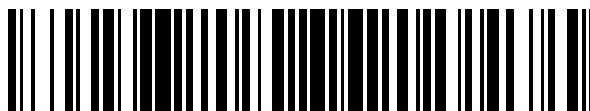


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 902**

51 Int. Cl.:

**C07C 45/74** (2006.01)  
**C07C 49/755** (2006.01)  
**C07C 49/683** (2006.01)  
**A61K 31/122** (2006.01)  
**A61K 31/35** (2006.01)  
**A61Q 17/04** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)  
**C07C 45/72** (2006.01)  
**A61K 8/35** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2011 E 11179791 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2404595**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de indanona**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.10.2015**

73 Titular/es:

**SYMRISE AG (100.0%)**  
**Mühlenfeldstrasse 1**  
**37603 Holzminden, DE**

72 Inventor/es:

**KOCH, OSKAR;**  
**SCHATKOWSKI, DIETMAR;**  
**JOHNCOCK, WILLIAM;**  
**JAHNKE, BODO y**  
**FAHLBUSCH, KARL-GEORG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

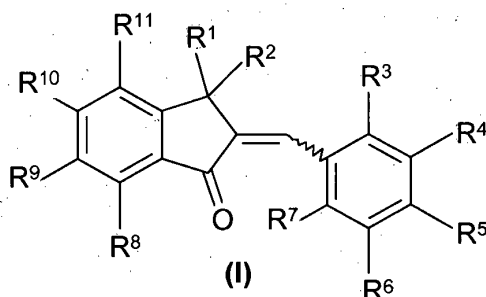
**ES 2 547 902 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de indanona

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



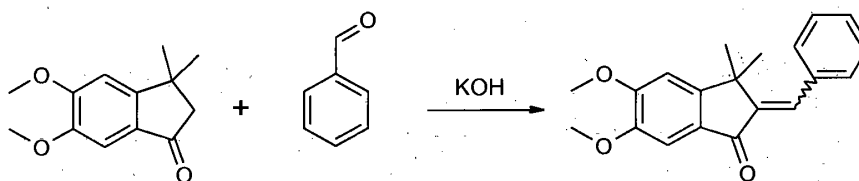
5 en la que  $R^1$  y  $R^2$  independientemente entre sí significan respectivamente hidrógeno o un grupo alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 12 átomos de carbono y

en la que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  independientemente entre sí significan respectivamente hidrógeno, hidroxilo o un grupo alquilo o alcoxilo ramificado o no ramificado con 1 a 12 átomos de carbono.

10 Entre los compuestos de fórmula (I) indicados anteriormente tiene una importancia especial el compuesto en el que  $R^1$  y  $R^2$  significan respectivamente metilo,  $R^9$  y  $R^{10}$  significan respectivamente metoxilo y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^{11}$  significan respectivamente hidrógeno. Este compuesto es 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona (n.º CAS 924656-15-3; denominación INCI: benciliden dimetoxidimetilindanona).

15 Los compuestos específicos de fórmula (I) así como el compuesto especialmente relevante en el contexto de la presente invención, 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona, se conocen por la publicación WO 2007/128723 A1 (Symrise). Éstos son eficaces como antagonistas del receptor aril-hidrocarboxílico (antagonista de receptor Ah; antagonista de AhR). Ciertas acciones, usos y fórmulas especiales (formulaciones, preparaciones etc.) que comprenden o que se refieren a un compuesto de fórmula (I) resultan del documento WO 2007/128723 A1.

20 Los compuestos de fórmula (I) preparados mediante el procedimiento de acuerdo con la invención, en particular el compuesto preferente 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona, se encuentran como isómero E o Z o en forma de una mezcla de isómeros E/Z. En el presente documento se usa en las imágenes de fórmulas una línea serpenteante para indicar que el correspondiente compuesto está configurado en E o Z o existe una mezcla de isómeros E y Z. La publicación WO 2007/128723 A1 da a conocer en el ejemplo 1 un procedimiento para la preparación de 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona. La ecuación de reacción para la reacción de síntesis está indicada a continuación:

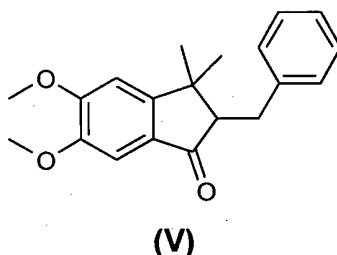


25 De acuerdo con el ejemplo 1 del documento WO 2007/128723 A1 se añade el compuesto 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona (primer reactivo de acuerdo con la ecuación de reacción anterior) a una suspensión de hidróxido de potasio en dietilenglicoldimetiléter. Tras calentar hasta 80 °C se añade benzaldehído en el transcurso de una hora y la mezcla se agita durante otras 3 h a dicha temperatura. Según esto se hace reaccionar la 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona con el benzaldehído. A continuación se enfría hasta temperatura ambiente, se añade agua helada y se neutraliza mediante adición de ácido clorhídrico. Tras la extracción con metil-terc-butiléter se recristaliza el producto en metanol. Se obtiene una mezcla de isómeros E/Z en un rendimiento del 76 % de la teoría. La cantidad usada de hidróxido de potasio de acuerdo con el ejemplo 1 del documento WO2007/128723 A1 corresponde a aproximadamente el 40 % en mol con respecto a la cantidad usada de 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona. En el propio procesamiento posterior para la configuración del procedimiento de acuerdo con el documento WO2007/128723 A1 pudo obtenerse tras la cristalización en el mejor de los casos un producto con una proporción del 99,6 % del producto objetivo 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona y el 0,3 % de 2-bencil-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona (como producto secundario) que estaba coloreado fuertemente de amarillo. Se indica en este sentido que tras la adición de agua, tal como está prevista de acuerdo con el documento WO2007/128723 A1,

debe añadirse otro disolvente no miscible con agua para extraer el producto de la fase acuosa. Esta etapa de extracción está asociada a esfuerzo y costes.

El procedimiento dado a conocer en el documento WO 2007/128723 A1 para la preparación de 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona si bien es aplicable, sin embargo tiene aún una serie de inconvenientes económicos y ecológicos. Así, de acuerdo con el documento WO 2007/128723 A1, se disuelve el producto de partida indanona en dietilenglicoldimetiléter; este compuesto es sin embargo de acuerdo con el sistema armonizado global para la clasificación y caracterización de productos químicos (GHS) una denominada sustancia CMR (cancerígena, mutágena, tóxica para la reproducción) de la categoría 1B (existen suficientes indicios de propiedades de CMR). Esto es crítico o inaceptable precisamente para sustancias que deben usarse en el sector cosmético, dado que no pueden excluirse con suficiente seguridad que queden cantidades residuales de dietilenglicoldimetiléter en el producto (con la parte constituyente principal 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona). Además, el dietilenglicoldimetiléter es muy soluble en agua, de modo que éste accede al agua residual con el agua existente en la mezcla de productos. El procesamiento del agua residual o su eliminación son desventajosos económicamente, además los costes son notables para el propio dietilenglicoldimetiléter, en particular dado que tras la reacción no puede recuperarse de forma suficientemente pura. Por tanto, en total el procedimiento dado a conocer en el documento WO 2007/128723 A1 aparece poco económico.

