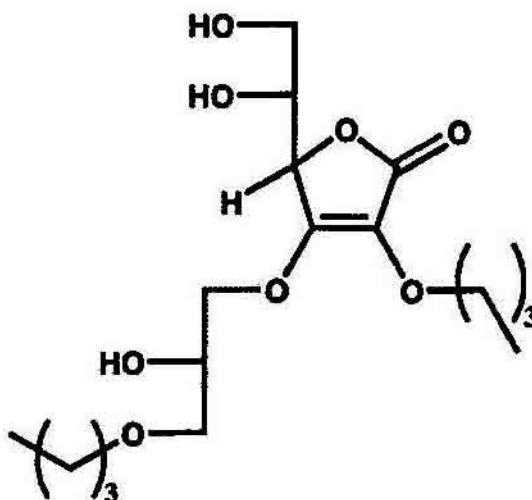
Ejemplo 19. Síntesis de ácido 3-O-butilgliceril-2-O-butilascórbico

[0108] Se agitó en atmósfera de argón el ácido 3-O-butilglicerilascórbico (3,06 g) obtenido en el Ejemplo 6 en DMSO (10 ml) y se añadió adicionalmente hidrogenocarbonato de sodio (0,84 g). Se añadió a la mezcla bromuro de bencilo (2,06 g), se calentó la mezcla a 100 °C y se agitó durante 3 horas, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó entonces el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se sometieron 3,52 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 50/3/0,3) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-butilgliceril-2-O-butilascórbico (0,95 g).

[0109]

10

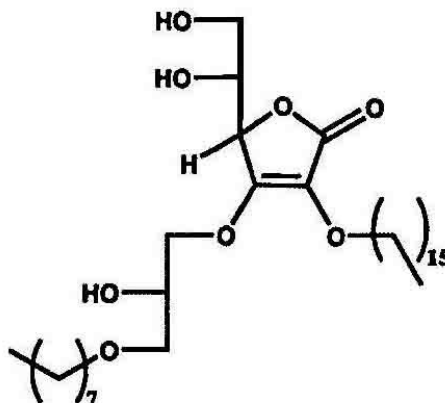
(Fórmula química 22)

**Ejemplo 20. Síntesis de ácido 3-O-octilgliceril-2-O-hexadecilascórbico**

[0110] Se agitó en atmósfera de argón el ácido 3-O-octilglicerilascórbico (5,17 g) obtenido en el Ejemplo 8 en DMSO (10 ml) y se añadieron adicionalmente hidrogenocarbonato de sodio (1,20 g) y bromuro de hexadecilo (5,22g). Se calentó la mezcla a 100 °C y se agitó durante 3 horas, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó entonces el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se sometieron 9,06 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 50/3/0,3) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-octilgliceril-2-O-hexadecilascórbico (3,41 g).

20 [0111]

(Fórmula química 23)



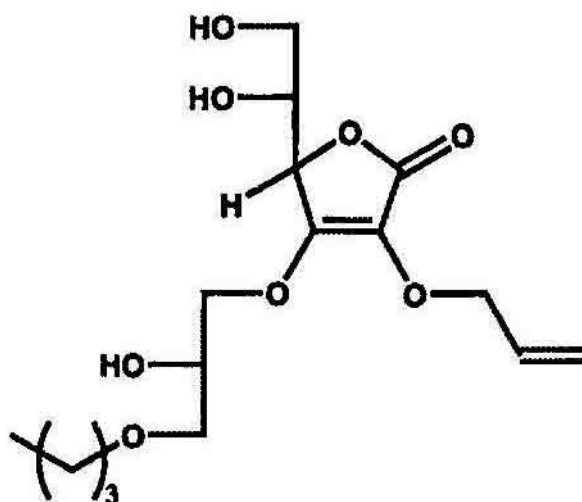
Ejemplo 21. Síntesis de ácido 3-O-butilgliceril-2-O-alilascórbico

[0112] Se añadieron en atmósfera de argón agua e hidrogenocarbonato de sodio (0,98 g) al ácido 3-O-butilglicerilascórbico (3,56 g) obtenido en el Ejemplo 6 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla bromuro de alilo (1,68 g), se calentó la mezcla resultante a 60 °C y se agitó durante 5 horas, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó entonces el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se sometieron 3,53 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 30/3/0,3) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-butilgliceril-2-O-alilascórbico (3,00 g).

[0113]

10

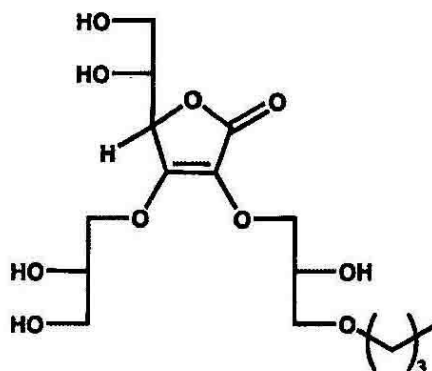
(Fórmula química 24)

**Ejemplo 22. Síntesis de ácido 3-O-gliceril-2-O-butilglicerilascórbico**

[0114] Se agitó en atmósfera de argón el ácido 3-O-glicerilascórbico (5,27 g) obtenido en el Ejemplo 1 en DMSO (10 ml) y se añadió adicionalmente hidrogenocarbonato de sodio (0,53 g). Después de ello, se añadió butilglicidiléter (4,10 g), se calentó la mezcla a 80 °C y se agitó durante 18 horas, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó entonces el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se sometieron 3,47 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 20/3/0,4) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-gliceril-2-O-butilglicerilascórbico (0,62 g).

20 [0115]

(Fórmula química 25)



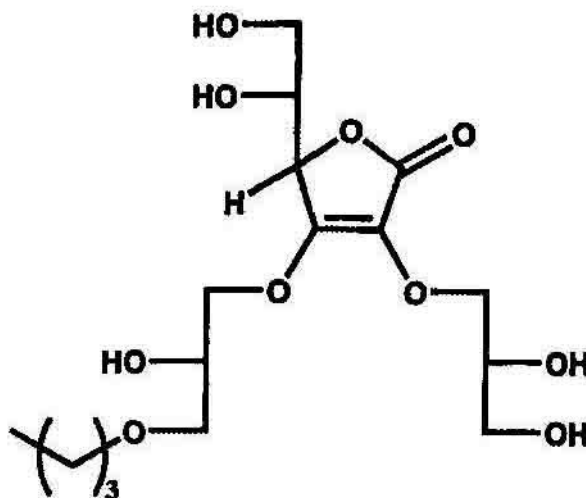
Ejemplo 23. Síntesis de ácido 3-O-butilgliceril-2-O-glicerilascórbico

[0116] Se agitó en atmósfera de argón el ácido 3-O-butilglicerilascórbico (4,98 g) obtenido en el Ejemplo 6 en DMSO (10 ml) y se añadió adicionalmente hidrogenocarbonato de sodio (0,33 g). Después de ello, se añadió glicidol (1,46 g), se calentó la mezcla a 80 °C y se agitó durante 18 horas, seguido de extracción con n-butanol. Se secó el sólido extraído sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se sometieron 6,23 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 20/3/0,4) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-butilgliceril-2-O-glicerilascórbico (1,23 g).

[0117]

10

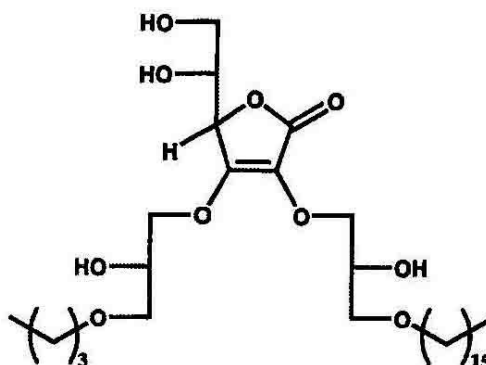
(Fórmula química 26)

**Ejemplo 24. Síntesis de ácido 3-O-butilgliceril-2-O-hexadecilglicerilascórbico**

[0118] Se agitó en atmósfera de argón el ácido 3-O-butilglicerilascórbico (5,31 g) obtenido en el Ejemplo 6 en DMSO (10 ml) y se añadió adicionalmente hidrogenocarbonato de sodio (0,44 g). Después de ello, se añadió hexadecilglicidiléter (4,82 g), se calentó la mezcla a 80 °C y se agitó durante 18 horas, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se sometieron 6,81 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 50/3/0,3) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-butilgliceril-2-O-hexadecilglicerilascórbico (1,23 g).

20 [0119]

(Fórmula química 27)

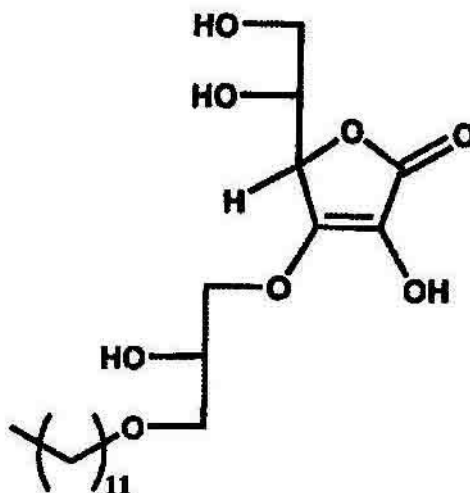


Ejemplo 25. Síntesis de ácido 3-O-dodecilglicerilascórbico

- [0120] Se agitó en atmósfera de argón ácido L-ascórbico (100 g) en DMF (200 ml) y se añadió dodeciliglicidiléter (166 g). Se calentó entonces la mezcla a 80 °C y se agitó durante 24 horas, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró entonces a presión reducida.
- 5 Después de ello, se sometieron 182 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 30/3/0,3) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-dodecilglicerilascórbico (45,6 g).

[0121]

(Fórmula química 28)



10

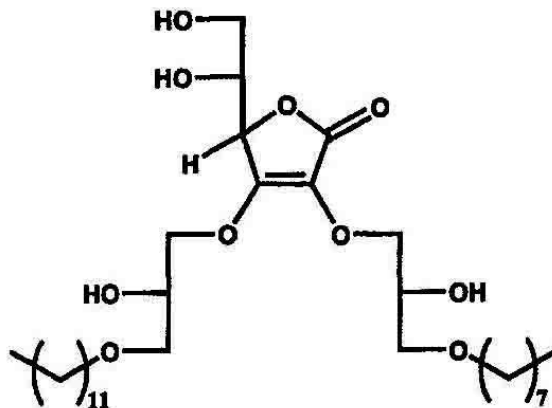
Ejemplo 26. Síntesis de ácido 3-O-dodecilgliceril-2-O-octilglicerilascórbico

- [0122] Se agitó en atmósfera de argón el ácido 3-O-dodecilglicerilascórbico (1,00 g) obtenido en el Ejemplo 25 en DMSO (2 ml) y se añadió adicionalmente hidrogenocarbonato de sodio (0,06 g). Después de ello, se añadió glicidiloctiléter (0,53 g), se calentó la mezcla a 100 °C y se agitó durante 22 horas, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró entonces a presión reducida.
- 15 Después de ello, se sometieron 1,33 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 50/3/0,3) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-dodecilgliceril-2-O-octilglicerilascórbico (0,17 g).

[0123]

20

(Fórmula química 29)

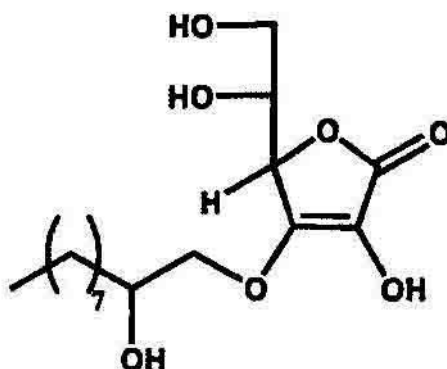


Ejemplo 27. Síntesis de ácido 3-O-(2-O-hidroxicel)ascórbico

- [0124] Se agitó en atmósfera de argón ácido L-ascórbico (14,2 g) en DMF (20 ml) y se añadió 1,2-epoxidecano (15,1 g). Se calentó entonces la mezcla a 80 °C y se agitó durante 24 horas, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró entonces a presión reducida.
- 5 Después de ello, se sometieron 26,6 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 20/3/0,3) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-(2-O-hidroxicel)ascórbico (7,01 g).

[0125]

(Fórmula química 30)



10

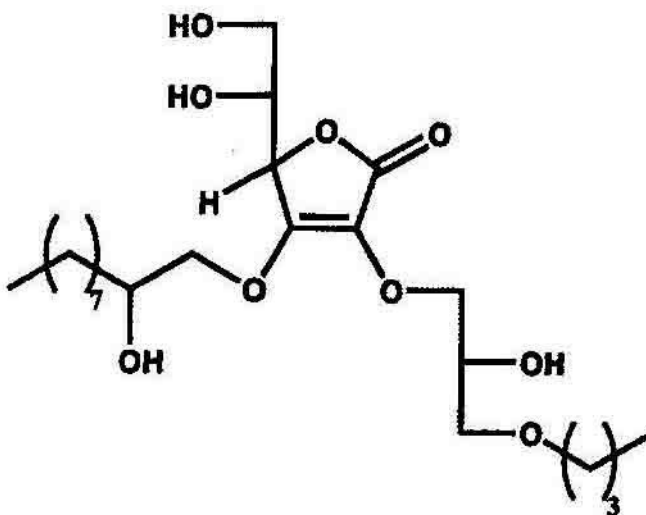
Ejemplo 28. Síntesis de ácido 3-O-(2-hidroxicel)-2-O-butilglicerilascórbico

- [0126] Se agitó en atmósfera de argón el ácido 3-O-(2-O-hidroxicel)ascórbico (1,03 g) obtenido en el Ejemplo 27 en DMSO (10 ml) y se añadió adicionalmente hidrogenocarbonato de sodio (0,08 g). Después de ello, se añadió butilgliceriléter (0,97 g), se calentó la mezcla a 100 °C y se agitó durante 8 horas, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró entonces a presión reducida.
- 15 Después de ello, se sometieron 1,12 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 30/3/0,3) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-(2-hidroxicel)-2-O-butilglicerilascórbico (0,27 g).

[0127]

20

(Fórmula química 31)



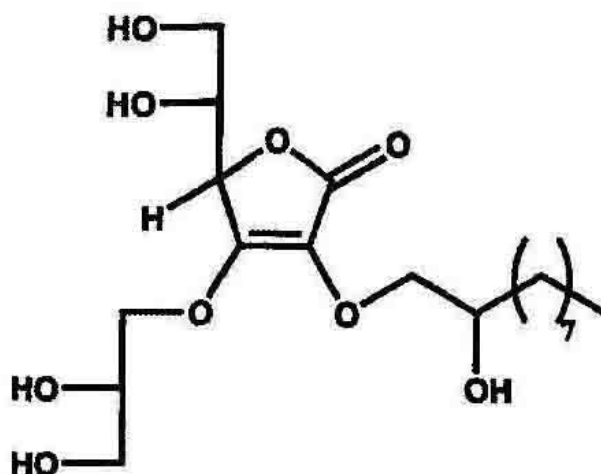
Ejemplo 29. Síntesis de ácido 3-O-gliceril-2-O-(2-hidroxicel)ascórbico

[0128] Se agitó en atmósfera de argón el ácido 3-O-glicerilascórbico (5,00 g) obtenido en el Ejemplo 1 en DMSO (8 ml) y se añadió adicionalmente hidrogenocarbonato de sodio (0,50 g). Después de ello, se añadió 1,2-epoxidecano (3,75 g), se calentó la mezcla a 100 °C y se agitó durante 10 horas, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó el líquido extraído sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró entonces a presión reducida. Después de ello, se sometieron 3,40 g del residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice. Se efectuó la elución con cloroformo/metanol/agua (relación en volumen: 20/3/0,3) y se efectuó una concentración a presión reducida, obteniéndose ácido 3-O-gliceril-2-O-(2-hidroxicel)ascórbico (0,41 g).

[0129]

10

(Fórmula química 32)



[0130] Se muestran los resultados de medida del análisis de masas de alta resolución de los productos obtenidos en los Ejemplos 1 a 29 en la Tabla 1.

[0131]

15

Tabla 1

Nº de ejemplo	Procedimiento*	Valor teórico	Valor medido
1	F +	251,0767	251,0773
3	C +	251,0767	251,0774
4	E +	324,1056	324,1061
5	E +	250,0688	250,0690
6	F +	307,1393	307,1395
7	F +	279,1080	279,1079
8	F +	363,2018	363,2025
9	F +	475,3270	475,3264
10	E +	276,1209	276,1202
11: fracción eluida primero	F +	275,1131	275,1148
11: fracción eluida después	F +	275,1131	275,1154

ES 2 396 798 T3

Nº de ejemplo	Procedimiento*	Valor teórico	Valor medido
12: fracción eluida primero	F +	297,0974	297,0985
12: fracción eluida después	F +	297,0974	297,1000
13	E +	278,1001	278,0994
14	E +	362,1940	362,1931
15	E +	474,3192	474,3190
16	E +	290,1001	290,0997
17	E +	340,1158	340,1151
18	E +	334,1627	334,1626
19	E +	362,1940	362,1947
20	E +	586,4444	586,4446
21	E +	346,1627	346,1622
22	E +	380,1682	380,1686
23	E +	380,1682	380,1688
26	E +	604,4186	604,4179
28	E +	462,2828	462,2824
29	E +	406,2202	406,2207

* Procedimiento: E + representa EM-IE positiva, F + representa EM-BAR positiva y C + representa EM-IQ positiva en la tabla 1. Estos son aplicables también a las siguientes tablas que muestran los resultados de medida de análisis de masas de alta resolución. El valor teórico y el valor medido de C + muestran el "peso molecular real + 1 (concretamente, peso molecular + H)", los valores de F + en los ejemplos distintos del Ejemplo 93 muestran el "peso molecular real + 1 (concretamente, peso molecular + H)" y los valores de F + en el Ejemplo 93 muestran el "peso molecular real + 23 (concretamente, peso molecular + Na)".