Además, en la configuración del procedimiento de acuerdo con el documento WO 2007/128723 A1 se produce como producto secundario indeseado el compuesto 2-bencil-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona en una concentración que en la mayoría de los casos asciende a hasta aproximadamente el 0,5 % en peso, en algunos casos sin embargo también se encuentra también por encima de esto. El compuesto 2-bencil-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula (V):



Por consiguiente, el producto secundario (V) se diferencia del producto objetivo (2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona) únicamente debido a que no tiene ningún enlace doble en la posición 2 del anillo de 5 miembros. El producto secundario no puede separarse suficientemente del producto objetivo mediante procedimientos de separación físicos habituales, tales como destilación o cristalización, de modo que éste en la configuración del procedimiento de acuerdo con el documento WO2007/128723 A1 está siempre contaminado con cantidades considerables del producto secundario. A diferencia del producto objetivo 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona, el producto secundario 2-bencil-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona es poco soluble en aceites cosméticos. En estudios propios se ha mostrado que ya una proporción de 250 ppm (0,025 % en peso) del producto secundario (V) con respecto a la masa total de una formulación cosmética habitual inicia la formación de gérmenes de cristalización. Para esto véanse los ejemplos a continuación. Dado que habitualmente se exige sin embargo a formulaciones cosméticas el requisito de que deben ser homogéneas, no es aceptable regularmente la presencia de partes constituyentes de formulación con mala solubilidad en aceites cosméticos. La presencia del producto secundario es por consiguiente otro inconveniente que está asociado con la configuración del procedimiento de acuerdo con el documento WO 2007/128723 A1.

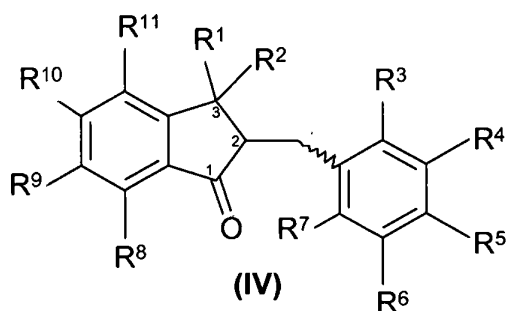
Finalmente, el producto o mezcla de productos preparado de acuerdo con el ejemplo 1 del documento WO 2007/128723 A1 tiene una coloración amarilla perturbadora que permite deducir la presencia de otros productos secundarios (actualmente aún no identificados estructuralmente) de color intensivo. La coloración amarilla del producto o de las mezclas de productos de acuerdo con el documento WO 2007/128723 A1 tiene una influencia desfavorable sobre el color de un producto cosmético o farmacéutico cualquiera que se prepara con adición del producto preparado de acuerdo con el documento WO 2007/128723 A1. La coloración amarilla del producto en cuestión es por consiguiente otra desventaja considerable que está asociada con la realización del procedimiento de acuerdo con el documento WO 2007/128723 A1.

Finalmente ha de indicarse que de acuerdo con la configuración del procedimiento del documento WO2007/128723 A1 se añaden altas cantidades de hidróxido de potasio (como base de catalizador) (aproximadamente el 40 % en mol, con respecto a la cantidad usada del derivado de indanona), lo que conduce a cargas de sal considerables en el agua residual durante el procesamiento de la mezcla de reacción mediante neutralización con ácido clorhídrico. Esto es otro inconveniente ecológico.

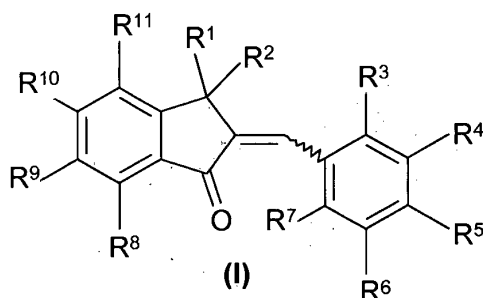
En relación con la presente invención ha de remitirse también a IMBACH J-L *ET AL*: "NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTRA OF DERIVATIVES OF VARIOUS SUBSTITUTED INDANONES AND TETRALONES",

TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, D2, NL, vol. 23, 1 de enero de 1967 (01-01-1967), páginas 3931-3941, y al documento JP 4 134043 A. En esto se dan a conocer (entre otros) procedimientos en los que se usa etanol como disolvente que es muy soluble en agua a 20 °C.

5 El objetivo de la presente invención era indicar un procedimiento que mitigara o preferentemente eliminara completamente al menos algunos, preferentemente sin embargo todos los inconvenientes mencionados anteriormente de la configuración del procedimiento de acuerdo con el documento WO 2007/128723 A1. Los procedimientos que van a indicarse preferentes debían conducir, por consiguiente, a ser posible a mezclas de productos que no estuvieran contaminadas por dietilenglicoldimetiléter, debiendo comprender los productos resultantes preferentemente una cantidad reducida del producto secundario indeseado de fórmula (IV)

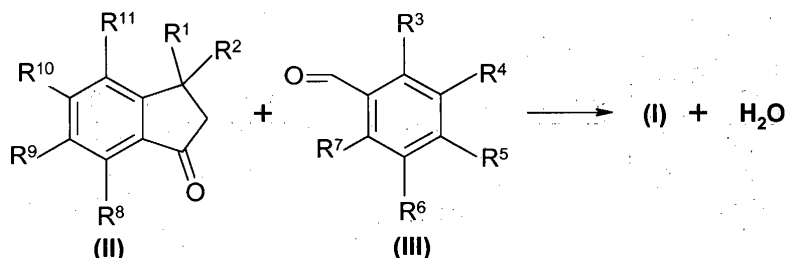


10 y debiendo contener preferentemente una cantidad reducida de las impurezas estructuralmente no identificadas, que originan el color amarillo de productos de acuerdo con el documento WO 2007/128723 A1. El producto secundario de fórmula (IV) se diferencia del compuesto de fórmula (I) debido a que no está presente ningún enlace doble en la posición 2 del anillo de 5 miembros (véase la numeración en el anillo de 5 miembros de fórmula (IV)). Otros objetivos resultan de la siguiente descripción. De acuerdo con la invención se solucionan al menos algunos de los objetivos mencionados anteriormente mediante un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I),



o una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I), con las siguientes etapas:

- 20
- disolver una indanona de fórmula (II) en un disolvente o en una mezcla que contiene un disolvente, seleccionándose el disolvente del grupo de los disolventes que forman con agua un azeótropo,
  - hacer reaccionar la indanona de fórmula (II) con un aldehído aromático de fórmula (III) en presencia al menos de una base orgánica, de acuerdo con el esquema



25 en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente entre sí significan respectivamente hidrógeno o un grupo alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 12 átomos de carbono y

en el que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> independientemente entre sí significan respectivamente hidrógeno, hidroxilo o un grupo alquilo o alcoxilo ramificado o no ramificado con 1 a 12 átomos de carbono y

- separa el agua formada de la mezcla de reacción durante la reacción.