[0132] Se muestran los resultados de medida del espectro de absorción infrarrojo de los productos obtenidos en los Ejemplos 1 a 29 en la Tabla 2.

[0133]

5

Tabla 2

Nº de ejemplo	Condiciones*	Valor medido (número de onda cm^{-1})
1	TIBr	3275, 1759, 1693
3	ATR	3221, 1732, 1645
4	TIBr	3368, 1749, 1672
5	TIBr	3329, 1755, 1688
6	TIBr	3308, 2961, 2936, 2874, 1747, 1699
7	TIBr	3227, 1761, 1695
8	As ₂ Se ₃	3406, 2928, 2855, 1747, 1697

ES 2 396 798 T3

Nº de ejemplo	Condiciones*	Valor medido (número de onda cm^{-1})
9	KBr	3423, 2918, 2851, 1749, 1668
10	KBr	3464, 2934, 1761, 1674
11: fracción eluida primero	KBr	3360, 2939, 2864, 1755, 1690
11: fracción eluida después	KBr	3136, 2943, 2864, 1751, 1686
12: fracción eluida primero	KBr	3339, 1751
12: fracción eluida después	TIBr	3396, 1754
13	ATR	3225, 1740, 1643
14	KBr	3368, 2855, 1751, 1676
15	KBr	3422, 2918, 2851, 1749, 1676
16	TIBr	3310, 1749, 1672
17	TIBr	3369, 1751, 1674
18	TIBr	3401, 2957, 2878, 1763, 1674
19	TIBr	3368, 2961, 2936, 2874, 1751, 1676
20	TIBr	3306, 2920, 2853, 1655
21	ATR	3396, 2936, 2874, 1757, 1676
22	TIBr	3369, 2936, 2874, 1753, 1676
23	TIBr	3391, 2934, 2874, 1749, 1674
24	TIBr	3402, 2926, 2855, 1755, 1676
26	TIBr	3395, 2926, 2855, 1761, 1676
28	TIBr	3365, 2930, 2858, 1749, 1672
29	TIBr	3352, 2928, 2866, 1751, 1674

* Condiciones: TIBr y As_2Se_3 representan una técnica de membrana líquida que usa TIBr y As_2Se_3 respectivamente, y KBr y ATR representan un procedimiento de KBr y un procedimiento de ATR, respectivamente. Estos son aplicables también en las siguientes tablas que muestran los resultados de medida de espectro de absorción infrarrojo.

[0134] Se muestran los resultados de la medida de RMN-1H de los productos obtenidos en los Ejemplos 1 a 29 en las Tablas 3 – 5.

[0135]

5

Tabla 3

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
1	600 MHz, CD_3OD	3,59 (2H, m), 3,66 (2H, m), 3,89 (1H, m), 3,92 (1H, m), 4,45/4,49 (1H, dd), 4,59/4,62 (1H, dd), 4,82 (1H, d)

ES 2 396 798 T3

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
2	600 MHz, CD ₃ OD	3,60 (2H, m), 3,66 (2H, m), 3,82 (1H, m), 3,84 (1H, m), 4,43/4,50/4,57 (dd/m/dd, 2H), 4,70 (1H, d)
3	400 MHz, CD ₃ OD	3,61 (2H, m), 3,67 (2H, m), 3,90 (1H, m), 3,92 (1H, de tipo dt), 3,92 (1H, m), 4,07/4,09 (1H, dd), 4,86 (1H, d)
4	400 MHz, CD ₃ OD	3,58 (2H, m), 3,61 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,88 (1H, m), 3,91 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,99 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,65 (1H, dd), 4,88 (1H, m)
5	500 MHz, CD ₃ OD	3,67 (m), 3,75 (dd), 3,78 (dd), 3,81 (dd), 3,84 (dd), 4,84 (d), 4,99 (m)
6	500 MHz, CD ₃ OD	0,93 (m), 1,38 (m), 1,56 (m), 3,49 (m), 3,50 (m), 3,66 (m), 3,88 (m), 4,03 (m), 4,44 (dd), 4,46 (dd), 4,59 (dd), 4,62 (dd), 4,81(d)
7	500 MHz, CD ₃ OD	1,19 (m), 3,51 (m), 3,54 (m), 3,65 (m), 3,88 (m), 4,03 (m), 4,44 (dd), 4,46 (dd), 4,58 (dd), 4,61 (dd), 4,81(d)
8	500 MHz, CD ₃ OD	0,89 (t), 1,29 (s a), 1,57 (m), 3,46 (m), 3,51 (m), 3,66 (m), 3,88 (m), 4,03 (m), 4,44 (dd), 4,46 (dd), 4,59 (dd), 4,62 (dd), 4,81(d)
9	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (t), 1,28 (s a), 1,57 (m), 3,47 (m), 3,51 (m), 3,65 (m), 3,88 (m), 4,03 (m), 4,44 (dd), 4,46 (dd), 4,59 (dd), 4,62 (dd), 4,81(d)
10	600 MHz, CD ₃ OD	0,93 (m), 1,36 (m), 1,48 (m), 3,65 (m), 3,88 (m), 4,27 (dd), 4,31 (dd), 4,51 (dd), 4,53 (dd), 4,81(d)
11: eluido primero	500 MHz, CD ₃ OD	1,29 (m), 1,33 (m), 1,37 (m), 1,70 (m), 2,00 (m), 2,23 (m), 3,56 (m), 3,66 (m), 3,93 (dt), 4,76 (d), 4,85 (ddd)
11: eluido después	600 MHz, CD ₃ OD	1,28 (m), 1,31 (m), 1,39 (m), 1,73 (m), 2,00 (m), 2,23 (m), 3,57 (m), 3,65 (m), 3,84 (dt), 4,83 (d), 4,60 (ddd)

[0136]

Tabla 4

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
12: eluido primero	600 MHz, CD ₃ OD	3,68 (m), 3,78 (dd), 3,85 (dd), 4,02 (dt), 4,77 (d), 6,04 (dd), 7,32 (m), 7,36 (m), 7,41(m)
12: eluido después	600 MHz, CD ₃ OD	3,65 (d), 3,80 (dd), 3,84 (dd), 3,93 (dt), 4,91 (d), 5,95 (dd), 7,29 (m), 7,35 (m), 7,42(m)
13	400 MHz, CD ₃ OD	1,18 (3H, t), 3,50 (4H, m), 3,66 (2H, d a), 3,92 (2H, m), 3,97 (1H, m), 4,07/4,08 (1H, dd), 4,83 (1H, d)
14	600 MHz, CD ₃ OD	0,90 (3H, t), 1,32 (8H, m), 1,42 (2H, m), 1,70 (2H, m), 3,60 (2H, d a), 3,65 (2H, m), 3,89 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,47/4,48 (1H, dd), 4,57/4,59 (1H, dd), 4,86 (1H, d)
15	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,28 (24H, s a), 1,41 (2H, m), 1,70 (2H, m), 3,60 (2H, d a), 3,66 (2H, m), 3,90 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,47/4,48 (1H, dd), 4,57/4,59 (1H, dd), 4,86 (1H, s a)
16	500 MHz, CD ₃ OD	3,69 (2H, d a), 3,65 (2H, m), 3,90 (2H, m), 4,47/4,48 (1H, dd), 4,58/4,59 (1H, dd), 4,87 (1H, d), 5,25 (1H, m), 5,35 (1H, m), 6,04 (1H, m)

ES 2 396 798 T3

N° de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
17	500 MHz, CD ₃ OD	3,49 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,81 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,47/4,28 (1H, dd), 4,36/4,37 (1H, dd), 4,85 (1H, s a), 5,05 (2H, m), 7,35 (3H, m), 7,43 (2H, m)
18	600 MHz, CD ₃ OD	0,96 (3H, m), 1,18 (3H, m), 1,45 (2H, m), 1,68 (2H, m), 3,53 (4H, m), 3,65 (2H, m), 3,90 (1H, m), 4,02 (4H, m), 4,46 (1H, dd), 4,58/4,59 (1H, dd), 4,86 (1H, d)
19	500 MHz, CD ₃ OD	0,93 (3H, t), 0,96 (3H, t), 1,39 (2H, m), 1,45 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,68 (2H, m), 3,49 (4H, m), 3,65 (2H, m), 3,89 (1H, tipo dt), 4,02 (3H, m), 4,455/4,462 (1H, dd), 4,584/4,591 (1H, dd), 4,86 (1H, s a)
20	600 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	0,90 (6H, m), 1,24 (34H, s a), 1,34 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,60 (2H, m), 3,38 (4H, m), 3,46 (2H, m), 3,72 (1H, m), 3,87 (1H, m), 3,94 (2H, m), 4,25/4,31 (1H, dd), 4,42/4,45 (1H, dd), 4,82 (1H, d)

Tabla 5

N° de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
21	500 MHz, CD ₃ OD	0,93 (3H, t), 1,39 (2H, m), 1,55 (2H, m), 3,48 (4H, m), 3,65 (2H, m), 3,89 (1H, m), 4,01 (1H, m), 4,457/4,464 (1H, dd), 4,54 (2H, m), 4,586/594 (1H, dd), 4,87 (1H, d), 5,25 (1H, m), 5,35 (1H, m), 6,04 (1H, m)
22	500 MHz, CD ₃ OD	0,92 (3H, t), 1,38 (2H, m), 1,55 (2H, m), 3,47 (4H, m), 3,60 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,91 (3H, m), 3,99 (1H, m), 4,17 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,65 (1H, m), 4,87 (s a)
23	600 MHz, CD ₃ OD	0,92 (3H, m), 1,38 (2H, m), 1,56 (2H, m), 3,49 (4H, m), 3,58 (2H, m), 3,67 (2H, m), 3,90 (2H, m), 4,01 (1H, m), 4,01 (1H, m), 4,17 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,64 (1H, m), 4,88 (1H, m)
24	600 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	0,85 (3H, t), 0,87 (3H, t), 1,24 (26H, s a), 1,31 (2H, m), 1,47 (4H, m), 3,38 (6H, m), 3,40 (2H, m), 3,56 (2H, m), 3,72 (1H, m), 3,86 (2H, m), 3,86 (1H, m), 3,98 (1H, m), 4,34 (1H, m), 4,46 (1H, m), 4,82 (1H, d a)
26	600 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	0,85 (6H, t), 1,24 (28H, s a), 1,48 (4H, m), 3,37 (8H, m), 3,55 (2H, m), 3,72 (1H, m), 3,86 (3H, m), 3,96 (1H, m), 4,34 (1H, m), 4,46 (1H, m), 4,81 (1H, m)
28	500MHz, CD ₃ OD	0,90 (3H, t), 0,92 (3H, t), 1,32 (12H, m), 1,39 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,55 (2H, m), 3,47 (4H, m), 3,66 (2H, m), 3,86 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,00 (2H, m), 4,16 (1H, m), 4,38 (1H, m), 4,55 (1H, m), 4,87 (1H, s a)
29	700 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,31 (12H, s a), 1,47 (2H, m), 3,60 (2H, m), 3,66 (2H, m), 3,82 (1H, m), 3,86 (2H, m), 3,91 (1H, m), 4,00 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,65 (1H, m), 4,87 (1H,d)

[0137] Se muestran los resultados de la medida de RMN-¹³C de los productos obtenidos en los Ejemplos 1 a 29 en las Tablas 6 – 8.

Tabla 6

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
1	150 MHz, CD ₃ OD	63,4, 63,7, 70,56, 70,61, 71,79, 71,89, 73,4, 73,6, 76,9, 121,17, 121,24, 151,84, 151,88, 173,04, 173,07
2	150 MHz, CD ₃ OD	63,7, 63,8, 71,29, 71,32, 72,1, 72,2, 72,3, 73,4, 76,67, 76,70, 129,0, 129,1, 147,7, 147,9, 177,7
3	100 MHz, CD ₃ OD	63,3, 63,7, 70,4, 72,0, 74,6, 76,8, 122,2, 161,6, 172,9
4	100 MHz, CD ₃ OD	63,22, 63,60, 63,63, 63,95, 63,98, 64,44, 70,57, 70,60, 71,68, 71,94, 71,98, 73,87, 74,27, 74,33, 5,06, 76,83, 123,02, 159,48, 172,29
5	125 MHz, CD ₃ OD	62,3, 62,4, 63,3, 70,6, 77,1, 83,3, 120,9, 151,2, 172,9
6	125 MHz, CD ₃ OD	14,2, 20,3, 32,8, 63,36, 63,39, 70,2, 70,4, 70,56, 70,61, 72,4, 72,5, 72,6, 73,8, 73,9, 76,8, 121,1, 121,2, 151,7, 151,8, 172,9, 173,0
7	125 MHz, CD ₃ OD	15,4, 63,36, 63,40, 67,9, 70,2, 70,4, 70,5, 70,6, 72,31, 72,35, 73,8, 73,9, 76,8, 121,1, 121,2, 151,7, 151,8, 172,9, 173,0
8	125 MHz, CD ₃ OD	14,1, 27,2, 23,7, 30,4, 30,6, 30,7, 33,0, 63,36, 63,39, 70,2, 70,4, 70,56, 70,60, 72,5, 72,6, 72,7, 73,8, 73,9, 76,8, 121,1, 121,2, 151,7, 151,8, 172,89, 172,93
9	150 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 27,2, 30,7, 33,0, 30,5, 30,75, 30,78, 63,36, 63,40, 70,2, 70,4, 70,56, 70,62, 72,5, 72,6, 72,7, 73,8, 73,9, 76,8, 121,1, 121,2, 161,7, 151,8, 172,90, 172,93
10	150 MHz, CD ₃ OD	14,3, 23,68, 23,70, 26,68, 28,75, 33,70, 33,74, 63,36, 63,40, 70,6, 70,7, 70,9, 71,1, 76,3, 76,4, 76,8, 120,9, 121,0, 151,8, 151,9, 172,96, 173,02
11: eluido primero	125 MHz, CD ₃ OD	24,82, 24,84, 32,0, 34,2, 63,2, 70,6, 74,2, 77,2, 85,2, 120,3, 152,5, 173,1
11: eluido después	150 MHz, CD ₃ OD	24,76, 24,84, 32,0, 34,1, 63,6, 70,7, 73,7, 76,8, 85,5, 120,1, 152,1, 173,3

[0138]

5

Tabla 7

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
12: eluido primero	150 MHz, CD ₃ OD	63,3, 67,0, 70,5, 77,2, 84,5, 121,4, 127,7, 128,9, 129,5, 139,2, 150,6, 172,8
12: eluido después	150 MHz, CD ₃ OD	63,6, 67,0, 70,6, 76,7, 84,7, 121,0, 127,7, 129,3, 129,4, 139,2, 151,4, 172,9
13	100 MHz, CD ₃ OD	15,37, 63,36, 67,87, 70,58, 70,63, 72,47, 72,49, 74,98, 75,05, 76,97, 122,09, 122,13, 162,53, 162,56, 173,03, 173,05
14	150 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 26,9, 30,37, 30,44, 30,8, 33,0, 63,2, 63,56, 63,59, 70,5, 70,6, 71,5, 71,6, 74,01, 74,04, 74,1, 76,7, 123,27, 123,30, 159,2, 159,3, 172,2

ES 2 396 798 T3

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
15	150 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 27,0, 30,76, 30,47, 30,50, 30,71, 30,76, 30,80, 33,1, 63,2, 63,56, 63,59, 70,5, 70,6, 71,5, 71,6, 74,0, 74,1, 76,7, 123,27, 123,31, 159,23, 159,25, 172,2
16	125 MHz, CD ₃ OD	63,19, 63,51, 63,55, 70,49, 70,52, 71,50, 71,57, 74,14, 74,16, 74,18, 74,22, 76,79, 119,36, 122,51, 122,55, 134,50, 159,67, 159,71, 172,10
17	175 MHz, CD ₃ OD	63,21, 63,51, 63,54, 70,54, 70,57, 71,42, 71,49, 74,12, 74,20, 75,25, 75,28, 76,80, 76,82, 122,27, 122,31, 129,60, 129,95, 130,11, 137,61, 159,90, 159,94, 172,17
18	150 MHz, CD ₃ OD	14,14, 15,33, 15,41, 20,09, 32,90, 63,22, 63,24, 67,95, 68,07, 70,01, 70,09, 70,51, 70,56, 72,31, 73,68, 74,51, 74,58, 76,67, 76,70, 123,25, 123,28, 159,22, 159,26, 172,21
19	125 MHz, CD ₃ OD	14,17, 14,25, 20,11, 20,34, 32,85, 32,91, 63,20, 70,00, 70,11, 72,43, 72,51, 72,56, 73,68, 74,56, 74,60, 76,65, 74,60, 123,22, 123,25, 159,24, 159,29, 172,21
20	150 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	13,95, 22,13, 25,40, 25,42, 25,63, 25,71, 28,74, 28,78, 28,87, 28,97, 29,09, 29,20, 29,28, 29,30, 31,34, 61,72, 68,04, 68,09, 68,81, 70,88, 71,48, 71,52, 72,14, 73,24, 73,43, 74,55, 121,29, 157,71, 157,85, 169,42