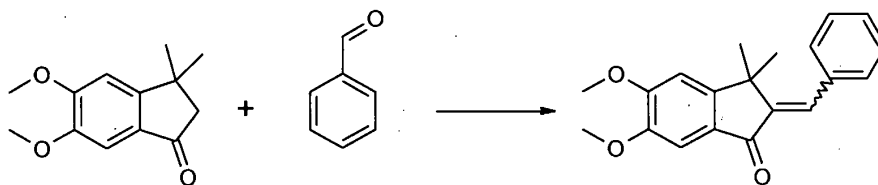
Se entiende que los sustituyentes R<sup>1</sup> a R<sup>11</sup> en la fórmula (I) tienen siempre los significados que tienen éstos en las fórmulas (II), (III) o (IV).

5 Preferentemente, en el compuesto de fórmula (I) así como los compuestos de producto de partida de fórmulas (II) y (III), los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente entre sí significan respectivamente metilo, etilo, n-propilo o isopropilo y los sustituyentes R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> independientemente entre sí significan respectivamente hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo o butoxilo.

De manera especialmente preferente, en dichas fórmulas, los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan respectivamente metilo y los sustituyentes R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>11</sup> significan respectivamente hidrógeno y los sustituyentes R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> independientemente entre sí significan respectivamente hidrógeno, metoxilo o n-propoxilo.

10 De manera muy especialmente preferente, los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan respectivamente metilo, los sustituyentes R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> significan respectivamente metoxilo y los sustituyentes R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>11</sup> significan respectivamente hidrógeno. Tal como se ha mencionado ya, un punto esencial de la presente invención reside en un procedimiento para la preparación de 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona. Este compuesto es un compuesto de fórmula (I) tal, en la que de acuerdo con la configuración designada anteriormente como especialmente preferente R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan respectivamente metilo, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> significan respectivamente metoxilo y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>11</sup> significan respectivamente hidrógeno.

La ecuación de reacción general que se refiere a la formación de 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona está indicada a continuación:



20 De acuerdo con la invención, a diferencia de la configuración del procedimiento de acuerdo con el documento WO2007/128723 A1, se separa de la mezcla de reacción durante la reacción el agua formada mediante la etapa de reacción de eliminación. Sorprendentemente se ha mostrado en estudios propios que con una configuración del procedimiento de acuerdo con la invención de este tipo usando disolventes que forman con agua un azeótropo y usando una base orgánica como catalizador puede elevarse claramente no sólo el rendimiento de la reacción de síntesis en comparación con la configuración del procedimiento de acuerdo con el documento WO2007/128723 A1, sino que también se reduce claramente el contenido de productos secundarios (derivados de bencilo; sustancias de color amarillo). El contenido de derivados de bencilo producidos como producto secundario era en estudios propios regularmente bajo de modo que ya no podía detectarse éste en estudios de CG rutinarios.

30 Preferentemente, en un procedimiento de acuerdo la invención, la base orgánica se selecciona de modo que ésta transforme la indanona de fórmula (II) para la reacción con el aldehído de fórmula (III) en el correspondiente enolato. Esto significa que la propia base orgánica usada preferentemente actúa como catalizador para las reacciones parciales que tienen lugar (adición de aldol y condensación de aldol).

35 Preferentemente, la base orgánica es un alcoholato, preferentemente un alcoholato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, preferentemente un alcoholato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo con anión alcoholato ramificado.

40 De manera especialmente preferente, la base orgánica se selecciona del grupo que está constituido por *terc*-butanolato de potasio, *terc*-butanolato de sodio, *terc*-butanolato de litio, *terc*-butanolato de bario, *terc*-butanolato de magnesio, *terc*-pentanolato de potasio, *terc*-pentanolato de sodio y *terc*-pentanolato de litio, seleccionándose preferentemente la base orgánica del grupo que está constituido por *terc*-butanolato de sodio y *terc*-butanolato de potasio.

Con el uso de las bases orgánicas especialmente preferentes se ha mostrado en estudios propios que pudieron conseguirse rendimientos especialmente buenos del producto objetivo respectivo, reduciéndose drásticamente al mismo tiempo la cantidad de productos secundarios formados.

45 Además, con el uso de las bases orgánicas designadas como especialmente preferentes, puede usarse una cantidad de estas bases comparativamente baja, lo que contribuye a mitigar los inconvenientes expuestos anteriormente que están asociados con la producción de las correspondientes sales.

50 Tal como se ha mencionado ya anteriormente es posible en particular con el uso de una base orgánica designada anteriormente como preferente una configuración del procedimiento en la que la cantidad usada de la base orgánica sea comparativamente baja. Ventajosamente, la proporción molar de la cantidad usada de base orgánica con respecto a la cantidad usada de indanona de fórmula (II) es inferior a 0,50, preferentemente inferior a 0,20, preferentemente inferior a 0,10, de manera especialmente preferente inferior a 0,05.

- Lógicamente, en un procedimiento de acuerdo con la invención se usa sin embargo habitualmente una cantidad catalíticamente activa de la base orgánica, tratándose en el caso de la base orgánica preferentemente de una de las bases preferentes mencionadas anteriormente. En estudios propios han resultado especialmente eficaces configuraciones del procedimiento en las que la proporción molar de la cantidad usada de base orgánica con respecto a la cantidad usada de indanona de fórmula (II) es mayor de 0,005, preferentemente mayor de 0,01, preferentemente mayor de 0,02. A este respecto se aplica además que la proporción molar de la cantidad usada de base orgánica con respecto a la cantidad usada de indanona de fórmula (II) es inferior a 0,50, preferentemente inferior a 0,20, preferentemente inferior a 0,10, de manera especialmente preferente inferior a 0,05.
- Mediante el uso de una cantidad correspondiente de base orgánica puede reducirse la cantidad de sal, que de lo contrario se generaría mediante la neutralización con ácido; véase para ello las observaciones anteriormente.
- Se entiende que la cantidad total de base usada corresponde ventajosamente a la cantidad total de bases orgánicas usadas, es decir además de la o de las bases orgánicas usadas no debían usarse otras bases en el procedimiento de acuerdo con la invención que catalizaran la reacción de la indanona de fórmula (II) con el aldehído de fórmula (III). El experto puede determinar la cantidad de base orgánica necesaria para la reacción completa de los productos de partida usados por medio de ensayos previos sencillos. Por ejemplo, el experto eleva gradualmente para ello la cantidad de base, en condiciones de reacción por lo demás iguales, hasta que ya no se consiga ningún aumento del rendimiento.
- Preferentemente se realiza la reacción de la indanona de fórmula (II) y del aldehído aromático de fórmula (III) sin adición de una o varias bases inorgánicas.
- En procedimientos de acuerdo con la invención preferentes, el valor de  $pK_s$  en agua del correspondiente ácido de la base orgánica usada es mayor de 14,0, preferentemente mayor de 14,5, preferentemente mayor de 15,0.
- Por una "base" se entiende en el contexto del presente documento una sustancia que toma protones (aceptor de protones).
- Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la invención comprende la siguiente etapa o las siguientes etapas:
- separar el agua formada durante la reacción de la mezcla de reacción por medio de destilación azeotrópica
  - y/o
  - separar el agua formada durante la reacción de la mezcla de reacción por medio de adsorción en un adsorbedor de agua, preferentemente en un tamiz molecular.
- Es especialmente ventajosa según esto la configuración del procedimiento en la que se realiza una destilación azeotrópica, ya que esta configuración del procedimiento es especialmente ventajosa desde el punto de vista técnico. Ventajosamente, el disolvente que forma con agua un azeótropo, usado en el procedimiento de acuerdo con la invención tiene una solubilidad en agua que a 20 °C es menor de 20 g de disolvente por litro de agua, preferentemente es menor de 5 g de disolvente por litro de agua, de manera especialmente preferente es menor de 2 g de disolvente por litro de agua.
- En el contexto del presente documento se entienden los disolventes que a 20 °C tienen una solubilidad en agua que es menor de 20 g de disolvente por litro de agua, como disolventes muy poco solubles en agua a 20 °C.
- Preferentemente, además del disolvente que forma con agua un azeótropo de baja solubilidad en agua no se usan en el procedimiento de acuerdo con la invención otros disolventes que forman con agua un azeótropo, que tienen una solubilidad en agua que a 20 °C es mayor de 20 g (preferentemente 5 g, de manera especialmente preferente 2 g) de disolvente por litro de agua.
- Se entiende que con el uso de los compuestos mencionados anteriormente preferentes como base orgánica se producen en la mezcla de reacción alcoholes mediante hidrólisis, sin embargo éstos no se consideran en el sentido anterior como aquellos "disolventes" en los que se disuelve la indanona de fórmula (II).
- En un procedimiento de acuerdo con la invención, de acuerdo con una alternativa, puede disolverse la indanona de fórmula (II) en una mezcla que contiene un disolvente, seleccionándose el disolvente del grupo de los disolventes que forman con agua un azeótropo. Además del disolvente en cuestión que forma con agua un azeótropo, pueden estar presentes en la mezcla otras partes constituyentes de disolvente que (consideradas aparte) forman o formarían igualmente con agua un azeótropo. La mezcla puede comprender sin embargo además de un único disolvente que forma con agua un azeótropo, también otras partes constituyentes de la mezcla en forma disuelta, emulsionada o suspendida que no forman con agua ningún azeótropo. Por ejemplo puede usarse un disolvente que forma con agua un azeótropo, tal como tolueno, en mezcla con uno o dos otros compuestos orgánicos que forman con agua un azeótropo o sin embargo no forman con agua ningún azeótropo.

Si la indanona de fórmula (II) se disuelve en una mezcla que contiene un disolvente, seleccionándose el disolvente del grupo de los disolventes que forman con agua un azeótropo, entonces es ventajoso cuando la mezcla está constituida completamente o en más del 50 % en peso (preferentemente más del 80 % en peso) por este disolvente que forma con agua un azeótropo.

- 5 Se prefieren especialmente procedimientos de acuerdo con la invención en los que el disolvente que forma un azeótropo con agua se selecciona del grupo que está constituido por benceno, tolueno, xileno, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano y tetraclorometano, preferentemente del grupo que está constituido por tolueno y xileno.

10 De acuerdo con la invención se disuelve la indanona de fórmula (II) en un disolvente o en una mezcla que contiene un disolvente.

Siempre que la indanona de fórmula (II) se disuelva en un (único) disolvente (o sea no en una mezcla) se selecciona este disolvente preferentemente del grupo mencionado anteriormente; preferentemente, el disolvente es tolueno o xileno.

15 Siempre que la indanona de fórmula (II) ese disuelva en una mezcla que contiene un disolvente, el o al menos uno de los disolventes en la mezcla se selecciona preferentemente del grupo mencionado anteriormente; preferentemente, el disolvente es tolueno o xileno.

20 Siempre que la indanona de fórmula (II) se disuelva en una mezcla que contiene un disolvente, está constituida la mezcla preferentemente de manera completa o en más del 50 % en peso (preferentemente más del 80 % en peso) por uno o varios disolventes que se seleccionan del grupo mencionado anteriormente; preferentemente, la mezcla está constituida completamente por tolueno y xileno o en más del 50 % en peso (preferentemente más del 80 % en peso) por tolueno y/o xileno.

25 El uso de un disolvente muy poco soluble en agua a 20 °C, sin embargo que forma con agua un azeótropo permite durante la realización de una destilación azeotrópica (véase para ello anteriormente) separar el agua de reacción de manera segura de la mezcla de reacción, sin embargo recuperar ésta en la destilación azeotrópica con disolvente separado (por ejemplo usando un separador de agua habitual) y reconducirla a la mezcla de reacción.

30 En un procedimiento de acuerdo con la invención, la proporción molar de la cantidad usada de la indanona de fórmula (II) con respecto a la cantidad usada del aldehído de fórmula (III) se encuentra preferentemente en el intervalo de 0,6 a 1,4, preferentemente en el intervalo de 0,8 a 1,0. Se ha mostrado que con una proporción molar >1,4 la conducción de la reacción es comparativamente no económica. La indanona de fórmula (II) usada en exceso debe separarse tras la reacción de la mezcla de productos. Un exceso de indanona de fórmula (II) es generalmente por motivos económicos menos ventajoso que un exceso de aldehído de fórmula (III). Con un alto contenido de indanona de fórmula (II) en la mezcla de productos aumenta el gasto necesario para obtener el producto en pureza suficiente. Para ello debe purificarse (por ejemplo recristalizarse) el producto posiblemente múltiples veces. La indanona de fórmula (II) usada en exceso y recuperada tras la purificación no se encuentra por regla general en forma suficientemente pura y por tanto no puede usarse de nuevo sin procesamiento posterior.

35 40 Tras realizar la reacción, en un procedimiento de acuerdo con la invención se encuentra una mezcla de productos que se ha desarrollado a partir de la mezcla de reacción que se encuentra inicialmente. Ventajosamente en un procedimiento de acuerdo con la invención se procesa la mezcla de productos. Preferentemente, para el procesamiento de la mezcla de productos que se encuentra tras realizar la reacción se realizan las siguientes etapas:

- neutralizar la mezcla de productos,
- separar por destilación el disolvente de la mezcla de productos neutralizada,
- destilar preferentemente el producto,
- a continuación recristalizar preferentemente el producto.

45 De esta manera se obtiene un producto con alta pureza. Mediante la recristalización del producto se consigue un grado de pureza especialmente alto.

50 En aras de una configuración del procedimiento económicamente ventajosa se realiza en el procedimiento de acuerdo con la invención preferente la reacción de la indanona de fórmula (II) con el aldehído aromático de fórmula (III) hasta que se haya conseguido una conversión de al menos >70 %, preferentemente >80 %, de manera especialmente preferente >90 %. La conversión se refiere a este respecto a la cantidad usada del producto de partida usado en cantidad mínima. Siempre que la indanona de fórmula (II) y el aldehído aromático de fórmula (III) se usen de manera equimolar, la conversión se refiere a la cantidad usada de la indanona de fórmula (II).

El experto puede seguir el avance de la reacción de manera habitual por medio de cromatografía de gases; para la determinación de la conversión en un determinado momento, el experto tomará una muestra de la mezcla de

reacción y tras la calibración correspondiente de manera habitual realizará un estudio de cromatografía de gases.

Para obtener resultados del procedimiento especialmente excelentes, es decir en particular para obtener productos especialmente puros se realizan en el procedimiento de acuerdo con la invención preferente las siguientes etapas antes de la reacción de la indanona de fórmula (II) con el aldehído aromático de fórmula (III):

- 5
- lavar la solución existente tras disolver la indanona de fórmula (II) con una solución acuosa alcalina y separar la fase acuosa tras el lavado,
  - preferentemente lavar la solución resultante con una solución salina, preferentemente con una solución de NaCl,
  - preferentemente separar de la fase orgánica el agua residual que queda tras el lavado, preferentemente por medio de destilación azeotrópica.