[0139]

Tabla 8

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
21	125 MHz, CD ₃ OD	14,24, 20,33, 32,83, 63,19, 70,00, 70,10, 70,50, 70,54, 72,42, 72,45, 72,50, 74,14, 74,63, 74,63, 76,77, 76,79, 119,25, 122,50, 122,54, 134,52, 159,67, 159,72, 172,08
22	125 MHz, CD ₃ OD	14,26, 20,32, 32,86, 63,18, 63,56, 63,59, 63,64, 70,38, 70,42, 70,54, 70,57, 71,62, 71,65, 71,68, 71,72, 72,38, 72,89, 74,23, 74,31, 74,40, 74,49, 75,27, 75,30, 75,32, 75,39, 76,77, 76,79, 122,93, 122,98, 123,01, 123,08, 159,33, 159,39, 172,12
23	150 MHz, CD ₃ OD	14,21, 14,24, 20,26, 20,30, 32,73, 32,80, 63,19, 63,22, 63,96, 63,99, 70,05, 70,14, 70,21, 70,23, 70,55, 70,58, 71,91, 71,96, 72,45, 74,46, 74,55, 74,62, 74,75, 75,01, 75,04, 76,81, 76,88, 122,94, 122,99, 159,46, 159,50, 159,69, 172,28
24	150 MHz, CD ₃ OD	13,81, 13,97, 18,87, 22,15, 22,69, 25,69, 28,76, 28,98, 29,09, 29,28, 29,09, 31,36, 61,68, 61,72, 68,13, 68,18, 68,21, 68,27, 68,31, 68,34, 68,38, 68,85, 68,87, 70,34, 70,53, 70,63, 70,80, 71,37, 71,43, 71,47, 71,80, 71,87, 73,20, 73,38, 73,44, 73,91, 73,97, 74,64, 74,78, 121,28, 121,34, 121,41, 157,64, 157,68, 157,71, 157,89, 169,24, 169,31, 169,36, 169,41
26	150 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	13,95, 22,14, 25,70, 28,77, 28,89, 28,96, 29,01, 29,08, 29,12, 29,29, 31,33, 31,36, 61,71, 68,10, 68,18, 68,30, 68,33, 68,84, 68,84, 68,86, 70,80, 70,87, 71,36, 71,43, 71,86, 71,88, 73,21, 73,24, 73,36, 73,39, 73,89, 73,93, 73,96, 74,62, 121,28, 121,33, 121,41, 157,59, 157,61, 157,66, 157,69, 169,39
28	125 MHz, CD ₃ OD	14,29, 14,45, 20,33, 26,55, 26,58, 30,44, 30,60, 30,69, 34,01, 63,09, 63,19, 63,38, 70,30, 70,38, 70,48, 70,55, 70,61, 70,64, 70,69, 70,74, 70,88, 71,01, 71,04, 72,41, 75,20, 75,24, 75,32, 76,77, 76,79, 76,81, 77,08, 77,11, 122,77, 122,85, 122,88, 159,45, 159,47, 159,50, 159,52, 172,19
29	175 MHz, CD ₃ OD	14,41, 23,71, 26,58, 30,39, 30,67, 30,75, 33,04, 34,30, 63,20, 63,57, 63,60, 70,56, 70,59, 71,17, 71,22, 71,68, 71,74, 74,23, 74,31, 74,41, 74,48, 77,74, 77,80, 77,87, 77,91, 76,80, 123,04, 159,27, 159,34, 172,22

Ejemplos 30-98

[0140] Se produjeron los compuestos de fórmula (I) en que R¹ y R² representan grupos mostrados en las siguientes Tablas 9 – 15 mediante el mismo procedimiento que en el procedimiento de producción de los Ejemplos 1 – 29. Se sometieron los productos resultantes a análisis de masas de alta resolución, espectro de absorción de infrarrojo, medidas de RMN-¹H y RMN-¹³C y se confirmaron sus estructuras basándose en los resultados de medida.

[0141]

Tabla 9

Nº de ejemplo	R ¹	R ²
30	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{OCH}_3 \end{array}$	H
31	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \end{array}$	H
32	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$	H
33	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3 \end{array}$	H
34	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$	H
35	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \end{array}$	H
36	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3 \end{array}$	H
37	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3 \end{array}$	H
38	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	H

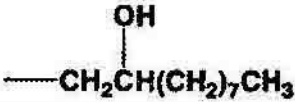
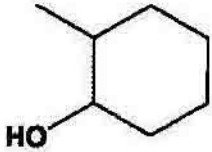
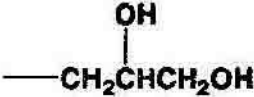
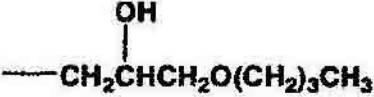

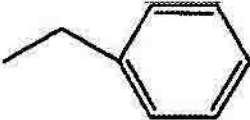
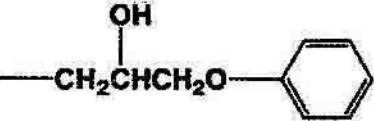
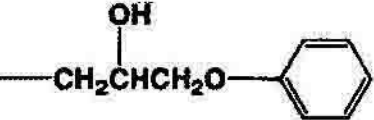
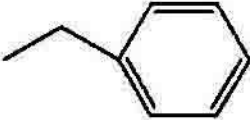
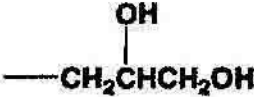
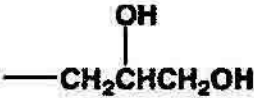
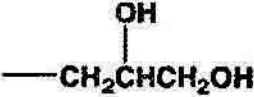
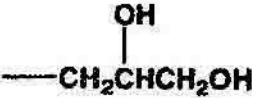
[0142]

Tabla 10

Nº de ejemplo	R ¹	R ²
39	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	H
40	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	H
41	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	H
42	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{19}\text{CH}_3$	H
Nº de ejemplo	R ¹	R ²
43	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{OCH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H
44	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{O} \text{—} \langle \text{C}_6\text{H}_5 \rangle$	H
45	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{OC} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H
46	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	H
47	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	H
48	H	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
49	H	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$

[0143]

Tabla 11

Nº de ejemplo	R ¹	R ²
50	H	
51	H	
52		CH ₂ CH=CHCH ₃
53		-CH ₂ CH=CHCH ₃
Nº de ejemplo	R ¹	R ²
54		
55		-CH ₂ CH=CH ₂
56		
57		-(CH ₂) ₃ CH ₃
58		-(CH ₂) ₃ CH ₃
59		-(CH ₂) ₆ CH ₃
60		-(CH ₂) ₈ CH ₃

[0144]

Tabla 12

Nº de ejemplo	R ¹	R ²
61	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$	$-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$
62	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$	$-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$
63	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$
64	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$	$-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$
65	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$	$-(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$

Nº de ejemplo	R ¹	R ²
66	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
67	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$
68	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
69	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \end{array}$	$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$
70	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \end{array}$	$-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
71	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \end{array}$	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$

[0145]

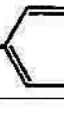

Tabla 13

Nº de ejemplo	R ¹	R ²
72	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \end{array}$	$\text{---}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$
73	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3 \end{array}$	$\text{---}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
74	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3 \end{array}$	$\text{---}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$
75	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3 \end{array}$	$\text{---}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
76	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3 \end{array}$	$\text{---}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$
77	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3 \end{array}$	$\text{---}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
78	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3 \end{array}$	$\text{---}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$

Nº de ejemplo	R ¹	R ²
79	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3 \end{array}$	$\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
80	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$
81	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$
82	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$

[0146]

Tabla 14

Nº de ejemplo	R ¹	R ²
83	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$
84	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
85	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$
86	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$
87	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
88	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$ 	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$ 
89	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
90	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$
Nº de ejemplo	R ¹	R ²
91	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
92	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$

[0147]

Tabla 15

Nº de ejemplo	R ¹	R ²
93	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$
94	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
95	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
96	CH_2CH_3	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{OH}$
97	CH_2CH_3	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
98	CH_2CH_3	$\text{—CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$

[0148] Se muestran los resultados de medida del análisis de masas de alta resolución de los productos obtenidos 5 en los Ejemplos 30 a 98 en las Tablas 16 – 18.

Tabla 16

Nº de ejemplo	Procedimiento	Valor medido (valor teórico)
30	F +	265,0939 (265,0924)
31	E +	292,1163 (292,1158)
32	E +	290,1006 (290,1001)
33	E +	304,1149 (304,1158)
34	E +	304,1160 (304,1158)
35	E +	320,1468 (320,1471)
36	E +	334,1633 (334,1627)
37	E +	348,1775 (348,1784)
38	E +	404,2405 (402,2410)
39	F +	419,2644 (419,2645)
40	E +	432,2725 (432,2723)
41	F +	447,2943 (447,2958)

ES 2 396 798 T3

Nº de ejemplo	Procedimiento	Valor medido (valor teórico)
42	F +	531,3901 (531,3897)
43	F +	293,1239 (293,1236)
44	F +	327,1064 (327,1079)
45	F +	307,1369 (307,1393)
46	F +	333,1926(333,1913)
47	F +	417,2852 (417,2853)
48	E +	306,1319 (306,1314)
49	E +	276,1201 (276,1209)
50	E +	332,1826 (332,1835)
51	E +	274,1044 (274,1053)
52	E +	305,1242 (305,1236)
53	E +	360,1791 (360,1784)
54	E +	396,1782 (396,1784)

[0149]

Tabla 17

Nº de ejemplo	Procedimiento	Valor medido (valor teórico)
55	E +	366,1309 (366,1314)
56	E +	416,1469 (416,1471)
57	E +	306,1320 (306,1314)
58	E +	334,1632 (334,1627)
59	E +	348,1789 (348,1784)
60	E +	376,2090 (376,2097)
61	E +	390,2259 (390,2253)
62	E +	404,2418 (404,2410)
63	E +	418,2563 (418,2566)
64	E +	432,2715 (432,2723)
65	E +	446,2881 (446,2879)
66	E +	306,1306 (306,1314)
67	E +	362,1936 (362,1940)
68	E +	334,1620 (334,1627)
69	E +	390,2248 (390,2253)

ES 2 396 798 T3

Nº de ejemplo	Procedimiento	Valor medido (valor teórico)
70	E +	418,2565 (418,2566)
71	E +	474,3201 (474,3192)
72	E +	530,3825 (530,3818)
73	E +	474,3189 (474,3192)
74	E +	586,4446 (586,4444)
75	E +	530,3816 (530,3818)
76	E +	642,5077 (642,5070)
77	E +	586,4438 (586,4444)
78	E +	698,5691 (698,5696)
79	E +	388,2458 (388,2461)

Tabla 18

Nº de ejemplo	Procedimiento	Valor medido (valor teórico)
80	E +	436,2315 (436,2308)
81	E +	492,2928 (492,2934)
82	E +	548,3552 (548,3560)
83	E +	406,2210 (406,2202)
84	E +	436,2306 (436,2308)
85	E +	492,2933 (492,2934)
86	E +	548,3551 (548,3560)
87	E +	436,2310 (436,2308)
88	E +	476,1676 (476,1682)
89	E +	492,2935 (492,2934)
90	E +	548,3565 (548,3560)
91	E +	548,3552 (548,3560)
92	E +	660,4813 (660,4812)
93	F +	739,5329 (739,5336)[+ Na]
94	E +	406,2198 (406,2202)
95	E +	432,2714 (432,2723)
96	E +	278,0993 (278,1001)
97	E +	334,1619 (334,1627)
98	E +	360,2155(360,2148)

[0150] Se muestran los resultados de la medida del espectro infrarrojo de los productos obtenidos en los Ejemplos 30 a 98 en las Tablas 19 – 21.

[0151]

Tabla 19

Nº de ejemplo	Condiciones*	Valor medido (número de onda cm ⁻¹)
30	TIBr	3416,1761,1695
31	As ₂ Se ₃	3268, 2964, 1761, 1695
32	TIBr	3383,2943,1759,1693
33	TIBr	3393,2920,1761,1695
34	TIBr	3630,1749,1684
35	As ₂ Se ₃	3369, 2961, 2932, 2872, 1749, 1697
36	As ₂ Se ₃	3393,2932,1746,1695
37	As ₂ Se ₃	3393,2930,2868,1747,1697
38	KBr	3404,2924,2866,1747,1697
39	KBr	3402,2922,2853,1747,1697
40	KBr	3404, 2922, 2853, 1746, 1695
41	KBr	3458,2920,2851,1746,1697
42	KBr	3402,2918,2851,1747,1697
43	TIBr	3416,2974,1761,1695
44	KBr	3668,1761,1697
45	TIBr	3225,2974,1761,1695
46	KBr	3464,2926,2853,1746,1674
47	KBr	3464,2920,2851,1746,1676
48	ATR	3360,2934,2872, 1746, 1667,
49	ATR	3379,2955,2932,1746,1663
50	ATR	3319, 2924, 2853, 1717, 1576,
51	ATR	3374, 2938, 2864, 1746, 1663
52	TIBr	3310,1749,1670
53	ATR	3375,2957,2934,2864,1762,1676
54	ATR	3393,2934,2872,1759,1674

Tabla 20

Nº de ejemplo	Condiciones*	Valor medido (número de onda cm ⁻¹)
55	ATR	3383, 1734, 1667, 1599, 1497
56	ATR	3343, 1746, 1728, 1663, 1599, 1495, 1244
57	TIBr	3393, 1749, 1674
58	TIBr	3379, 2934, 1751, 1674
59	TIBr	3389, 2932, 1751, 1674
60	KBr	3327, 2924, 2853, 1761, 1684
61	KBr	3317, 2959, 2924, 1759, 1682
62	KBr	3300, 2916, 2851, 1761, 1684
63	KBr	3422, 2918, 2861, 1749, 1676

Nº de ejemplo	Condiciones*	Valor medido (número de onda cm ⁻¹)
64	KBr	3289, 2916, 2849, 1761, 1684
65	KBr	3326, 2920, 2849, 1759, 1680
66	ATR	3379, 2976, 2878, 1749, 1670
67	ATR	3310, 2932, 2874, 1749, 1676
68	ATR	3339, 2959, 2936, 2874, 1759, 1674
69	ATR	3396, 2934, 2872, 1755, 1676
70	TIBr	3339, 2930, 2860, 1751, 1678
71	TIBr	3368, 2926, 2855, 1751, 1676
72	TIBr	3368, 2924, 2855, 1749, 1674
73	TIBr	3369, 2928, 2856, 1753, 1676
74	TIBr	3306, 2920, 2853, 1655
75	TIBr	3369, 2924, 2855, 1761, 1676
76	TIBr	3308, 2922, 2853, 1749, 1672
77	TIBr	3380, 2920, 2853, 1761, 1670
78	TIBr	3348, 2916, 2849, 1655
79	TIBr	3369, 2959, 2928, 2856, 1757, 1676

[0152]

Tabla 21

Nº de ejemplo	Condiciones*	Valor medido (número de onda cm^{-1})
80	KBr	3395,2930,2858,1753,1674
81	KBr	3368,2926,2855,1751,1676
82	KBr	3315,2918,2851,1749,1670
83	ATR	3352, 2924, 2855, 1748, 1668,
84	TIBr	3368,2928,2868,1749,1674
85	TIBr	3368,2924,2855,1752,1676
86	TIBr	3369,2922,2853,1751,1674
87	TIBr	3393,2936,2874,1751,1676
89	TIBr	3393,2930,2860,1755,1678
90	TIBr	3400,2926,2856,1755,1678
91	TIBr	3400,2928,2856,1757,1676
92	ATR	3393, 2920, 2853, 1749, 1674
93	TIBr	3369,2920,2853,1751,1672
94	TIBr	3393,2959,2934,2874,1755,1674
95	TIBr	3368,2928,2858,1751,1672
96	TIBr	3358,2938,2884,1744,1663
97	TIBr	3404,2959,2936,2874,1751,1672
98	TIBr	3369,2928,2856,1750,1674

[0153] Se muestran los resultados de la medida de RMN- ^1H de los productos obtenidos en los Ejemplos 30 a 98 en las Tablas 22 – 28.

[0154]

Tabla 22

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
30	500 MHz, CD_3OD	3,37 (3H, tipo d), 3,47 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,03 (1H, m, H-8), 4,43/4,45 (dd, 1H), 4,56/4,60 (1H, dd), 4,81(1H, d)
31	600 MHz, CD_3OD	0,92 (3H, m), 1,59 (2H, m), 3,44 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,44/4,46 (1H, dd), 4,59/4,62 (1H, dd), 4,81 (1H, d)
32	500 MHz, CD_3OD	3,52 (2H, m), 3,66 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,02 (2H, m), 4,05 (1H, m), 4,45/4,47 (1H, dd), 4,59/4,62 (1H, dd), 4,81 (1H, d), 5,16 (1H, m), 5,29 (1H, m), 5,91 (1H,m)
33	500 MHz, CD_3OD	1,70 (3H, m), 3,49 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,88 (1H, m), 3,95 (2H, m), 4,45/4,47 (1H, dd), 4,59/4,62 (1H, dd), 4,81(1H, d), 5,57 (1H, m), 5,74 (1H,m)
34	500 MHz, CD_3OD	2,32 (2H, m), 3,51 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,66 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,44/4,46 (1H, dd), 4,58/4,61 (1H, dd), 4,81 (1H, d), 5,01 (1H, m), 5,08 (1H, m), 5,83 (1H,m)

ES 2 396 798 T3

N° de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
35	600 MHz, CD ₃ OD	0,91 (3H, t), 1,34 (4H, m), 1,58 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,44/4,46 (1H, dd), 4,59/4,62 (1H, dd), 4,81 (1H, d)
36	600 MHz, CD ₃ OD	0,91 (3H, t), 1,33 (6H, m), 1,57 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,44/4,46 (1H, dd), 4,59/4,62 (1H, dd), 4,81(1H, d)
37	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,29 (8H, s a), 1,57 (2H, m), 3,45 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,66 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,44/4,46 (1H, dd), 4,59/4,62 (1H, dd), 4,81 (1H, d)
38	500 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,28 (18H, s a), 1,57 (2H, m), 3,46 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,44/4,46 (1H, dd), 4,59/4,62 (1H, dd), 4,81 (1H, d)
39	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,28 (18H, s a), 1,57 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,51 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,44/4,47 (1H, dd), 4,59/4,62 (1H, dd), 4,81 (1H, d)

Tabla 23

N° de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
40	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,28 (22H, s a), 1,57 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,51 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,44/4,46 (1H, dd), 4,59/4,62 (1H, dd), 4,81 (1H, d)
41	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,28 (22H, s a), 1,57 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,51 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,44/4,46 (1H, dd), 4,59/4,62 (1H, dd), 4,81 (1H, d)
42	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,28 (34H, s a), 1,57 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,51 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,44/4,46 (1H, dd), 4,59/4,62 (1H, dd), 4,81 (1H, d)
43	500 MHz, CD ₃ OD	1,15 (6H, m), 3,51 (2H, m), 3,62 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,88 (1H, m), 3,99 (1H, m), 4,44/4,46 (1H, dd), 4,59/4,61 (1H, dd), 4,81 (1H, d)
44	500 MHz, CD ₃ OD	3,65 (2H, m), 3,89 (1H, m), 4,06 (1H, m), 4,26 (1H, m), 4,59/4,60 (1H, dd), 4,70/4,73 (1H, dd), 4,82 (1H, m), 6,93 (3H, m), 7,26 (2H, m)
45	600 MHz, CD ₃ OD	1,20 (9H, s), 3,45 (2H, m), 3,66 (2H, m), 3,88 (1H, m), 3,94 (1H, m), 4,45/4,46 (1H, dd), 4,60/4,63 (1H, dd), 4,810/4,812 (1H, d)
46	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,30 (10H, s a), 1,48 (4H, m), 3,66 (2H, m), 3,88 (4H, m), 4,28/4,31 (1H, dd), 4,50/4,63 (1H, dd), 4,81 (1H, d)
47	500 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,28 (22H, s a), 1,48 (4H, m), 3,66 (2H, m), 3,88 (4H, m), 4,27/4,31 (1H, dd), 4,60/4,53 (1H, dd), 4,81 (1H, d)
48	400 MHz, CD ₃ OD	0,92 (3H, t), 1,37 (2H, m), 1,55 (2H, m), 3,49 (4H, m), 3,67 (2H, d a), 3,92 (2H, m), 3,99 (1H, m), 4,06/4,07 (1H, dd), 4,81 (1H, s a)
49	400 MHz, CD ₃ OD	0,92 (3H, t), 1,33 (4H, m), 1,45 (2H, m), 3,66 (2H, d a), 3,77 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,84 (1H, d)
50	700 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,30 (10H, s a), 1,46 (2H, m), 3,66 (2H, d a), 3,77 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,91 (1H, m), 3,99 (1H, m), 4,81 (1H, d)
51	400 MHz, CD ₃ OD	1,30 (4H, m), 1,70 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,11 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,67 (3H, m), 3,91 (1H, m), 4,86 (1H, m)

ES 2 396 798 T3

Tabla 24

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
52	700 MHz, CD ₃ OD	1,71 (3H, m), 3,59 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,90 (2H, m), 4,46 (2H, m), 4,58 (1H, m), 4,86 (1H, m), 5,68 (1H, m), 5,80 (1H, m)
53	500 MHz, CD ₃ OD	0,93 (3H, t), 1,39 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,72 (3H, m), 3,48 (4H, m), 3,65 (2H, m), 3,89 (1H, m), 4,01 (1H, m), 4,46 (2H, m), 4,44/4,45 (1H, dd), 4,58/4,59 (1H, dd), 4,86 (1H, d)
54	500 MHz, CD ₃ OD	0,90 (3H, t), 1,35 (2H, m), 1,51 (2H, m), 3,38 (2H, m), 3,41 (2H, m), 3,66 (2H, d a), 3,88 (1H, tipo dt), 3,91 (1H, m), 4,24/4,26 (1H, dd), 4,37/4,38 (1H, dd), 4,852/4,857 (1H, d), 5,05 (2H, m), 7,42 (2H, m), 7,35 (3H, m)
55	400 MHz, CD ₃ OD	3,65 (2H, m), 3,91 (1H, m), 4,05 (2H, m), 4,24 (1H, m), 4,55 (2H, m), 4,59/4,61 (1H, dd), 4,69/4,70 (1H, dd), 4,88 (1H, d a), 5,23 (1H, m), 5,34 (1H, m), 6,03 (1H, m), 6,93 (3H, m), 7,26 (2H, m)
56	400 MHz, CD ₃ OD	3,66 (2H, d a), 3,88 (1H, m), 3,91 (2H, m), 4,12 (1H, m), 4,36/4,38 (1H, dd), 4,43/4,45 (1H, dd), 4,86 (1H, d), 5,06 (1H, s a), 6,91 (3H, m), 7,26 (5H, m), 7,39 (2H, m)
57	500 MHz, CD ₃ OD	0,96 (3H, t), 1,45 (2H, m), 1,68 (2H, m), 3,60 (2H, d a), 3,65 (2H, m), 3,90 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,47/4,48 (1H, dd), 4,57/4,59 (1H, dd), 4,86 (1H, d)
58	500 MHz, CD ₃ OD	0,91 (3H, tipo t), 1,32 (2H, m), 1,33 (2H, m), 1,42 (2H, m), 1,69 (2H, m), 3,60 (2H, d a), 3,65 (2H, m), 3,90 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,47/4,48 (1H, dd), 4,57/4,59 (1H, dd), 4,86 (1H, m)
59	600 MHz, CD ₃ OD	0,90 (3H, t), 1,33 (4H, m), 1,41 (2H, m), 1,70 (2H, m), 3,60 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,90 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,47/4,48 (1H, dd), 4,57/4,59 (1H, dd), 4 (1H, d)
60	600 MHz, CD ₃ OD	0,90 (3H, t), 1,31 (10H, m), 1,41 (2H, m), 1,70 (2H, m), 3,60 (2H, d a), 3,65 (2H, m), 3,90 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4 (1H, m), 4,47/4,48 (1H, dd), 4,57/4,59 (1H, dd), 4,86 (1H, m)
61	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,30 (12H, s a), 1,41 (2H, m), 1,69 (2H, m), 3,60 (2H, d a), 3,65 (2H, m), 3,90 (1H, m), 3,91 (1H, m), 0,02 (1H, m), 4,47/4,48 (1H, dd), 4,57/4,59 (1H, dd), 4,86 (1H, m)

[0155]

Tabla 25

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
62	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,29 (14H, s a), 1,41 (2H, m), 1,70 (2H, m), 3,60 (2H, d a), 3,65 (2H, m), 3,90 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,47/4,48 (1H, dd), 4,57/4,59 (1H, dd), 4,86 (1H, d)
63	500 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,29 (16H, s a), 1,41 (2H, m), 1,70 (2H, m), 3,60 (2H, d a), 3,65 (2H, m), 3,90 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,47/4,48 (1H, dd), 4,57/4,59 (1H, dd), 4,86 (1H, m)
64	500 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,28 (18H, s a), 1,41 (2H, m), 1,70 (2H, m), 3,60 (2H, d a), 3,65 (2H, m), 3,90 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,47/4,48 (1H, dd), 4,57/4,59 (1H, dd), 4,86 (1H)
65	500 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,28 (20H, s a), 1,41 (2H, m), 1,70 (2H, m), 3,60 (2H, d a), 3,65 (2H, m), 3,90 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,47/4,48 (1H, dd), 4,57/4,59 (1H, dd), 4,86 (1H, m)

ES 2 396 798 T3

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
66	700 MHz, CD ₃ OD	1,19 (3H, m), 1,30 (3H, m), 3,51 (2H, m), 3,54 (2H, m), 3,66 (2H, m), 3,90 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,09 (2H, m), 4,45/4,47 (1H, dd), 4,58/4,59 (1H, dd), 4,87 (1H, d)
67	500 MHz, CD ₃ OD	0,91 (3H, m), 1,17 (3H, m), 1,34 (2H, m), 1,42 (4H, m), 1,69 (2H, m), 3,52 (4H, m), 3,65 (2H, m), 3,89 (1H, m), 4,03 (4H, m), 4,46 (1H, dd), 4,58/4,59 (1H, dd), 4,86 (1H, m)
68	500 MHz, CD ₃ OD	0,93 (3H, t), 1,30 (3H, t), 1,40 (2H, m), 1,56 (2H, m), 3,49 (4H, m), 3,66 (2H, m), 3,90 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,46/4,47 (1H, dd), 4,59/4,60 (1H, dd), 4,86 (1H, d)
69	500 MHz, CD ₃ OD	0,92 (6H, m), 1,34 (4H, m), 1,39 (4H, m), 1,55 (2H, m), 1,69 (2H, m), 3,48 (4H, m), 3,66 (2H, m), 3,90 (1H, m), 4,03 (3H, m), 4,46 (1H, dd), 4,58/4,59 (1H, dd), 4,86 (1H, d)
70	600 MHz, CD ₃ OD	0,90 (3H, t), 0,93 (3H, t), 1,32 (8H, m), 1,40 (4H, m), 1,54 (2H, m), 1,69 (2H, m), 3,48 (4H, m), 3,65 (2H, m), 3,90 (1H, m), 4,01 (3H, m), 4,45/4,46 (1H, dd), 4,58/4,59 (1H, dd), 4,86 (1H)
71	700 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 0,93 (3H, t), 1,29 (18H, b a), 1,40 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,69 (2H, m), 3,49 (4H, m), 3,65 (2H, m), 3,90 (1H, m), 4,02 (3H, m), 4,45/4,46 (1H, dd), 4,59 (1H, m), 4,87 (1H, s a)

[0156]

Tabla 26

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
72	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 0,93 (3H, t), 1,28 (24H, s a), 1,39 (4H, m), 1,56 (2H, m), 1,69 (2H, m), 3,49 (4H, m), 3,65 (2H, m), 3,90 (1H, m), 4,02 (3H, m), 4,45/4,46 (1H, dd), 4,59 (1H, dd), 4,85 (1H, s a)
73	600 MHz, CD ₃ OD	0,90 (6H, m), 1,30 (18H, s a), 1,42 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,69 (2H, m), 3,47 (4H, m), 3,65 (2H, m), 3,90 (1H, m), 4,01 (3H, m), 4,46 (1H, dd), 4,59/4,60 (1H, dd), 4,86 (1H, d)
74	600 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	0,90 (6H, m), 1,24 (34H, s a), 1,34 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,60 (2H, m), 3,38 (4H, m), 3,46 (2H, m), 3,72 (1H, m), 3,87 (1H, m), 3,94 (2H, m), 4,25/4,31 (1H, dd), 4,42/4,45 (1H, dd), 4,82 (1H, d)
75	600 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	0,90 (6H, m), 1,24 (34H, s a), 1,34 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,60 (2H, m), 3,38 (4H, m), 3,54 (2H, m), 3,72 (1H, m), 3,87 (1H, m), 3,94 (1H, m), 4,25/4,31 (1H, dd), 4,42/4,45 (1H, dd), 4,82 (1H, d)
76	500 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	0,85 (6H, m), 1,24 (46H, s a), 1,34 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,60 (2H, m), 3,37 (4H, m), 3,45 (2H, m), 3,72 (1H, m), 3,89 (1H, m), 3,93 (2H, m), 4,25/4,30 (1H, dd), 4,42/4,46 (1H, dd), 4,81 (1H, m)
77	600 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	0,86 (6H, m), 1,24 (36H, s a), 1,34 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,61 (2H, m), 3,38 (4H, m), 3,45 (2H, m), 3,72 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,93 (2H, m), 4,25/4,31 (1H, dd), 4,42/4,45 (1H, dd), 4,81 (1H, m)
78	500 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	0,85 (6H, m), 1,24 (54H, s a), 1,34 (2H, m), 1,47 (2H, m), 1,60 (2H, m), 3,38 (4H, m), 3,45 (2H, m), 3,71 (1H, m), 3,86 (1H, m), 3,93 (2H, m), 4,24/4,30 (1H, dd), 4,43/4,46 (1H, dd), 4,81 (1H, m)

ES 2 396 798 T3

N° de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
79	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 0,96 (3H, t), 1,32 (12H, m), 1,45 (2H, m), 1,49 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,87 (1H, m), 3,90 (1H, m), 4,03 (4H, m), 4,31/4,32 (1H, dd), 4,47/4,48 (1H, dd), 4,86/4,86 (1H, d)
80	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,32 (10H, m), 1,57 (2H, m), 3,49 (4H, m), 3,67 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,90 (2H, m), 4,01 (2H, m), 4,15 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,64 (1H, m), 4,88 (1H, m)
81	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,28 (18H, s a), 1,57 (2H, m), 3,49 (4H, m), 3,58 (2H, m), 3,67 (2H, m), 3,90 (2H, m), 4,01 (2H, m), 4,15 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,63 (1H, m), 4,84 (1H, d a)

[0157]

Tabla 27

N° de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
82	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,28 (26H, s a), 1,58 (2H, m), 3,49 (4H, m), 3,59 (2H, m), 3,67 (2H, m), 3,89 (2H, m), 4,00 (2H, m), 4,15 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,63 (1H, m), 4,88 (1H, m)
83	600 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, m), 1,31 (12H, m), 1,50 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,87 (2H, m), 3,91 (1H, m), 4,00 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,41 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,87 (1H, d)
84	700 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, m), 1,30 (10H, s a), 1,57 (2H, m), 3,48 (4H, m), 3,60 (2H, m), 3,66 (2H, m), 3,92 (3H, m), 3,99 (1H, m), 4,17 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,64 (1H, m), 4,87 (1H, m)
85	600 MHz, CD ₃ OD	0,88 (3H, m), 1,27 (18H, s a), 1,55 (2H, m), 3,45 (4H, m), 3,59 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,90 (2H, m), 3,99 (2H, m), 4,15 (1H, m), 4,51 (1H, m), 4,62 (1H, m), 4,86 (1H, m)
86	700 MHz, CD ₃ OD	0,89 (3H, t), 1,28 (26H, s a), 1,57 (2H, m), 3,48 (4H, m), 3,60 (2H, m), 3,66 (2H, m), 3,92 (2H, m), 3,99 (2H, m), 4,16 (1H, m), 4,51 (1H, m), 4,64 (1H, m), 4,87 (1H, d a)
87	700 MHz, CD ₃ OD	0,92 (3H, t), 0,93 (3H, t), 1,38 (4H, m), 1,56 (4H, m), 3,48 (8H, m), 3,66 (2H, m), 3,90 (1H, m), 4,01 (3H, m), 4,17 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,64 (1H, m), 4,87 (1H, s a)
88	400 MHz, CD ₃ OD	3,66 (2H, d a), 3,88 (1H, m), 3,91 (2H, m), 4,12 (1H, m), 4,36/4,38 (1H, dd), 4,43/4,45 (1H, dd), 4,86 (1H, d), 5,06 (1H, s a), 6,91 (3H, m), 7,26 (5H, m), 7,39 (2H, m)
89	500 MHz, CD ₃ OD	0,88 (3H, t), 0,93 (3H, t), 1,29 (8H, s a), 1,38 (4H, m), 1,56 (4H, m), 3,48 (8H, m), 3,66 (2H, m), 3,91 (1H, m), 4,01 (3H, m), 4,16 (1H, m), 4,51 (1H, m), 4,63 (1H, m), 4,87 (1H, s a)
90	600 MHz. DMSO-d ₆ , 40 °C	0,87 (3H, t), 0,88 (3H, t), 1,24 (18H, s a), 1,32 (2H, m), 1,47 (2H, m), 3,40 (8H, m), 3,56 (2H, m), 3,72 (1H, m), 3,86 (3H, m), 3,98 (1H, m), 4,34 (1H, m), 4,46 (1H, m), 4,82 (1H, d s)

ES 2 396 798 T3

Tabla 28

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
91	500 MHz, CD ₃ OD	0,89 (6H, t), 1,30 (20H, s a), 1,57 (4H, m), 3,48 (8H, m), 3,66 (2H, m), 3,91 (1H, m), 4,01 (3H, m), 4,16 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,63 (1H, m), 4,87 (1H, m)
92	600 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	0,85 (6H, t), 1,24 (36H, s a), 1,48 (4H, m), 3,37 (8H, m), 3,56 (2H, m), 3,72 (1H, m), 3,86 (3H, m), 3,97 (1H, m), 4,33 (1H, m), 4,46 (1H, m), 4,81 (1H, d a)
93	700 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	0,85 (6H, t), 1,23 (44H, s a), 1,48 (4H, m), 3,37 (8H, m), 3,56 (2H, m), 3,72 (1H, m), 3,85 (3H, m), 3,95 (1H, m), 4,33 (1H, m), 4,46 (1H, m), 4,81 (1H, m)
94	500 MHz, CD ₃ OD	0,92 (3H, t), 0,93 (3H, t), 1,37 (4H, m), 1,46 (4H, m), 1,56 (2H, m), 3,49 (4H, m), 3,66 (2H, m), 3,81 (1H, m), 3,88 (2H, m), 4,03 (2H, m), 4,52 (1H, m), 4,63 (1H, m), 4,87 (1H, m)
95	500 MHz, CD ₃ OD	0,91 (6H, m), 1,31 (16H, m), 1,48 (4H, m), 3,65 (2H, m), 3,86 (1H, m), 3,91 (2H, m), 4,00 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,39 (1H, m), 4,57 (1H, m), 4,87 (1H, s a)
96	700 MHz, CD ₃ OD	1,38 (3H, m), 3,56 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,64 (2H, m), 3,86 (2H, m), 3,96 (1H, m), 4,11 (1H, m), 4,83 (1H, d)
97	600 MHz, CD ₃ OD	0,92 (3H, t), 1,38 (6H, m), 1,55 (2H, m), 3,48 (4H, m), 3,64 (2H, m), 3,86 (1H, m), 3,97 (2H, m), 4,11 (1H, m), 4,58 (2H, m), 4,82 (1H, d)
98	500 MHz, CD ₃ OD	0,90 (3H, m), 1,31 (12H, s a), 1,38 (3H, t), 1,45 (2H, m), 3,64 (2H, m), 3,80 (1H, m), 3,85 (2H, m), 4,01 (1H, m), 4,59 (2H, m), 4,82 (1H, d)

[0158] Se muestran los resultados de la medida de RMN-13C de los productos obtenidos en los Ejemplos 30 a 98 en las Tablas 29 – 37.