10 Esta configuración preferente de un procedimiento de acuerdo con la invención conduce a un producto que tiene una pureza especial y en particular está casi libre de los productos secundarios discutidos anteriormente que se diferencian del producto objetivo pretendido únicamente debido a que no tiene ningún doble enlace en el carbono en posición 2 del anillo de 5 miembros de fórmula (II). Esto se aplica en particular para procedimientos de acuerdo con la invención para la preparación de 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona. Habitualmente se realiza la  
 15 preparación de la 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona usada en la configuración de acuerdo con la invención preferente a partir de los productos de partida veratrol (1,2-dimetoxibenceno) y ácido 3,3-dimetilacrilico en presencia de grandes cantidades de poli(ácido fosfórico). A pesar del procesamiento básico están presentes habitualmente aún pequeñas cantidades de ácido en la 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona. En la configuración de acuerdo con la invención preferente que comprende el lavado de la solución existente tras disolver la 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-  
 20 indanona (impurificada habitualmente con ácido tal como se ha descrito) en una solución acuosa alcalina y la separación de la fase acuosa tras el lavado, se reduce drásticamente la formación de la 2-bencil-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona (como producto secundario). Además resulta un producto que tiene tan sólo una coloración amarilla extraordinariamente baja, para ello véanse los ejemplos a continuación.

De acuerdo con lo dicho anteriormente, un procedimiento de acuerdo con la invención especialmente preferente comprende las siguientes etapas:

- 25
- proporcionar o preparar una indanona de fórmula (II) y un aldehído de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente,
  - disolver la indanona en el disolvente o en una mezcla que contiene el disolvente, de modo que resulte una solución de la indanona,
- 30
- lavar la solución existente tras disolver la indanona de fórmula (II) con una solución acuosa alcalina y separar la fase acuosa tras el lavado,
  - preferentemente lavar la solución resultante con una solución salina, preferentemente con una solución de NaCl,
  - preferentemente separar de la fase orgánica el agua residual que queda tras el lavado, preferentemente por medio de destilación azeotrópica,
- 35
- añadir la base orgánica y preferentemente de manera gradual el aldehído a la solución preferentemente liberada de agua residual de la indanona, de modo que se forma una mezcla de reacción en la que se hace reaccionar la indanona de fórmula (II) con el aldehído aromático de fórmula (III),
  - separar el agua formada durante la reacción de la mezcla de reacción por medio de destilación azeotrópica,
  - neutralizar la mezcla de productos existente tras realizar la reacción,
- 40
- separar por destilación el disolvente de la mezcla de productos neutralizada,
  - destilar preferentemente el producto,
  - a continuación recristalizar preferentemente el producto.

Como indanona de fórmula (II) se usa a este respecto de manera correspondiente a lo dicho anteriormente preferentemente 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona y como aldehído aromático de fórmula (III) se usa preferentemente benzaldehído.

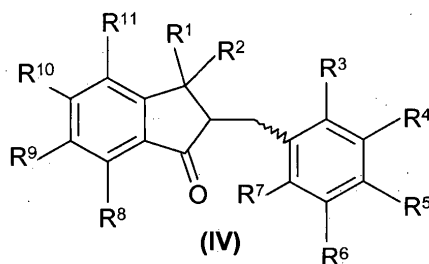
En el procedimiento de acuerdo con la invención preferente, durante el procesamiento tras neutralizar la mezcla de productos y separar por destilación el disolvente de la mezcla de productos neutralizada preferentemente se realiza la recristalización del producto resultante. La recristalización del producto se realiza a este respecto preferentemente en un disolvente en el que el producto se disuelve peor a 20 °C que a la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente en un alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, de manera especialmente preferente en metanol,



etanol, propanol o una mezcla de dos o más de estos alcoholes. Se prefiere muy especialmente la recristalización en etanol. Se ha mostrado que usando los alcoholes en cuestión (en particular etanol) pueden conseguirse resultados de recristalización especialmente buenos. Se entiende que antes de la etapa de la recristalización se separan a ser posible completamente los disolventes aún existentes dado el caso de las etapas de procedimiento anteriores.

5 El experto optimizará preferentemente los parámetros de procedimiento discutidos anteriormente por medio de ensayos previos habituales de modo que éste obtenga productos especialmente puros. En particular, éste ajustará o seleccionará a este respecto los siguientes parámetros de procedimiento de la manera expuesta anteriormente:

- el disolvente usado se selecciona preferentemente de modo que forme un azeótropo con agua, sin embargo sea muy poco soluble en agua a 20 °C. Por consiguiente es posible separar el agua formada durante la reacción por medio de destilación azeotrópica y reconducir el disolvente.
- La temperatura ajustada durante la reacción se selecciona preferentemente de modo que el disolvente usado ebulle, de modo que el agua formada durante la reacción pueda separarse por medio de destilación azeotrópica.
- La proporción de la cantidad de la indanona de fórmula (II) con respecto a la cantidad usada del aldehído de fórmula (III) se ajusta preferentemente de modo que permanezcan sólo bajas cantidades de los productos partida usados en la mezcla de productos.
- La base orgánica usada se selecciona preferentemente de modo que ésta transforme la indanona de fórmula (II) para la reacción con el aldehído de fórmula (III) en el correspondiente enolato.
- La proporción de la cantidad de la base orgánica usada con respecto a la cantidad usada de la indanona de fórmula (II) se ajusta preferentemente de modo que se consiga la cantidad de base orgánica necesaria para la reacción completa, sin embargo se use al mismo tiempo a ser posible poco de la base orgánica.
- El disolvente usado para la recristalización se selecciona preferentemente de modo que todas las partes constituyentes de la mezcla de producto sean solubles tras la separación por destilación del disolvente usado para la reacción en el punto de ebullición del disolvente para la recristalización, sin embargo con el enfriamiento el compuesto de fórmula (I) recristaliza a ser posible completamente, mientras que todas las otras partes constituyentes permanecen en la solución. En total llega el experto así a un procedimiento de acuerdo con la invención especialmente preferente para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I), ajustándose las condiciones de procedimiento de modo que la proporción molar de la
  - cantidad preparada del compuesto de fórmula (I) con respecto a la
  - cantidad del compuesto de fórmula (IV) preparada dado el caso como producto secundario



en la que el significado de los grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  es igual al significado de los grupos designados de igual manera en el compuesto de fórmula (I),

sea mayor de 50, preferentemente mayor de 100, preferentemente mayor de 1000.