5 **[0159]**

Tabla 29

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
30	125 MHz, CD ₃ OD	59,5, 63,36, 63,40, 70,1, 70,2, 70,5, 70,6, 73,7, 73,8, 74,46, 74,50, 76,8, 121,1, 121,2, 151,67, 151,72, 172,88, 172,9
31	150 MHz, CD ₃ OD	10,8, 23,8, 63,38, 63,41, 70,2, 70,4, 70,57, 70,63, 72,5, 72,6, 73,8, 73,9, 74,3, 76,8, 121,1, 121,2, 151,76, 151,80, 172,9, 173,0
32	125 MHz, CD ₃ OD	63,3, 63,4, 70,2, 10,4, 70,5, 70,6, 71,88, 71,94, 73,7, 73,8, 73,3, 117,3, 121,05, 121,15, 136,0, 151,68, 161,73, 172,89, 172,93
33	125 MHz, CD ₃ OD	17,9, 63,36, 63,38, 70,2, 70,3, 70,5, 70,6, 71,4, 71,5, 73,0, 73,75, 73,84, 121,05, 121,14, 128,7, 130,5, 151,7, 151,8, 172,89, 172,93
34	125 MHz, CD ₃ OD	35,1, 63,3, 63,4, 70,2, 70,3, 70,5, 70,6, 72,0, 72,47, 72,53, 73,7, 73,8, 116,8, 121,03, 121,12, 136,4, 151,7, 151,8, 172,88, 172,99
35	150 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,6, 29,4, 30,3, 63,37, 63,40, 70,2, 70,4, 70,57, 70,62, 72,5, 72,6, 72,7, 73,8, 73,9, 76,8, 121,1, 121,2, 151,76, 151,79, 172,9, 173,0
36	150 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 26,9, 30,7, 32,9, 63,37, 63,40, 70,3, 70,4, 70,57, 70,63, 72,5, 72,6, 72,7, 73,8, 73,9, 76,8, 121,13, 121,21, 151,7, 151,8, 172,9, 173,0

ES 2 396 798 T3

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
37	150 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 27,1, 30,2, 30,7, 33,0, 63,3, 63,4, 70,2, 70,3, 70,5, 70,6, 72,4, 72,5, 72,7, 73,8, 73,9, 76,8, 121,05, 121,12, 151,7, 151,8, 172,88, 172,92
38	125 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 27,2, 30,74, 30,5, 30,60, 30,69, 30,74, 33,1, 63,36, 63,38, 70,2, 70,4, 70,5, 70,6, 72,5, 72,6, 72,7, 73,8, 73,9, 76,8, 121,1, 121,2, 151,7, 151,8, 172,89, 172,93
39	150 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 27,2, 30,8, 33,0, 30,5, 30,60, 30,69, 30,74, 30,8, 33,1, 63,37, 63,41, 70,2, 70,4, 70,58, 70,64, 72,5, 72,6, 72,7, 73,8, 73,9, 76,8, 121,10, 121,18, 151,7, 151,8, 172,91, 172,95

Tabla 30

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
40	150 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 27,2, 30,5, 30,5, 30,6, 30,70, 30,75, 30,78, 33,1, 63,37, 63,40, 70,2, 70,4, 70,50, 70,63, 72,5, 72,6, 72,7, 73,8, 73,9, 76,8, 121,1, 121,2, 151,7, 151,8, 172,91, 172,95
41	150 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 27,2, 33,1, 30,5, 30,6, 30,70, 30,75, 30,78, 63,37, 63,41, 70,2, 70,4, 70,58, 70,64, 72,5, 72,6, 72,7, 73,8, 73,9, 76,8, 121,10, 121,18, 151,7, 151,8, 172,91, 172,95
42	150 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 27,2, 30,7, 30,5, 30,6, 30,8, 33,1, 63,36, 63,40, 70,2, 70,4, 70,57, 70,62, 72,5, 72,6, 72,7, 73,8, 73,9, 76,8, 121,1, 121,2, 151,7, 151,8, 172,9, 173,0
43	125 MHz, CD ₃ OD	22,1, 22,3, 63,36, 63,40, 69,9, 70,0, 70,5, 70,6, 70,61, 70,63, 73,59, 73,61, 73,8, 73,9, 76,8, 121,1, 121,2, 151,79, 151,84, 172,9, 173,0
44	125 MHz, CD ₃ OD	63,37, 63,41, 69,76, 69,85, 69,84, 69,96, 70,56, 70,60, 73,46, 73,48, 76,79, 76,80, 115,6, 121,18, 121,27, 122,0, 130,5, 151,58, 151,63, 160,2, 172,85, 172,88
45	150 MHz, CD ₃ OD	27,7, 63,37, 63,40, 63,6, 63,7, 70,58, 70,63, 70,8, 71,0, 73,9, 74,0, 74,4, 76,8, 121,05, 121,12, 151,9, 152,0, 172,98, 173,02
46	150 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 26,49, 26,55, 30,4, 30,7, 30,8, 33,0, 34,0, 34,1, 63,37, 63,41, 70,6, 70,7, 71,0, 71,2, 76,3, 76,4, 76,9, 120,9, 121,1, 151,8, 151,9, 172,98, 173,04
47	125 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 26,49, 26,55, 30,5, 30,6, 30,8, 33,1, 34,0, 34,1, 63,36, 63,39, 70,6, 70,7, 71,0, 71,2, 76,3, 76,4, 76,8, 120,9, 121,1, 151,8, 151,9, 172,98, 173,04
48	100 MHz, CD ₃ OD	14,24, 20,25, 32,77, 63,29, 70,55, 70,61, 72,34, 72,64, 72,66, 75,01, 75,09, 77,10, 121,78, 121,82, 163,76, 163,84, 173,32, 173,34
49	100 MHz, CD ₃ OD	14,32, 23,57, 28,72, 33,76, 63,38, 70,55, 71,43, 71,46, 76,92, 77,46, 77,58, 122,17, 122,24, 162,08, 162,14, 173,07, 173,13

Tabla 31

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
50	175 MHz, CD ₃ OD	14,40, 23,68, 26,54, 30,35, 30,62, 30,74, 33,01, 34,06, 63,46, 70,66, 71,45, 77,18, 77,56, 77,68, 121,95, 122,03, 163,26, 163,33, 173,42, 173,48
51	100 MHz, CD ₃ OD	24,92, 25,12, 32,06, 32,10, 34,33, 34,38, 63,34, 63,40, 70,53, 70,57, 74,42, 74,47, 76,70, 76,77, 87,55, 87,82, 122,08, 161,97, 162,33, 173,40, 173,53

ES 2 396 798 T3

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
52	175 MHz, CD ₃ OD	13,27, 17,91, 63,23, 63,55, 63,58, 70,55, 71,50, 71,58, 73,89, 74,09, 74,19, 76,81, 122,36, 122,40, 126,17, 127,27, 131,18, 133,28, 159,82, 159,85, 172,28
53	125 MHz, CD ₃ OD	14,25, 17,96, 20,33, 32,84, 63,22, 69,99, 70,09, 70,50, 70,55, 72,42, 72,47, 72,53, 73,87, 74,58, 76,78, 76,79, 122,32, 122,36, 127,30, 133,18, 159,82, 159,86, 172,27
54	125 MHz, CD ₃ OD	14,25, 20,29, 32,78, 33,08, 63,21, 69,92, 70,01, 70,53, 70,57, 72,40, 72,46, 74,64, 74,66, 75,25, 75,27, 76,79, 76,81, 122,26, 122,29, 129,59, 130,04, 137,63, 159,87, 159,93, 172,14
55	100 MHz, CD ₃ OD	63,22, 69,57, 69,68, 69,67, 69,75, 70,52, 70,55, 74,12, 74,16, 74,23, 76,76, 115,64, 119,39, 122,12, 122,61, 122,65, 130,51, 134,45, 159,52, 160,13, 160,15, 171,98
56	100 MHz, CD ₃ OD	63,24, 69,49, 69,56, 69,70, 69,77, 70,56, 70,59, 74,30, 74,37, 75,29, 76,81, 115,64, 112,10, 122,35, 122,38, 129,61, 129,99, 137,54, 159,73, 160,08, 160,10, 172,06
57	125 MHz, CD ₃ OD	14,1, 20,1, 32,9, 63,2, 63,56, 63,59, 70,5, 70,6, 71,5, 71,6, 73,69, 73,72, 74,0, 74,1, 76,7, 123,28, 123,30, 159,23, 159,25, 172,2
58	125 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,6, 26,6, 30,7, 63,2, 63,49, 63,51, 70,46, 70,49, 71,45, 71,54, 73,95, 73,97, 74,00, 74,06, 76,7, 123,00, 123,22, 159,19, 159,21, 172,2
59	150 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,6, 26,9, 30,1, 30,8, 32,9, 63,2, 63,5, 63,6, 70,50, 70,54, 71,5, 71,6, 74,00, 74,03, 74,10, 76,7, 123,2, 123,3, 159,22, 159,24, 172,2

Tabla 32

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
60	150 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 27,0, 30,5, 30,7, 30,4, 30,8, 33,0, 63,2, 63,56, 63,60, 70,5, 70,6, 71,56, 71,63, 74,03, 74,05, 74,13, 76,7, 123,28, 123,31, 159,25, 159,28, 172,3
61	150 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 26,9, 30,48, 30,44, 30,48, 30,7, 30,8, 33,1, 63,2, 63,5, 63,6, 70,5, 70,6, 71,5, 71,6, 74,02, 74,05, 74,11, 76,7, 123,26, 123,29, 159,24, 159,27, 172,2
62	150 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 26,9, 30,70, 30,47, 30,49, 30,70, 30,74, 30,8, 33,1, 63,2, 63,5, 63,6, 70,5, 70,6, 71,5, 71,6, 74,02, 74,05, 74,11, 76,7, 123,27, 123,29, 159,2, 159,3, 172,4
63	125 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 27,0, 30,5, 30,76, 30,72, 30,76, 30,79, 30,81, 33,1, 63,2, 63,56, 63,58, 70,5, 70,6, 71,5, 71,6, 74,0, 74,1, 76,7, 123,27, 123,29, 159,2, 159,3, 172,2
64	125 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 27,0, 30,81, 30,48, 30,50, 30,71, 30,78, 30,81, 33,1, 63,2, 63,56, 63,58, 70,5, 70,6, 71,5, 71,6, 74,0, 74,1, 76,7, 123,27, 123,29, 159,2, 159,3, 172,2
65	125 MHz, CD ₃ OD	14,4, 23,7, 27,0, 30,80, 30,48, 30,51, 30,72, 30,76, 30,80, 33,1, 63,2, 63,56, 63,59, 70,5, 70,6, 71,5, 71,6, 74,0, 74,1, 76,7, 123,27, 123,30, 159,23, 159,25, 172,2
66	175 MHz, CD ₃ OD	14,39, 15,48, 15,54, 63,16, 63,24, 67,95, 68,02, 69,56, 70,00, 70,08, 70,52, 70,56, 72,26, 74,38, 76,74, 122,91, 122,95, 159,51, 159,54, 172,27
67	125 MHz, CD ₃ OD	14,38, 15,34, 15,43, 23,64, 26,63, 30,75, 32,71, 63,21, 67,95, 70,00, 70,09, 70,50, 70,56, 72,29, 73,98, 74,00, 74,50, 76,66, 76,69, 123,23, 123,26, 159,22, 159,25, 172,21
68	125 MHz, CD ₃ OD	14,23, 15,51, 20,32, 32,82, 63,21, 69,55, 70,00, 70,10, 70,50, 70,55, 72,40, 72,47, 72,52, 74,45, 74,47, 76,72, 122,88, 122,92, 159,52, 159,57, 172,27

[0160]

Tabla 33

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
69	125 MHz, CD ₃ OD	14,26, 14,38, 20,27, 20,34, 23,65, 26,63, 30,77, 32,73, 32,86, 63,22, 70,01, 70,12, 70,51, 70,56, 72,45, 72,50, 72,55, 73,98, 74,01, 74,57, 74,59, 76,67, 76,70, 123,23, 123,26, 159,23, 159,28, 172,21
70	150 MHz, CD ₃ OD	14,27, 14,44, 20,35, 23,72, 26,99, 30,40, 30,48, 30,83, 32,88, 33,01, 63,23, 70,04, 70,14, 70,52, 70,58, 72,46, 72,53, 72,55, 72,57, 73,99, 74,01, 74,59, 74,62, 76,68, 76,71, 123,24, 123,27, 159,23, 159,28, 172,22
71	175 MHz, CD ₃ OD	14,28, 14,42, 20,35, 23,73, 27,00, 30,47, 30,51, 30,74, 30,78, 30,83, 32,88, 33,06, 63,24, 70,05, 70,15, 70,53, 70,59, 72,48, 72,54, 72,60, 74,01, 74,02, 74,62, 74,64, 76,70, 76,73, 123,26, 123,29, 159,25, 159,30, 172,23
72	150 MHz, CD ₃ OD	14,30, 14,44, 20,37, 23,73, 27,01, 30,47, 30,53, 30,73, 30,76, 30,79, 30,84, 32,90, 33,08, 63,21, 70,05, 70,15, 70,53, 70,59, 72,48, 72,54, 72,59, 74,00, 74,02, 74,62, 74,65, 76,69, 76,73, 123,25, 123,28, 159,24, 159,30, 172,24
73	150 MHz, CD ₃ OD	14,44, 23,69, 23,72, 27,00, 27,16, 27,27, 30,41, 30,44, 30,50, 30,61, 30,76, 30,84, 33,02, 63,21, 69,99, 70,10, 70,56, 70,64, 72,48, 72,76, 73,97, 74,00, 74,56, 74,60, 76,67, 76,70, 123,25, 123,23, 159,21, 159,25, 172,17
74	150 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	13,95, 22,13, 25,40, 25,42, 25,63, 25,71, 28,74, 28,78, 28,87, 28,97, 29,09, 29,20, 29,28, 29,30, 31,34, 61,72, 68,04, 68,09, 68,81, 70,88, 71,48, 71,52, 72,14, 73,24, 73,43, 74,55, 121,29, 157,71, 157,85, 169,42
75	150 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	13,94, 22,13, 25,40, 25,41, 25,70, 28,72, 28,75, 28,83, 28,99, 29,06, 29,08, 29,10, 29,21, 29,26, 29,28, 31,32, 31,35, 61,72, 68,03, 68,08, 68,81, 70,86, 72,14, 73,21, 73,39, 74,55, 74,57, 121,29, 157,74, 157,86, 169,42

Tabla 34

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
76	125 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	13,95, 13,98, 22,14, 25,42, 25,45, 25,63, 25,73, 28,75, 28,78, 28,90, 29,03, 29,06, 29,11, 29,22, 29,29, 29,29, 29,31, 31,35, 61,72, 68,03, 68,09, 68,80, 70,92, 71,48, 71,52, 73,29, 73,48, 74,56, 74,58, 121,28, 157,72, 157,86, 169,41
77	150 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	13,95, 22,15, 25,43, 28,75, 28,86, 28,93, 29,01, 29,09, 29,23, 29,28, 31,36, 61,73, 68,05, 68,09, 68,82, 70,89, 71,47, 71,50, 73,25, 73,42, 74,57, 121,31, 157,75, 157,87, 169,44
78	125 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	13,95, 13,97, 22,15, 25,45, 25,47, 25,64, 26,74, 28,77, 28,92, 29,09, 29,12, 29,24, 29,30, 31,37, 61,72, 68,05, 68,79, 68,81, 70,91, 71,49, 71,52, 72,15, 73,48, 73,51, 74,57, 121,29, 157,71, 157,86, 169,42
79	150 MHz, CD ₃ OD	14,15, 14,42, 20,13, 23,70, 26,43, 26,50, 30,38, 30,72, 30,74, 32,95, 33,03, 34,06, 34,10, 63,21, 63,23, 70,53, 70,62, 73,59, 76,70, 76,72, 76,90, 123,12, 123,18, 159,22, 172,22, 172,26
80	150 MHz, CD ₃ OD	14,43, 23,69, 27,20, 30,42, 30,59, 30,67, 30,00, 63,17, 63,20, 63,95, 63,98, 70,01, 70,11, 70,20, 70,53, 70,56, 71,88, 71,93, 72,38, 72,43, 72,76, 72,43, 74,51, 74,57, 75,01, 75,07, 76,79, 76,81, 122,92, 122,98, 123,08, 159,45, 159,47, 172,26

ES 2 396 798 T3

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
81	150 MHz, CD ₃ OD	14,43, 23,72, 27,21, 30,46, 30,58, 30,62, 30,69, 30,75, 30,78, 33,07, 63,19, 63,22, 63,97, 63,99, 70,04, 70,13, 70,21, 70,56, 71,91, 71,95, 72,40, 72,46, 72,77, 74,46, 74,53, 74,59, 75,03, 75,09, 76,81, 123,00, 159,46, 159,48, 172,27
82	150 MHz, CD ₃ OD	14,44, 23,72, 27,22, 30,46, 30,63, 30,70, 30,75, 30,78, 33,07, 63,19, 63,22, 63,97, 63,99, 70,04, 70,13, 70,21, 70,23, 70,56, 70,59, 71,91, 71,95, 72,41, 72,46, 72,78, 74,46, 74,53, 74,60, 75,03, 75,09, 76,81, 122,95, 123,01, 123,10, 159,45, 172,27

[0161]

Tabla 35

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
83	150 MHz, CD ₃ OD	14,43, 23,71, 26,54, 30,35, 30,41, 30,55, 30,65, 30,73, 32,13, 32,22, 33,01, 33,97, 63,10, 63,20, 63,39, 63,97, 70,57, 70,61, 70,67, 70,69, 71,88, 71,96, 72,03, 75,02, 75,09, 77,04, 77,07, 76,83, 76,81, 122,78, 122,86, 122,90, 122,97, 159,61, 159,63, 159,65, 172,16, 172,36, 172,39
84	175 MHz, CD ₃ OD	14,42, 23,71, 27,21, 30,41, 30,57, 30,73, 33,01, 63,22, 63,58, 63,62, 70,41, 70,45, 70,57, 70,60, 71,70, 72,72, 72,91, 74,25, 74,32, 75,33, 76,80, 122,96, 123,01, 123,04, 159,32, 159,37, 172,11
85	150 MHz, CD ₃ OD	14,44, 23,73, 27,20, 30,47, 30,63, 30,74, 30,79, 33,07, 63,19, 63,21, 63,57, 63,60, 70,40, 70,44, 70,55, 70,59, 71,65, 71,69, 71,73, 72,72, 72,90, 74,23, 74,31, 75,29, 75,31, 75,38, 76,78, 76,80, 122,95, 122,99, 123,02, 159,31, 159,37, 172,10
86	125 MHz, CD ₃ OD	14,44, 23,73, 27,20, 30,48, 30,64, 30,75, 30,78, 33,07, 63,17, 63,55, 63,58, 70,38, 70,41, 70,53, 70,57, 71,55, 71,64, 71,67, 71,72, 72,71, 72,89, 74,22, 74,30, 75,26, 75,31, 75,37, 76,77, 122,92, 122,97, 123,00, 159,32, 159,38, 172,12
87	175 MHz, CD ₃ OD	14,25, 20,31, 32,82, 32,86, 63,20, 63,23, 70,13, 70,21, 70,24, 70,37, 70,41, 70,57, 70,59, 70,87, 72,39, 72,45, 72,47, 72,90, 74,57, 74,65, 74,77, 74,86, 75,25, 75,29, 75,36, 76,78, 76,86, 76,98, 122,93, 123,01, 123,04, 123,11, 159,33, 159,37, 159,56, 172,11
88	100 MHz, CD ₃ OD	63,22, 63,23, 69,57, 69,67, 69,75, 69,89, 70,59, 74,28, 74,65, 76,80, 115,63, 115,70, 122,00, 122,08, 130,50, 159,39, 159,93, 159,97, 160,20

ES 2 396 798 T3

Tabla 36

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
89	125 MHz, CD ₃ OD	14,28, 14,44, 20,33, 23,72, 27,22, 30,43, 30,60, 30,74, 32,83, 33,02, 63,17, 63,19, 70,01, 70,12, 70,19, 70,35, 70,38, 70,54, 70,57, 70,85, 72,45, 72,62, 72,70, 72,80, 74,57, 74,64, 74,69, 74,83, 75,26, 75,32, 76,78, 76,86, 76,98, 122,92, 122,98, 123,02, 123,08, 159,32, 159,37, 159,49, 159,54, 172,10
90	150 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	13,82, 13,99, 18,88, 22,16, 25,69, 28,77, 28,98, 29,08, 29,10, 29,28, 31,37, 61,69, 61,73, 68,14, 68,18, 68,22, 68,27, 68,32, 68,35, 68,86, 68,87, 73,21, 73,38, 73,91, 73,97, 74,65, 74,79, 121,42, 121,35, 121,29, 157,65, 157,70, 157,73, 157,91, 169,26, 169,33, 169,38, 169,43
91	125 MHz, CD ₃ OD	14,46, 23,72, 27,22, 30,44, 30,46, 30,67, 30,72, 30,74, 33,02, 63,16, 63,18, 69,97, 70,08, 70,18, 70,19, 70,25, 70,33, 70,37, 70,53, 72,39, 72,45, 72,61, 72,70, 72,77, 72,87, 72,92, 74,56, 75,20, 75,24, 76,75, 122,91, 122,97, 123,07, 159,30, 159,34, 172,08
92	150 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	13,95, 22,16, 25,70, 25,72, 28,77, 28,94, 28,99, 29,01, 29,11, 29,27, 29,30, 31,37, 61,72, 68,11, 68,19, 68,27, 68,31, 68,86, 68,87, 70,81, 70,89, 71,38, 71,44, 71,84, 71,88, 73,23, 73,37, 73,40, 73,87, 73,94, 74,64, 121,29, 121,34, 121,43, 157,59, 157,67, 157,69, 169,40
93	175 MHz, DMSO-d ₆ , 40 °C	13,94, 22,14, 28,76, 28,79, 29,00, 29,03, 29,07, 29,11, 29,13, 29,27, 29,30, 31,36, 31,36, 31,38, 61,69, 61,72, 68,11, 68,19, 68,31, 68,33, 68,86, 68,91, 70,81, 70,89, 71,37, 71,44, 71,84, 71,88, 73,25, 73,29, 73,39, 73,42, 73,85, 73,89, 73,92, 74,64, 121,30, 121,35, 121,44, 157,56, 157,60, 157,65, 157,67, 169,39
94	125 MHz, CD ₃ OD	14,27, 14,39, 20,28, 20,32, 23,77, 28,82, 32,82, 34,02, 34,05, 63,18, 70,13, 70,18, 70,23, 70,54, 70,57, 71,08, 71,14, 72,45, 74,55, 76,76, 77,68, 77,73, 77,86, 77,90, 122,99, 123,02, 122,92, 159,27, 159,33, 159,50, 172,21

[0162]

Tabla 37

Nº de ejemplo	Condiciones	Desplazamiento químico δ (ppm)
95	125 MHz, CD ₃ OD	14,40, 14,44, 23,73, 23,79, 26,58, 28,84, 28,93, 30,38, 30,44, 30,68, 30,77, 33,06, 34,02, 34,14, 63,09, 63,18, 63,38, 70,11, 70,56, 70,61, 70,64, 70,90, 71,03, 71,07, 71,14, 71,23, 75,02, 75,09, 76,77, 76,81, 77,00, 77,06, 77,15, 77,24, 122,75, 122,85, 122,90, 122,89, 159,38, 159,40, 159,45, 172,27, 172,32, 172,55
96	175 MHz, CD ₃ OD	15,50, 63,28, 63,97, 64,00, 69,56, 69,63, 70,54, 71,93, 75,18, 75,22, 76,74, 122,59, 122,61, 159,71, 159,82, 172,40, 172,58
97	150 MHz, CD ₃ OD	14,25, 15,53, 20,29, 63,26, 63,23, 69,51, 69,59, 70,34, 70,53, 72,34, 72,79, 75,33, 75,40, 76,67, 76,69, 122,55, 122,58, 159,63, 169,65, 172,42
98	125 MHz, CD ₃ OD	14,47, 15,57, 23,69, 26,55, 30,38, 30,65, 30,75, 33,01, 34,34, 63,25, 69,47, 69,54, 70,51, 71,07, 77,78, 77,84, 77,95, 122,57, 122,61, 159,45, 159,48, 172,39

5

Ejemplo de ensayo 1

[0163] Como ensayo para el efecto blanqueante, se llevó a cabo la evaluación de la acción de células 4A5 de melanoma B16 sobre la producción de melanina inducida por teofilina con un derivado de ácido ascórbico de la presente invención según el siguiente procedimiento. Se llevó a cabo la misma evaluación también con compuestos conocidos de ácido ascórbico: sales de ácido ascórbico y derivados de ácido ascórbico, como comparación. Se muestran los resultados en las Tablas 38 a 40.

[0164]

(1) Se sembró la cepa 4A5 de melanoma de ratón B16 en una placa de 48 pocillos a una densidad celular de $2,0 \times 10^4$ células/pocillo.

10 (2) Se efectuó el cultivo durante 24 horas con medio Eagle modificado por Dulbecco (fabricado por Sigma, abreviado de aquí en adelante como D-MEM) que contiene un 10 % de suero fetal bovino (fabricado por Roshe Diagnostics). Se cambió entonces a teofilina 0,2 mM y un D-MEM que contiene un 10 % de suero fetal bovino que contiene una muestra de una concentración dada.

15 (3) Después de cultivar durante 3 días en coexistencia con la muestra, se retiró el medio usando un aspirador. Se disgregaron entonces las células, después de añadir agua destilada, mediante ondas ultrasónicas.

20 (4) Después de ello, se determinó la cantidad de proteína usando el kit de ensayo de proteína BCA (fabricado por Pierce) y se midió la cantidad de melanina producida mediante un procedimiento solubilizante alcalino. Se añadió a la disolución de células disgregadas hidróxido de sodio para dar una concentración final 2 N, se disolvió la mezcla calentando (60 °C, 15 minutos) y se midió entonces la absorbancia a 450 nm usando un lector de microplacas. Se calculó la cantidad de melanina a partir de una curva de calibración usando melanina sintética (Sigma) como patrón. Se calculó la cantidad de melanina por unidad de proteína dividiendo la cantidad de melanina entre la cantidad de proteína.

(5) Se calculó la tasa de supresión de la producción de melanina según la siguiente fórmula

$$\text{Tasa de supresión de melanina (\%) = [1-(A-B)/(C-B)] \cdot 100$$

25 [en la que A representa la cantidad de melanina por unidad de proteína (g/g) al añadir una muestra, B representa la cantidad de melanina por unidad de proteína (g/g) en el grupo normal y C representa la cantidad de melanina por unidad de proteína (g/g) en el grupo de control].

[0165] En las siguientes Tablas, se expresa la tasa de supresión de producción de melanina al medir una muestra a una concentración de 100 µM o menor como se describe a continuación. La medición se llevó a cabo a N = 4.

30 < 20 %: ±

de 20 a 40 %: +

de 40 a 70 %: + +

de 70 a 100 %: + + +

[0166]

35

Tabla 38

Nº de ejemplo	Derivado de ácido ascórbico o sal del mismo	Efecto blanqueante
Comparación	Arbutina	+ +
Comparación	Ácido ascórbico	±
Comparación	Ascorbato de sodio	±
Comparación	Ascorbilfosfato de magnesio	±
Comparación	Glucósido de ácido ascórbico	+
Comparación	Ácido 3-O-etilascórbico	+

Nº de ejemplo	Derivado de ácido ascórbico o sal del mismo	Efecto blanqueante
1	Ácido 3-O-glicerilascórbico	+
3	Ácido 2-O-glicerilascórbico	+
4	Ácido 2,3-di-O-glicerilascórbico	+
30	Ácido 3-O-metilglicerilascórbico	++
7	Ácido 3-O-etilglicerilascórbico	+
31	Ácido 3-O-butilglicerilascórbico	+
34	Ácido 3-O-homoalilglicerilascórbico	+
8	Ácido 3-O-octilglicerilascórbico	+
38	Ácido 3-O-undecilglicerilascórbico	++
39	Ácido 3-O-dodecilglicerilascórbico	++
41	Ácido 3-O-tetradecilglicerilascórbico	+
9	Ácido 3-O-hexadecilglicerilascórbico	+
46	Ácido 3-O-(2-hidroxidecil)ascórbico	++
47	Ácido 3-O-(2-hidroxihexadecil)ascórbico	+
11	Ácido 3-O-(2-hidroxiciclohexil)ascórbico	+
12	Ácido 3-O-(2-hidroxi-2-feniletil)ascórbico	++
57	Ácido 3-O-gliceril-2-O-butilascórbico	+
58	Ácido 3-O-gliceril-2-O-hexilascórbico	++
59	Ácido 3-O-gliceril-2-O-heptilascórbico	++
14	Ácido 3-O-gliceril-2-O-octilascórbico	+++
60	Ácido 3-O-gliceril-2-O-nonilascórbico	+++

[0167]

Tabla 39

Nº de ejemplo	Derivado de ácido ascórbico o sal del mismo	Efecto blanqueante
61	Ácido 3-O-gliceril-2-O-decilascórbico	+++
62	Ácido 3-O-gliceril-2-O-undecilascórbico	++
63	Ácido 3-O-gliceril-2-O-dodecilascórbico	++
64	Ácido 3-O-gliceril-2-O-tridecilascórbico	++
65	Ácido 3-O-gliceril-2-O-tetradecilascórbico	++
15	Ácido 3-O-gliceril-2-O-hexadecilascórbico	++
22	Ácido 3-O-gliceril-2-O-butilglicerilascórbico	+

Nº de ejemplo	Derivado de ácido ascórbico o sal del mismo	Efecto blanqueante
84	Ácido 3-O-gliceril-2-O-octilglicerilascórbico	+
85	Ácido 3-O-gliceril-2-O-dodecilglicerilascórbico	++
86	Ácido 3-O-gliceril-2-O-hexadecilglicerilascórbico	++
29	Ácido 3-O-gliceril-2-O-(2-hidroxidecil)ascórbico	+
17	Ácido 3-O-gliceril-2-O-bencilascórbico	+
66	Ácido 3-O-etilgliceril-2-O-etilascórbico	+
68	Ácido 3-O-butilgliceril-2-O-etilascórbico	+
19	Ácido 3-O-butilgliceril-2-O-butilascórbico	+++
69	Ácido 3-O-butilgliceril-2-O-hexilascórbico	+++
70	Ácido 3-O-butilgliceril-2-O-octilascórbico	++
71	Ácido 3-O-butilgliceril-2-O-dodecilascórbico	+
72	Ácido 3-O-butilgliceril-2-O-hexadecilascórbico	++
90	Ácido 3-O-butilgliceril-2-O-dodecilglicerilascórbico	+
24	Ácido 3-O-butilgliceril-2-O-hexadecilglicerilascórbico	+
53	Ácido 3-O-butilgliceril-2-O-crotilascórbico	+
54	Ácido 3-O-butilgliceril-2-O-bencilascórbico	+
73	Ácido 3-O-octilgliceril-2-O-octilascórbico	+
20	Ácido 3-O-octilgliceril-2-O-hexadecilascórbico	++
80	Ácido 3-O-octilgliceril-2-O-glicerilascórbico	+
91	Ácido 3-O-octilgliceril-2-O-octilglicerilascórbico	+

[0168]

Tabla 40

Nº de ejemplo	Derivado de ácido ascórbico o sal del mismo	Efecto blanqueante
92	Ácido 3-O-octilgliceril-2-O-hexadecilglicerilascórbico	++
75	Ácido 3-O-dodecilgliceril-2-O-octilascórbico	++
76	Ácido 3-O-dodecilgliceril-2-O-hexadecilascórbico	+
81	Ácido 3-O-dodecilgliceril-2-O-glicerilascórbico	++
26	Ácido 3-O-dodecilgliceril-2-O-octilglicerilascórbico	++
82	Ácido 3-O-hexadecilgliceril-2-O-glicerilascórbico	++
77	Ácido 3-O-hexadecilgliceril-2-O-octilascórbico	+
55	Ácido 3-O-fenilgliceril-2-O-alilglicerilascórbico	+

Nº de ejemplo	Derivado de ácido ascórbico o sal del mismo	Efecto blanqueante
56	Ácido 3-O-fenilgliceril-2-O-bencilascórbico	+ + +
88	Ácido 3-O-fenilgliceril-2-O-fenilglicerilascórbico	+ +
83	Ácido 3-O-(2-hidroxidecil)-2-O-glicerilascórbico	+
79	Ácido 3-O-(2-hidroxidecil)-2-O-butilascórbico	+ + +
28	Ácido 3-O-(2-hidroxidecil)-2-O-butilglicerilascórbico	+ +
95	Ácido 3-O-(2-hidroxidecil)-2-O-(2-hidroxihexil)ascórbico	+ + +
96	Ácido 3-O-etil-2-O-glicerilascórbico	+
97	Ácido 3-O-etil-2-O-butilglicerilascórbico	+
98	Ácido 3-O-etil-2-O-(2-hidroxidecil)ascórbico	+ +
13	Ácido 2-O-etilglicerilascórbico	+
48	Ácido 2-O-butilglicerilascórbico	+ + +
49	Ácido 2-O-(2-hidroxihexil)ascórbico	+

[0169] Los resultados de las Tablas 38 – 40 muestran que el derivado de ácido ascórbico de la presente invención tiene un efecto blanqueante equivalente a o mayor que el efecto de derivados de ácido ascórbico conocidos o sales de los mismos, a saber, ascorbato de sodio, ascorbilfosfato de magnesio y ácido 3-O-etilascórbico. Entre ellos, 5 ciertos compuestos muestran un efecto blanqueante de + + o + + + , y estos resultados indican que los derivados de ácido ascórbico o sales de los mismos representados por (A), (B), (C), (D) y (E) descritos anteriormente tienen un efecto blanqueante mejor.