35 La presente invención se refiere también a una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente con respecto al procedimiento de acuerdo con la invención,

- dado el caso un correspondiente compuesto de fórmula (IV) tal como se ha definido anteriormente (es decir un compuesto de fórmula (IV), que se diferencia únicamente por la ausencia de un doble enlace en el carbono en posición 2 del anillo de 5 miembros de fórmula (II) del compuesto de fórmula (I) contenido en la mezcla),
- siendo la proporción molar de la cantidad total del compuesto de fórmula (I) con respecto a la cantidad total dado el caso existente del compuesto de fórmula (IV) mayor de 50, preferentemente mayor de 100, preferentemente mayor de 1000,
- dado el caso una sustancia que colorea la mezcla de amarillo,

- una cantidad de disolvente seleccionada del grupo de los disolventes, que forman con agua un azeótropo y son muy poco solubles en agua a 20 °C, teniendo el disolvente que forma un azeótropo con agua una solubilidad en agua que a 20 °C es menor de 20 g de disolvente por litro de agua,
- así como dado el caso otras partes constituyentes,

5 que puede prepararse según un procedimiento de acuerdo con la invención tal como se ha definido anteriormente.

Para la mezcla de acuerdo con la invención y las partes constituyentes contenidas en la mezcla se aplican todas las realizaciones realizadas anteriormente en relación con el procedimiento de acuerdo con la invención. Esto se aplica en particular para los disolventes seleccionados.

10 El experto puede distinguir la mezcla de acuerdo con la invención por medio de la presencia de una cantidad residual de disolvente que forma con agua un azeótropo sin embargo a 20 °C es muy poco soluble en agua, de mezclas que se conocen ya por el estado de la técnica.

15 Si bien es ventajoso para la práctica cosmética cuando una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I) comprende únicamente cantidades muy bajas o ninguna cantidad del disolvente en cuestión, sin embargo se ha mostrado en estudios propios que en el procedimiento de acuerdo con la invención también durante la realización de una recristalización quedan todavía cantidades (extraordinariamente bajas) de disolvente en la mezcla de productos. Las cantidades típicas de disolvente que quedan también tras la recristalización en la mezcla de productos son más bajas del 0,01 % en peso, en procesamiento especialmente cuidadoso en algunos casos más bajas del 0,001 % en peso. Habitualmente, la cantidad que queda de disolvente es sin embargo mayor del 0,0001 % en peso, de modo que la mezcla de producto contiene habitualmente el disolvente en una cantidad que se encuentra en el intervalo del 20 0,0001 % en peso al 0,01 % en peso, preferentemente en el intervalo del 0,0001 % en peso al 0,001 % en peso, con respecto a la masa total de la mezcla de productos.

En una mezcla de acuerdo con la invención preferente asciende la proporción del compuesto de fórmula (I) a más del 99,5 % en peso, preferentemente a más del 99,9 % en peso, de manera especialmente preferente a más del 99,99 % en peso, con respecto a toda la masa de la mezcla.

25 La presente invención se refiere también a mezclas de acuerdo con la invención preferentes que son formulaciones cosméticas o farmacéuticas. Una mezcla de acuerdo con la invención de este tipo está prevista preferentemente para su uso como agente protector de la piel, agente fotoprotector y/o antagonista de AhR.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un agente protector de la piel, agente fotoprotector o una composición con acción antagonista de AhR, que comprende las siguientes etapas:

- 30
- preparar un compuesto de fórmula (I) según un procedimiento de acuerdo con la invención o proporcionar una mezcla de acuerdo con la invención;
  - mezclar el compuesto preparado o la mezcla proporcionada con coadyuvantes cosméticos o farmacéuticos.

La invención se explica en detalle a continuación por medio de ejemplos.

#### Procedimiento para la determinación de valores de color L\*a\*b:

35 Los valores de color L\*a\*b se determinan de acuerdo con la norma DIN EN ISO 11664-4:2011-07. Las mediciones se realizan con un aparato Lico-300 de la empresa Hach Lange, Düsseldorf. A continuación se indican únicamente los valores L determinados. El valor L reproduce la claridad de la muestra. Un valor L de 100 corresponde a una muestra blanca, un valor L de 0 corresponde a una muestra negra.

40 **Ejemplo comparativo 1 (véase el documento WO2007/128723 A1, ejemplo 1): preparación de 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona:**

#### **Ejemplo comparativo 1a. Recristalización en metanol:**

45 En 100 g de dietilenglicoldimetiléter se suspendieron 0,17 mol de hidróxido de potasio sólido y se añadieron 0,40 mol de 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona. La mezcla se calentó con agitación hasta 80 °C. En el intervalo de una hora se dosificaron 0,61 mol de benzaldehído y la solución se agitó durante otras tres horas a 80 °C. Para el procesamiento se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron 400 g de agua helada y se ajustó de manera neutra con 30 g de solución acuosa al 10 % de ácido clorhídrico. Tras la extracción con 400 g de metil-terc-butiléter se recristalizó el producto en metanol. Se obtuvieron 96,2 g (78 % en peso de la teoría con respecto a la 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona) de un sólido amarillo. El producto presentaba de acuerdo con los estudios de CG rutinarios una pureza del 99,6 % en peso (2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona) y contenía el 0,3 % en peso de 2-bencil-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona y el 0,1 % de otras impurezas. Del producto preparado se realizó una medición de color L\*a\*b. El valor L del producto ascendía a 88,58.

50

#### **Ejemplo comparativo 1b. Recristalización en etanol:**

En la recristalización alternativa en etanol se consiguieron resultados casi idénticos.

**Ejemplo comparativo 2: preparación de 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona:**

**Ejemplo comparativo 2a. Recristalización en metanol:**

5 La realización en el ejemplo comparativo 2a corresponde a la realización de acuerdo con el ejemplo comparativo 1a, sin embargo se usaron en lugar de 100 g de dietilenglicoldimetiléter 100 g de dietilenglicoldietiléter como disolvente.

Se obtuvieron 90,0 g (73 % en peso de la teoría con respecto a la 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona) de un sólido amarillo. El producto presentaba de acuerdo con los estudios de CG una pureza del 99,6 % en peso (2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona) y contenía el 0,3 % en peso de 2-bencil-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona y el 0,1 % en peso de otras impurezas.

10 **Ejemplo comparativo 2b. Recristalización en etanol:**

En la recristalización alternativa en etanol se consiguieron resultados casi idénticos.

**Ejemplo comparativo 3: preparación de 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona:**

**Ejemplo comparativo 3a. Recristalización en metanol:**

15 La realización en el ejemplo comparativo 3a corresponde a la realización de acuerdo con el ejemplo comparativo 2a, sin embargo se usaron 10 mmol de hidróxido de potasio. Se usaron sólo 2 g de una solución acuosa al 10 % de ácido clorhídrico para ajustar de manera neutra la solución. Se obtuvieron 123 g de una mezcla de productos de productos de partida amarilla. Por medio de mediciones de CG pudo determinarse que la mezcla de productos de partida amarilla contenía 19,7 g (16 % en peso de la teoría con respecto a la 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona) del producto.

20 **Ejemplo comparativo 3b. Recristalización en etanol:**

En la recristalización alternativa en etanol se consiguieron resultados casi idénticos.

**Ejemplo comparativo 4: preparación de 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona:**

**Ejemplo comparativo 4a. Recristalización en metanol:**

25 La realización en el ejemplo comparativo 4a corresponde a la realización de acuerdo con el ejemplo comparativo 2a, sin embargo se usaron 0,7 g (12 mmol) de hidróxido de potasio. Como disolvente se usaron en lugar de 100 g de dietilenglicoldietiléter 100 g de tolueno. Se usaron únicamente 2 g de una solución acuosa al 10 % de ácido clorhídrico para ajustar de manera neutra la solución. Se obtuvieron 21,0 g (17 % en peso de la teoría con respecto a la 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona) de sólido amarillo.