Ejemplo de ensayo 2 (Ensayo de estabilidad 1)

[0170] Se ajustaron disoluciones acuosas (al 2 %) de diversas muestras de ensayo a pH 7 con una disolución 10 acuosa diluida de hidróxido de sodio, se cargaron en tubos roscados de 50 ml, se sellaron los tubos y almacenaron a temperatura ambiente durante 4 semanas. Después de ello, se efectuó la medida de HPLC (usando cromatografía líquida fabricada por Tosoh Corp.) y se obtuvo la tasa residual basándose en el área de pico. Se evaluaron la tasa residual, olor (cambio de olor) y grado de coloración basándose en los siguientes procedimientos y patrones, y los resultados se muestran en la Tabla 41.

15 **[0171]** Tasa residual:

⊙ 90 % o más

○: 80 % o más y menos de 90 %

△: 60 % o más y menos de 80 %

×: 20 % o más y menos de 60 %

20 ××: menos de 20 %

[0172] Olor (cambio de olor):

Se evaluó según el siguiente criterio por 10 panelistas.

3: casi sin olor

2: olor anormal ligero

25 1: olor anormal intenso

Basándose en los resultados de evaluación, se realizó la clasificación como se muestra a continuación.

○: la puntuación total de los 10 panelistas es de 25 o más

△: la puntuación total de los 10 panelistas es de 16 a 24

×: la puntuación total de los 10 panelistas es de 15 o menos

Coloración

5 **[0173]** Se evaluó según el siguiente criterio por 10 panelistas

3: casi sin cambio en comparación con inmediatamente después de la preparación

2: se observa coloración en comparación con inmediatamente después de la preparación

1: se observa coloración intensa en comparación con inmediatamente después de la preparación

Basándose en los resultados de evaluación, se realizó la clasificación como se muestra a continuación.

10 ○: la puntuación total de los 10 panelistas es de 25 o más

△: la puntuación total de los 10 panelistas en de 16 a 24

×: la puntuación total de los 10 panelistas es de 15 o menos

[0174]

Tabla 41

Periodo de almacenamiento		0	2 semanas	4 semanas
Ácido 3-O-gliceril-2-octilascórbico (Ejemplo 14)	Tasa residual	⊙	⊙	⊙
	Olor	○	○	○
	Coloración	○	○	○
Ácido 3-O-etilglicerilascórbico (Ejemplo 7)	Tasa residual	⊙	⊙	○
	Olor	○	○	○
	Coloración	○	○	○
Ácido 2-O-glicerilascórbico (Ejemplo 3)	Tasa residual	⊙	⊙	⊙
	Olor	○	○	○
	Coloración	○	○	○
Ácido 3-O-glicerilascórbico (Ejemplo 1)	Tasa residual	⊙	○	○
	Olor	○	○	○
	Coloración	○	○	○
Ácido 2,3-di-O-glicerilascórbico (Ejemplo 4)	Tasa residual	⊙	⊙	⊙
	Olor	○	○	○
	Coloración	○	○	○
Ácido ascórbico (comparación)	Tasa residual	⊙	○	×
	Olor	○	△	×
	Coloración	○	△	×

Periodo de almacenamiento		0	2 semanas	4 semanas
Ácido 3-O-etilascórbico (comparación)	Tasa residual	⊙	○	○
	Olor	○	○	○
	Coloración	○	○	Δ

Ejemplo de ensayo 3 (ensayo de estabilidad 2)

[0175] Se llevó a cabo el mismo ensayo que en el ejemplo de ensayo 2 excepto porque se almacenó la muestra a 50 °C durante 4 semanas en lugar de almacenar a temperatura ambiente durante 4 semanas. Se muestran los 5 resultados en la Tabla 42.

[0176]

Tabla 42

Periodo de almacenamiento		0	2 semanas	4 semanas
Ácido 3-O-gliceril-2-octilascórbico (Ejemplo 14)	Tasa residual	⊙	⊙	⊙
	Olor	○	○	○
	Coloración	○	○	○
Ácido 2-O-glicerilascórbico (Ejemplo 3)	Tasa residual	⊙	⊙	⊙
	Olor	○	○	○
	Coloración	○	○	○
Ácido 2,3-di-O-glicerilascórbico (Ejemplo 4)	Tasa residual	⊙	⊙	⊙
	Olor	○	○	○
	Coloración	○	○	○
Ácido ascórbico (comparación)	Tasa residual	⊙	×	×
	Olor	○	Δ	×
	Coloración	○	Δ	×
Ácido 3-O-etilascórbico (comparación)	Tasa residual	⊙	×	×
	Olor	○	Δ	Δ
	Coloración	○	Δ	Δ

[0177] Los resultados de la Tabla 42 muestran que el derivado de ácido ascórbico de la presente invención tiene mejor estabilidad con el tiempo cuando se almacena de temperatura ambiente a 50 °C que los derivados de ácido ascórbico conocidos o sales de los mismos, a saber, ácido ascórbico y ácido 3-O-etilascórbico, y apenas manifiesta generación de olor, coloración y similares. Es decir, los resultados mostrados en las Tablas 38 a 42 indican que el derivado de ácido ascórbico de la presente invención tiene el excelente efecto blanqueante poseído originalmente por el ácido ascórbico y adicionalmente manifiesta una mejora de la estabilidad con el tiempo, lo que era un problema de los derivados de ácido ascórbico convencionales, y es más adecuado como material de formulación de un cosmético.

Ejemplo de ensayo 4 (Ensayo de humectación: medida del efecto humectante mediante la fuerza de retención acuosa)

[0178] Se secó una muestra mostrada a continuación y se extendió la muestra secada en una cantidad de aproximadamente 0,4 g (este peso se representa por W_0) sobre el fondo de un frasco de pesada (diámetro: 3,6 cm, altura sin tapa: 1,8 cm) dando un grosor uniforme. Se dejó reposar la muestra contenida en el frasco de pesada en un recipiente a humedad constante y temperatura constante (ENVIROS KCL-1000, TOKYO RIKAKIKAI CO, LTD) en entornos de 25 °C y 65 % de HR. Se midió periódicamente el peso, esperando hasta una absorción de humedad suficiente para alcanzar el equilibrio de aumento de peso (aproximadamente 48 horas). Después de ello, se transfirió la muestra a entornos de 25 °C y 20 % de HR (en un recipiente sellado que contiene una disolución acuosa saturada con CH_3COOK llenada en la parte inferior). A partir del peso después de 24 horas (este peso se representa por W_1), se calculó la cantidad de agua retenida por 1 g de muestra seca según la siguiente fórmula.

$$(W_1 - W_0) / W_0$$

A partir de la cantidad de agua así calculada, se valoró el efecto humectante basándose en el siguiente criterio de valoración, y se muestran los resultados en la Tabla 43.

15 Muestra

[0179] Tres compuestos: ácido 2,3-di-O-glicerilascórbico, ácido 2,3-di-O-fenilglicerilascórbico y glicerina y seis compuestos: ácido ascórbico, glucósido de ácido ascórbico, ácido 2-O-glicerilascórbico, ácido 3-O-glicerilascórbico, ácido 3-O-butilglicerilascórbico y ácido 3-O-octilglicerilascórbico, que se ajustaron a pH 7 con una disolución acuosa diluida de hidróxido de sodio y se concentraron.

20 Criterios de valoración**[0180]**

⊙ 40 mg o más

○: 25 mg o más y menos de 40 mg

△: 10 mg o más y menos de 40 mg

25 ×: menos de 10 mg

[0181]

Tabla 43

	Valoración
Ácido 2,3-di-O-glicerilascórbico	⊙
Ácido ascórbico	×
Ácido 2-O-glicerilascórbico	⊙
Glucósido de ácido ascórbico	⊙
Glicerina	⊙
Ácido 3-O-glicerilascórbico	○
Ácido 2,3-di-O-fenilglicerilascórbico	△
Ácido 3-O-butilglicerilascórbico	○
Ácido 3-O-octilglicerilascórbico	△

[0182] Resulta evidente por los resultados de la Tabla 43 que el ácido 2-O-glicerilascórbico y el ácido 2,3-di-O-glicerilascórbico tienen un efecto humectante mucho mejor que el ácido ascórbico, y tienen un efecto humectante aproximadamente equivalente al de la glicerina y similares, que son ampliamente conocidos como materiales que

muestran la propiedad de alta humectación. Se indica también por los resultados de la Tabla 43 que también el ácido 3-O-glicerilascórbico y el ácido 3-O-butilglicerilascórbico muestran un efecto humectante mucho mejor que el ácido ascórbico. Basándose en los resultados de la Tabla 43, se cree que los derivados de ácido ascórbico o sales de los mismos de la presente invención en que R¹ representa R³-O-CH₂-CH(OH)-CH₂- o R⁴-O-CH₂-CH(CH₂OH)-, y R², R³ y R⁴ representan H o alquilo, y el número total de átomos de carbono de R², R³ y R⁴ es 4 o menos en la fórmula (I), aquellos en que R² representa R⁷-O-CH₂-CH(OH)-CH₂- o R⁸-O-CH₂-CH(CH₂OH)- y R¹, R⁷ y R⁸ representan H o alquilo y el número total de carbonos de R¹, R⁷ y R⁸ es 4 o menos en la fórmula (I), y aquellos en que R¹ representa R³-O-CH₂-CH(OH)-CH₂- o R⁴-O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R² representa R⁷-O-CH₂-CH(OH)-CH₂- o R⁸-O-CH₂-CH(CH₂OH)- y R³, R⁴, R⁷ y R⁸ representan H o alquilo y el número total de carbonos de R³, R⁴, R⁷ y R⁸ es 4 o menos en la fórmula (I), son preferibles desde el punto de vista del efecto humectante.

Adicionalmente, se prevé que también los derivados de ácido ascórbico obtenidos sustituyendo el alquilo en R¹, R², R³, R⁴, R⁷ o R⁸ en estos derivados de ácido ascórbico por alqueno, aquellos obtenidos sustituyendo R³-O-CH₂-CH(OH)-CH₂- o R⁴-O-CH₂-CH(CH₂OH)- por R⁵-CH(CH₂OH)- o R⁶-CH(OH)-CH₂-, y/o aquellos obtenidos sustituyendo R⁷-O-CH₂-CH(OH)-CH₂- o R⁸-O-CH₂-CH(CH₂OH)- por R⁹-CH(CH₂OH)- o R¹⁰-CH(OH)-CH₂-, tienen un efecto humectante preferible.

Ejemplo de ensayo 5 (Efecto sobre la producción de colágeno de fibroblasto humano ejercido por el derivado de ácido ascórbico)

[0183] Se regularon fibroblastos dérmicos humanos normales con D-MEM que contiene suero fetal bovino al 10 % (v/v) (fabricado por Roshe Diagnostics), dando una densidad celular de 2,5 x 10⁴ células/pocillos y se efectuó entonces una preincubación durante 24 horas en una placa de 96 pocillos. Después de retirar el medio, se añadió una muestra regulada con D-MEM que contiene suero fetal bovino al 5 % (v/v) a una concentración 100 µM a cada pocillo, y se cultivó entonces durante 48 horas a 37 °C y 5 % de CO₂. Después de terminar el cultivo, se midió la cantidad de colágeno libre usando el kit de colágeno Sircol (fabricado por Biocolor). Se llevó a cabo la medida a N = 4.

[0184] Se comparó la cantidad de producción de colágeno midiendo una muestra a concentración 100 µM con el grupo de control, y se muestran los resultados de las mismas (% de valor cuando el grupo de control es 100 %) en las Tablas 44 y 45 basándose en el siguiente patrón.

< 100 %: ±

de 100 a 200 %: +

> 200 %: ++

[0185]

Tabla 44

Nº de ejemplo	Derivado de ácido ascórbico o sal del mismo	Efecto promotor de la producción de colágeno
Comparación	Ácido ascórbico	+
Comparación	Ascorbilfosfato de magnesio	+
Comparación	Glucósido de ácido ascórbico	+
Comparación	Ácido 3-O-etilascórbico	+
1	Ácido 3-O-glicerilascórbico	+
3	Ácido 2-O-glicerilascórbico	+
4	Ácido 2,3-di-O-glicerilascórbico	+
6	Ácido 3-O-butilglicerilascórbico	+
33	Ácido 3-O-crotilglicerilascórbico	+
8	Ácido 3-O-octilglicerilascórbico	+

Nº de ejemplo	Derivado de ácido ascórbico o sal del mismo	Efecto promotor de la producción de colágeno
39	Ácido 3-O-dodeciliglicerilascórbico	+
9	Ácido 3-O-hexadeciliglicerilascórbico	+
45	Ácido 3-O- <i>terc</i> -butilglicerilascórbico	+
44	Ácido 3-O-fenilglicerilascórbico	+
46	Ácido 3-O-(2-hidroxidecil)ascórbico	+
11	Ácido 3-O-(2-hidroxiciclohexil)ascórbico	+
57	Ácido 3-O-gliceril-2-O-butilascórbico	+
14	Ácido 3-O-gliceril-2-O-octilascórbico	+
29	Ácido 3-O-gliceril-2-O-(2-hidroxidecil)ascórbico	+

Tabla 45

Nº de ejemplo	Derivado de ácido ascórbico o sal del mismo	Efecto promotor de la producción de colágeno
84	Ácido 3-O-gliceril-2-O-octilglicerilascórbico	+
17	Ácido 3-O-gliceril-2-O-bencilascórbico	+
66	Ácido 3-O-etilgliceril-2-O-etilascórbico	+
18	Ácido 3-O-etilgliceril-2-O-butilascórbico	+
90	Ácido 3-O-butilgliceril-2-O-dodeciliglicerilascórbico	+
94	Ácido 3-O-butilgliceril-2-O-(2-hidroxihexil)ascórbico	+
92	Ácido 3-O-octilgliceril-2-O-hexadeciliglicerilascórbico	+
88	Ácido 3-O-fenilgliceril-2-O-fenilglicerilascórbico	+
83	Ácido 3-O-(2-hidroxidecil)-2-O-glicerilascórbico	+
28	Ácido 3-O-(2-hidroxidecil)-2-O-butilglicerilascórbico	+
97	Ácido 3-O-etil-2-O-butilglicerilascórbico	+
48	Ácido 2-O-butilglicerilascórbico	+
49	Ácido 2-O-(2-hidroxihexil)ascórbico	+

[0186] Resulta evidente por los resultados de las Tablas 44 y 45 que el derivado de ácido ascórbico de la presente invención tiene un efecto promotor de colágeno que es aproximadamente equivalente al del ácido ascórbico libre y derivados de ácido ascórbico conocidos tales como ascorbilfosfato de magnesio, glucósido de ácido ascórbico y ácido 3-O-etilascórbico.

Ejemplo de ensayo 6 (Efecto sobre la producción de colágeno de fibroblasto humano ejercido por el derivado de ácido ascórbico 2)

10 **[0187]** Se midió el colágeno libre en las mismas condiciones que el ejemplo de ensayo 5, excepto porque la

concentración de cada muestra fue de 100 μM o 500 μM y se llevó a cabo el cultivo durante 2 días, 4 días y 7 días. Se llevó a cabo la medida a $N = 4$ y se muestran la medida y error estándar, en los cuatro ejemplos de ensayo, de los valores de cantidad de producción de colágeno en comparación con el grupo de control (% de valor cuando el grupo de control es 100 %) en las Tablas 46 y 47.