**Ejemplo comparativo 4b. Recristalización en etanol:**

30 En la recristalización alternativa en etanol se consiguieron resultados casi idénticos.

**Ejemplo 1: preparación de 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona:**

**Ejemplo 1a. Recristalización en metanol:**

35 En 180 g de tolueno se disolvieron 89 g (0,40 mol) de 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona, que se preparó de manera habitual. Esta solución se lavó con 60 ml de una solución acuosa al 5 % de hidróxido de potasio y entonces dos veces con respectivamente 50 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio. A continuación se liberó la solución orgánica de manera azeotrópica del agua residual en un separador de agua. En el separador de agua se produjeron aproximadamente 80 g de tolueno (fase superior) así como aproximadamente 2 g de agua (fase inferior).

40 A la solución seca de la 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona en tolueno se añadieron 1,1 g (10 mmol) de terc-butanolato de potasio; la mezcla resultante se agitó en reflujo (aproximadamente 110 °C). En el intervalo de 1 h se añadieron 65 g (0,61 mol) de benzaldehído y la solución se agitó durante otras 3 h a la temperatura en cuestión. Durante toda la duración de la reacción se separó por destilación de manera azeotrópica el agua de reacción producida por medio de un separador de agua. Para el procesamiento se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron 400 g de agua helada y la solución se ajustó de manera neutra con 3 g de una solución acuosa al 10 % de ácido clorhídrico. La fase orgánica que queda se lavó con 100 g de una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, el disolvente que queda se separó por destilación. A continuación se separó por destilación el producto bruto por medio de una instalación de destilación de recorrido corto a una presión de aproximadamente 0,1 kPa y a una temperatura de aproximadamente 170 °C. Tras la recristalización del destilado en metanol se obtuvieron 82 g (66 % de la teoría con respecto a la 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona) de la 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona como sólido amarillo claro. La pureza del producto ascendía a >99,9 % en peso. El producto secundario observado en los ejemplos comparativos 2-bencil-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona no pudo detectarse por medio

50

de estudios de CG rutinarios. Del producto preparado se realizó una medición de color  $L^*a^*b$ . El valor L del producto ascendía a 94,09.

**Ejemplo 1b. Recristalización en etanol:**

En la recristalización alternativa en etanol se consiguieron resultados casi idénticos.

5 **Ejemplo 2: preparación de 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona:**

**Ejemplo 2a. Recristalización en metanol:**

10 La realización en el ejemplo 2a corresponde a la realización de acuerdo con el ejemplo 1a, sin embargo se prescinde de una destilación del producto bruto. Tras la cristalización del producto bruto en metanol se obtuvieron 86 g (69 % de la teoría con respecto a la 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona) de la 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona como sólido amarillo claro. La pureza del producto ascendía a >99,9 % en peso. El producto secundario observado en los ejemplos comparativos 2-bencil-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona (compuesto de fórmula (V)) no pudo detectarse por medio de estudios de CG rutinarios. Del producto preparado se realizó una medición de color  $L^*a^*b$ . El valor L del producto ascendía a 90,15.

**Ejemplo 2b. Recristalización en etanol:**

15 En la recristalización alternativa en etanol se consiguieron resultados casi idénticos.

**Ejemplo 3: prueba de la cristalización en emulsión:**

20 De manera correspondiente a las indicaciones en la siguiente tabla 1 se prepararon dos formulaciones cosméticas como emulsiones [E(I) y E(II)]. El producto del ejemplo 1a contenía 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona pura y se usó en la emulsión E(I). Para la emulsión E(II) se usó igualmente 2-benciliden-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona del ejemplo 1a, sin embargo se impurificó con bencil-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona de modo que estaba presente una impureza al 5 % en peso, con respecto a la masa total del producto impurificado.

Las emulsiones se cubrieron y se dejaron a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación se observaron las emulsiones con un microscopio. La emulsión E(I) no presentaba cristales. En la emulsión E(II) pudieron observarse gérmenes de cristal con un tamaño de 4 a 7  $\mu\text{m}$ .

25 Esto significa que ya una proporción de 250 ppm (0,025 % en peso) del producto secundario (bencil-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona) en la formulación cosmética inicia la formación de gérmenes de cristalización, mientras que una formulación libre de productos secundarios no presenta ninguna cristalización.

**Tabla 1: fórmula de la formulación cosmética usada para los ensayos de cristalización:**

Fase	Materia prima	INCI	E(I) % en peso	E(II) % en peso
A	Agua desmineralizada	Agua	84,15	84,15
	Symdiol 68	1,2-hexanodiol, gaperilil glicol	0,60	0,60
	SymMoillent W/S	Trideceth-9, isononanoato de PEG-5, agua	0,50	0,50
	Glicerol 85 %	Glicerol	1,00	1,00
	Hydrolite 5	1,2-pentilen glicol	1,00	1,00
B	PCL Liquid 100	Octanoato de cetearilo	3,00	3,00
	Lanette O	Alcohol cetearílico	2,00	2,00

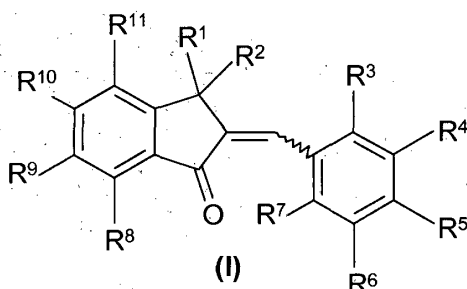
ES 2 547 902 T3

(continuación)

<b>Fase</b>	<b>Materia prima</b>	<b>INCI</b>	<b>E(I) % en peso</b>	<b>E(II) % en peso</b>
	Producto del ejemplo 1a	Benciliden dimetoxidimetilindanona	0,50	---
	Producto del ejemplo 1a mezclado con el 5 % en peso de bencil-3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona	Benciliden dimetoxidimetilindanona;	----	0,50
	Pemulen TR1	Polímero cruzado de acilato/acrilato de alquilo C10-30	0,20	0,20
	Carbopol Ultrez-21	Polímero cruzado de acilato/acrilato de alquilo C10-30	0,05	0,05
	Aceite de parafina 5 °	Aceite mineral	3,00	3,00
	Dragoxat 89	Isononanoato de etilhexilo	3,00	3,00
	Abil 350	Dimeticona	0,50	0,50
C	NaOH, ac. al 10 %	Hidróxido de sodio	0,50	0,50
	<b>Total</b>		<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

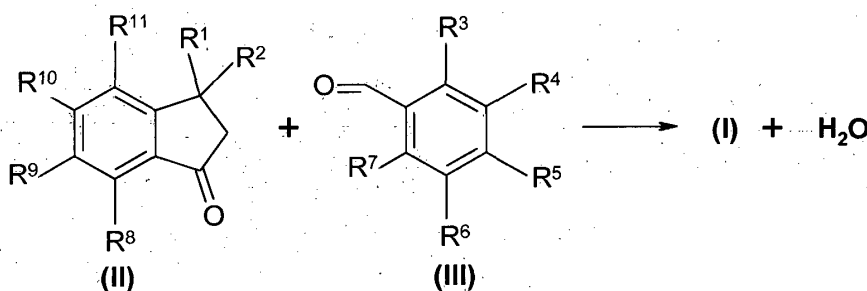
## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



o una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I),  
con las siguientes etapas:

- disolver una indanona de fórmula (II) en un disolvente o en una mezcla que contiene un disolvente, seleccionándose el disolvente del grupo de los disolventes que forman con agua un azeótropo,
- hacer reaccionar la indanona de fórmula (II) con un aldehído aromático de fórmula (III) en presencia al menos de una base orgánica, de acuerdo con el esquema



- en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente entre sí significan respectivamente hidrógeno o un grupo alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 12 átomos de carbono y  
en el que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> independientemente entre sí significan respectivamente hidrógeno, hidroxilo o un grupo alquilo o alcoxilo ramificado o no ramificado con 1 a 12 átomos de carbono y
- separar el agua formada de la mezcla de reacción durante la reacción.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que

- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente entre sí significan respectivamente metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> independientemente entre sí significan respectivamente hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo o butoxilo,
- en el que preferentemente R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan respectivamente metilo, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>11</sup> significan respectivamente hidrógeno y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> independientemente entre sí significan respectivamente hidrógeno, metoxilo o n-propoxilo,
- de manera especialmente preferente R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan respectivamente metilo, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> significan respectivamente metoxilo y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>11</sup> significan respectivamente hidrógeno.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la base orgánica es un alcoholato, preferentemente un alcoholato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, preferentemente un alcoholato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo con anión alcoholato ramificado, seleccionándose la base orgánica preferentemente del grupo que está constituido por *terc*-butanolato de potasio, *terc*-butanolato de sodio, *terc*-butanolato de litio, *terc*-butanolato de bario, *terc*-butanolato de magnesio, *terc*-pentanolato de potasio, *terc*-pentanolato de sodio y *terc*-pentanolato de litio, seleccionándose la base orgánica preferentemente del grupo que está constituido por *terc*-butanolato de sodio y *terc*-butanolato de potasio.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción molar de la cantidad usada de base orgánica con respecto a la cantidad usada de indanona de fórmula (II) es inferior a 0,50, preferentemente inferior a 0,20, preferentemente inferior a 0,10, de manera especialmente preferente inferior a 0,05.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción molar de la cantidad usada de la indanona de fórmula (II) con respecto a la cantidad usada del aldehído de fórmula (III) se encuentra en el intervalo

de 0,6 a 1,4, preferentemente en el intervalo de 0,8 a 1,0.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, con la siguiente etapa o las siguientes etapas:

separar el agua formada durante la reacción de la mezcla de reacción por medio de destilación azeotrópica

y/o

5        separar el agua formada durante la reacción de la mezcla de reacción por medio de adsorción en un adsorbedor de agua, preferentemente en un tamiz molecular.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente que forma un azeótropo con agua tiene una solubilidad en agua que a 20 °C es menor de 20 g de disolvente por litro de agua, preferentemente es menor de 5 g de disolvente por litro de agua y de manera especialmente preferente es menor de 2 g de disolvente por litro de agua.

10

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente que forma un azeótropo con agua se selecciona del grupo que está constituido por benceno, tolueno, xileno, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano y tetraclorometano, preferentemente del grupo que está constituido por tolueno y xileno.

15

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que para el procesamiento de la mezcla de productos existente tras realizar la reacción se realizan las siguientes etapas:

- neutralizar la mezcla de productos,
- separar por destilación el disolvente de la mezcla de productos neutralizada,
- destilar preferentemente el producto,
- a continuación recristalizar preferentemente el producto.

20

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, con las siguientes etapas antes de la reacción de la indanona de fórmula (II) con el aldehído aromático de fórmula (III):

- lavar la solución existente tras disolver la indanona de fórmula (II) con una solución acuosa alcalina y separar la fase acuosa tras el lavado,
- preferentemente lavar la solución resultante con una solución salina, preferentemente con una solución de NaCl,
- preferentemente separar de la fase orgánica el agua residual que queda tras el lavado, preferentemente por medio de destilación azeotrópica.

25

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, con las siguientes etapas:

- proporcionar o preparar una indanona de fórmula (II) y un aldehído de fórmula (III) tal como se define en una de las reivindicaciones anteriores,
- disolver la indanona en el disolvente o en una mezcla que contiene el disolvente, de modo que resulta una solución de la indanona,
- lavar la solución existente tras disolver la indanona de fórmula (II) con una solución acuosa alcalina y separar la fase acuosa tras el lavado,
- preferentemente lavar la solución resultante con una solución salina, preferentemente con una solución de NaCl,
- preferentemente separar de la fase orgánica el agua residual que queda tras el lavado, preferentemente por medio de destilación azeotrópica,
- añadir la base orgánica y preferentemente de manera gradual el aldehído a la solución de la indanona preferentemente liberada de agua residual, de modo que se forma una mezcla de reacción, en la que se hace reaccionar la indanona de fórmula (II) con el aldehído aromático de fórmula (III),
- separar el agua formada durante la reacción de la mezcla de reacción por medio de destilación azeotrópica,
- neutralizar la mezcla de productos existente tras realizar la reacción,
- separar por destilación el disolvente de la mezcla de productos neutralizada,
- destilar preferentemente el producto,
- a continuación recristalizar preferentemente el producto.

30

35

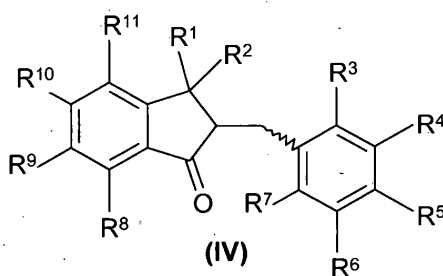
40

45

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I), en el que las condiciones de procedimiento se ajustan de modo que la proporción molar de la

50

- cantidad preparada del compuesto de fórmula (I) con respecto a la
- cantidad dado el caso preparada como producto secundario del compuesto de fórmula (IV)



en la que el significado de los grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  es el mismo que el significado de los grupos designados de la misma manera en el compuesto de fórmula (I),

es mayor de 50, preferentemente mayor de 100, preferentemente mayor de 1000.

5 13. Mezcla que comprende

- un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones anteriores,
  - dado el caso un correspondiente compuesto de fórmula (IV) tal como se define en la reivindicación 12,
- en la que la proporción molar de la cantidad total del compuesto de fórmula (I) con respecto a la cantidad total dado el caso existente del compuesto de fórmula (IV) es mayor de 50, preferentemente mayor de 100, preferentemente mayor de 1000,
- dado el caso una sustancia que colorea de amarillo la mezcla,
  - una cantidad de disolvente seleccionado del grupo de los disolventes que forman un azeótropo con agua y son muy poco solubles en agua a 20 °C, teniendo el disolvente que forma un azeótropo con agua una solubilidad en agua que a 20 °C es menor de 20 g de disolvente por litro de agua,
  - así como dado el caso otras partes constituyentes,

que puede prepararse según un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores.

14. Mezcla según la reivindicación 13, en donde la mezcla es una formulación cosmética o farmacéutica.

15. Mezcla según las reivindicaciones 13 o 14 para su uso como agente protector de la piel, agente fotoprotector y/o antagonista de AhR.