5 [0188]

Tabla 46

Nº de ejemplo	Derivado de ácido ascórbico	Periodo de cultivo		
		2 días	4 días	7 días
1	Ácido 3-O-glicerilascórbico	182±7	209±8	219±29
3	Ácido 2-O-glicerilascórbico	226±10	193±6	258±22
4	Ácido 2,3-di-O-glicerilascórbico	161±8	171±7	209±27
Comparación	Ácido ascórbico	252±12	182±9	139±14
Comparación	Ascorbilfosfato de magnesio	276±9	207±24	191±2
Comparación	Glucósido de ácido ascórbico	193±4	239±2	179±14
Comparación	Ácido 3-O-etilascórbico	140±4	138±2	106±14

Tabla 47

Nº de ejemplo	Derivado de ácido ascórbico	Periodo de cultivo		
		2 días	4 días	7 días
39	Ácido 3-O-dodeciliglicerilascórbico	82±62	115±5	186±17
33	Ácido 3-O-crotilglicerilascórbico	79±3	107±8	160±20
46	Ácido 3-O-(2-hidroxidecil)ascórbico	152±6	123±11	254±10
14	Ácido 3-O-gliceril-2-O-octilascórbico	132±22	144±9	238±17
84	Ácido 3-O-gliceril-2-O-octiliglicerilascórbico	135±11	154±8	201±16
29	Ácido 3-O-gliceril-2-O-(2-hidroxidecil)ascórbico	97±19	116±7	138±3
94	Ácido 3-O-butiligliceril-2-O-(2-hidroxihexil)ascórbico	139±19	152±7	205±36
81	Ácido 3-O-dodeciligliceril-2-O-glicerilascórbico	115±28	122±18	149±19
97	Ácido 3-O-etil-2-O-butiliglicerilascórbico	93±4	111±4	139±15

- 10 [0189] Como se muestra en las Tablas 46 y 47, el efecto promotor de la producción de colágeno de ácido ascórbico y compuestos conocidos tales como ascorbilfosfato de magnesio, glucósido de ácido ascórbico y ácido 3-O-etilascórbico se reduce con el tiempo (7 días), mientras que el efecto promotor de la producción de colágeno del derivado de ácido ascórbico de la presente invención aumenta con el tiempo, como se muestra en las Tablas 46 y 47. Por lo tanto, resulta evidente por los resultados de las Tablas 44 a 47 que el derivado de ácido ascórbico de la presente invención tiene un efecto promotor de la producción de colágeno que es equivalente o mejor en comparación con el ácido ascórbico y derivados de ácido ascórbico conocidos o sales de los mismos, es decir, ascorbilfosfato de magnesio, ácido 3-O-etilascórbico y glucósido de ácido ascórbico, y adicionalmente es mejor que estos ácidos ascórbicos conocidos desde el punto de vista de la durabilidad del efecto promotor de la producción de colágeno.

Ejemplo 99. Crema

[0190] Se calentaron a 70 °C materiales brutos de la parte de fase oleosa (1) a (5) y materiales brutos de la parte de fase acuosa (6) a (10) que tienen las composiciones mostradas en la Tabla 48 y se disolvieron, preparando una fase oleosa y una fase acuosa, respectivamente. Después de ello, se añadió la fase oleosa a la fase acuosa. Se preemulsionó la mezcla, se emulsionó uniformemente mediante un Homo-Mixer y se enfrió entonces a temperatura ambiente agitando concienzudamente, preparando una crema de excelente efecto blanqueante. En las tablas de la Tabla 48 o posteriores, la cantidad de formulación se muestra en partes en peso.

[0191]

Tabla 48

Nº	Nombre del componente	Cantidad de formulación
1	Escualeno	9,0
2	Vaselina	6,0
3	Alcohol estearílico	5,0
4	Polioxietilen(25)cetiléter	2,5
5	Monoestearato de glicerilo	1,5
6	Ácido 3-O-butilglicerilascórbico (obtenido en el Ejemplo 6)	2,0
7	Glicerina	6,0
8	Antiséptico	En la cantidad apropiada
9	Regulador del pH	En la cantidad apropiada
10	Agua purificada	Cantidad residual*
*Indica la cantidad necesaria para completar la cantidad de formulación a 100 partes en peso		

10

Ejemplo 100. Loción de leche

[0192] Se calentaron a 70 °C materiales brutos de la parte de fase oleosa (1) a (9) y materiales brutos de la parte de fase acuosa (10) a (13) que tienen las composiciones mostradas en la Tabla 49 y se disolvieron, preparando una fase oleosa y una fase acuosa, respectivamente. Después de ello, se añadió la fase oleosa a la fase acuosa. Se preemulsiona la mezcla, se emulsiona uniformemente mediante un Homo-Mixer y se enfría entonces a temperatura ambiente agitando concienzudamente, preparando una loción de leche de excelente efecto blanqueante.

[0193]

Tabla 49

Nº	Nombre del componente	Cantidad de formulación
1	Palmitato de isoestearilo	5,0
2	Aceite de yoyoba	2,0
3	Dimetilpolisiloxano	2,0
4	Cetanol	1,0
5	Ácido esteárico	1,5
6	Cera de abejas	2,5
7	Cera de parafina	2,5

Nº	Nombre del componente	Cantidad de formulación
8	Monoestearato de polioxietilen(20)sorbitán	1,2
9	Tetraoleato de polioxietilen(40)sorbitol	1,5
10	Propilenglicol	10,0
11	Ácido 3-O-gliceril-2-O-hexilascórbico (Ejemplo 33)	3,0
12	Antiséptico	En la cantidad apropiada
13	Agua purificada	Cantidad residual*

Ejemplo 101. Loción de leche

[0194] Se calentaron a 70 °C materiales brutos de la parte de fase oleosa (5) a (10) y materiales brutos de la parte de fase acuosa (1) a (4) y (11) a (12) que tienen las composiciones mostradas en la Tabla 50 y se disolvieron, preparando una fase oleosa y una fase acuosa, respectivamente. Después de ello, se añadió la fase oleosa a la fase acuosa. Se preemulsiona la mezcla, se emulsiona uniformemente mediante un Homo-Mixer y se enfría entonces a temperatura ambiente agitando concienzudamente, preparando una loción de leche de excelente efecto blanqueante.

[0195]

10

Tabla 50

Nº	Nombre del componente	Cantidad de formulación
1	Dipropilenglicol	5,0
2	Ácido 3-O-gliceril-2-O-octilascórbico (Ejemplo 8)	1,0
3	Sesquioleato de sorbitán	4,0
4	Monooleato de polioxietilen(20)sorbitán	1,0
5	Cera microcristalina	1,0
6	Cera de abejas	2,0
7	Lanolina	2,0
8	Parafina líquida	18,0
9	Escualeno	12,0
10	Perfume	En la cantidad apropiada
11	Antiséptico	En la cantidad apropiada
12	Agua purificada	Cantidad residual*

Ejemplo 102. Crema

[0196] Se calentaron a 70 °C materiales brutos de la parte de fase oleosa (1) a (2) y materiales brutos de la parte de fase acuosa (3) a (10) que tienen las composiciones mostradas en la Tabla 51 y se disolvieron, preparando una fase oleosa y una fase acuosa, respectivamente. Después de ello, se añadió la fase oleosa a la fase acuosa. Se preemulsiona la mezcla, se emulsiona uniformemente mediante un Homo-Mixer y se enfría entonces a temperatura ambiente agitando concienzudamente, preparando una crema. Esta crema puede usarse como cosmético para la piel al tener un excelente efecto blanqueante.

15

[0197]

Tabla 51

Nº	Nombre del componente	Cantidad de formulación
1	Parafina líquida	15,0
2	Vaselina	15,0
3	Polímero de carboxivinilo	0,1
4	Goma xantana	0,1
5	Derivado de polioxietileno(40) de aceite de ricino endurecido	3,0
6	Ácido 3-O-gliceril-2-decilascórbico (Ejemplo 36)	5,0
7	Hidróxido de sodio	0,05
8	Perfume	En la cantidad apropiada
9	Antiséptico	En la cantidad apropiada
10	Agua purificada	Cantidad residual*

Ejemplo 103. Loción

- 5 [0198] Puede prepararse una loción mezclando los materiales brutos (1) a (6) que tienen las composiciones mostradas en la Tabla 52 con agitación concienzuda. Puesto que esta loción contiene un 7 % en peso de ácido 2,3-di-O-glicerilascórbico, tiene un excelente efecto humectante.

[0199]

Tabla 52

Nº	Nombre del componente	Cantidad de formulación
1	Ácido 2,3-di-O-glicerilascórbico	7,0
2	Alcohol	8,0
3	Ácido cítrico	0,01
4	Citrato de sodio	0,015
5	Glicirrinato de potasio	0,03
6	Agua purificada	Cantidad residual*

10

Ejemplo 104. Crema

- [0200] Se calientan a 70 °C materiales brutos de la parte de fase oleosa (1) a (6) y materiales brutos de la parte de fase acuosa (7) a (10) que tienen las composiciones mostradas en la Tabla 53 y se disuelven, preparando una fase oleosa y una fase acuosa, respectivamente. Después de ello, se añade la fase oleosa a la fase acuosa. Se premulsiona la mezcla, se emulsiona uniformemente con un Homo-Mixer y se enfría entonces a temperatura ambiente con agitación concienzuda, preparando una crema. Puesto que esta crema contiene un 3 % en peso de ácido 3-O-gliceril-2-O-tetradecilascórbico, tiene un excelente efecto promotor de la producción de colágeno, y una durabilidad del efecto particularmente excelente. Puesto que el ácido 3-O-gliceril-2-O-tetradecilascórbico da un excelente efecto blanqueante, esta crema puede usarse como cosmético para la piel con un excelente efecto
- 15
- 20 blanqueante.

[0201]

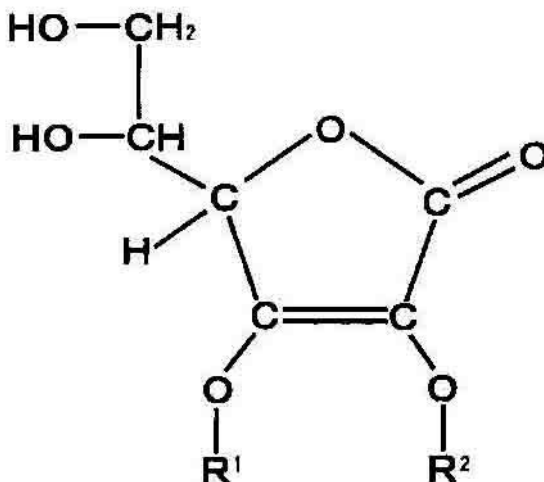
Tabla 53

Nº	Nombre del componente	Cantidad de formulación
1	Alcohol cetílico	2,0
2	Alcohol estearílico	3,0
3	Escualeno	7,5
4	Tri-2-etilhexanato de glicerilo	7,5
5	Metilpolisiloxano	5,5
6	Ácido 3-O-gliceril-2-O-tetradecilascórbico	3,0
7	1,3-Butilenglicol	5,0
8	Hidroxietilcelulosa	0,2
9	Antiséptico	En la cantidad apropiada
10	Agua purificada	Cantidad residual*

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de ácido ascórbico representado por la siguiente fórmula (I):

(Fórmula química 1)



5 en la que

R¹ representa H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono, un grupo bencilo, R³-O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R⁴-O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R⁵-CH(CH₂OH)-, R⁶-CH(OH)-CH₂- o un grupo hidroxiciclohexilo,

R² representa H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono, un grupo bencilo, R⁷-O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R⁸-O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R⁹-CH(CH₂OH)-, R¹⁰-CH(OH)-CH₂- o un grupo hidroxiciclohexilo aquí,

R³ y R⁴ representan H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono o un grupo fenilo,

R⁵ y R⁶ representan H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono o un grupo fenilo,

R⁷ y R⁸ representan H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono o un grupo fenilo,

R⁹ y R¹⁰ representan H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono o un grupo fenilo,

20 a condición de que cuando R¹ representa H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono o un grupo bencilo, R² no represente ninguno de H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono ni un grupo bencilo,

o una sal del mismo.

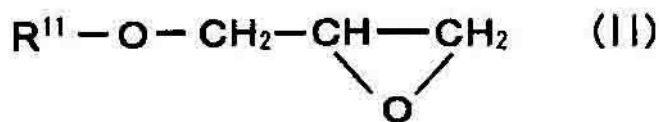
25 2. El derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según la reivindicación 1, que se caracteriza porque R¹ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono, un grupo bencilo, R³-O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R⁴-O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R⁵-CH(CH₂OH)-, R⁶-CH(OH)-CH₂- o un grupo hidroxiciclohexilo, y R² es un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 22 átomos de carbono, un grupo bencilo, R⁷-O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R⁸-O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R⁹-CH(CH₂OH)-, R¹⁰-CH(OH)-CH₂- o un grupo hidroxiciclohexilo en la fórmula general (I) anteriormente descrita.

30 3. El derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según la reivindicación 1, que se caracteriza porque R¹ es H, R³-O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R⁴-O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R⁵-CH(CH₂OH)-, R⁶-CH(OH)-CH₂- o un grupo hidroxiciclohexilo, y R² es H, R⁷-O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R⁸-O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R⁹-CH(CH₂OH)-, R¹⁰-CH(OH)-CH₂- o

un grupo hidrox ciclohexilo de la fórmula general (I) anteriormente descrita.

4. El derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que uno de R¹ o R² es HO-CH₂-CH(OH)-CH₂- y el otro de R¹ o R² es un grupo alquilo que tiene de 4 a 16 átomos de carbono en la fórmula general (I) anteriormente descrita.
5. El derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según la reivindicación 1, en que uno de R¹ o R² es R^a-O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, en la que R^a representa un grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, y el otro de R¹ o R² es un grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono en la fórmula general (I) descrita anteriormente.
6. El derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según la reivindicación 1, en que uno de R¹ o R² es R^b-CH(CH₂OH)-, en la que R^b representa un grupo alquilo que tiene de 6 a 20 átomos de carbono y el otro de R¹ o R² es un grupo alquilo que tiene de 4 a 6 átomos de carbono o R^c-CH(CH₂OH)-, en la que R^c representa un grupo alquilo que tiene de 4 a 6 átomos de carbono en la fórmula general (I) anteriormente descrita.
7. El derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según la reivindicación 1, en que uno de R¹ o R² es R^e-O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, en la que R^e representa un grupo fenilo en la fórmula general (I) anteriormente descrita.
8. El derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según la reivindicación 1, en que uno de R¹ o R² es HO-CH₂-CH(OH)-CH₂- y el otro de R¹ o R² es R^d-O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, en la que R^d representa un grupo alquilo que tiene de 10 a 16 átomos de carbono en la fórmula general (I) anteriormente descrita.
9. El derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según la reivindicación 1, en que R¹ es R³-O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R⁴-O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R⁵-CH(CH₂OH)- o R⁶-CH(OH)-CH₂- y R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R² representan H, alquilo o alquenilo y el número total de átomos de carbono de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R² es 4 o menos,
- 20 en que R² es R⁷-O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R⁸-O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R⁹-CH(CH₂OH)- o R¹⁰-CH(OH)-CH₂- y R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹ representan H, alquilo o alquenilo y el número total de átomos de carbono de R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹ es 4 o menos, o
- en que R¹ es R³-O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R⁴-O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R⁵-CH(CH₂OH)- o R⁶-CH(OH)-CH₂- y R² es R⁷-O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, R⁸-O-CH₂-CH(CH₂OH)-, R⁹-CH(CH₂OH)- o R¹⁰-CH(OH)-CH₂-, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan H, alquilo o alquenilo y el número total de átomos de carbono de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ es 4 o menos.
10. Un procedimiento de producción de un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo que se caracteriza por tener un proceso de reacción de ácido ascórbico con un compuesto epoxídico seleccionado de glicidol, alquilglicidiléter, alquenilglicidiléter, fenilglicidiléter, óxido de etileno, epoxialcano, epoxialqueno, óxido de estireno y epóxido alicíclico, en presencia de un catalizador seleccionado del grupo consistente en catalizadores alcalinos, catalizadores ácidos y catalizadores de transferencia de fase, produciendo un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 9.
11. El procedimiento de producción de un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según la reivindicación 10, en que el compuesto epoxídico se selecciona del grupo consistente en compuestos representados por la siguiente fórmula (II):

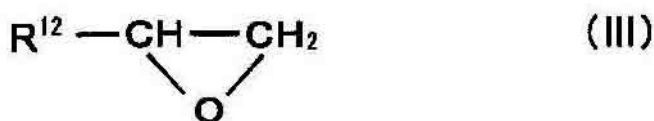
(Fórmula química 2)



en la que R¹¹ representa H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 22 átomos de carbono o un grupo fenilo; compuestos representados por la siguiente fórmula (III):

40

(Fórmula química 3)



en la que R¹² representa H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono o un grupo fenilo;

y 1,2-epoxiciclohexano.

12. El procedimiento de producción de un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según la reivindicación 11, en el que el compuesto epoxídico se representa por la fórmula (II), en la que R¹¹ representa H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, o se representa por la fórmula (III), en la que R¹² representa H, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, y la reacción de ácido ascórbico con el compuesto epoxídico se realiza en un disolvente acuoso.
- 10 13. Un cosmético obtenido formulando un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
14. Un cosmético obtenido formulando un derivado de ácido ascórbico o sal del mismo según la reivindicación 9 en una cantidad de 5 a 20 % en peso.