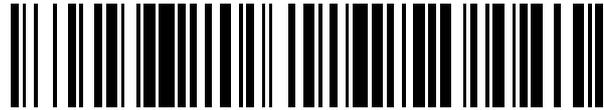


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 244**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/02 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/35 (2006.01)
A61K 8/368 (2006.01)
A61K 8/41 (2006.01)
A23L 3/3481 (2006.01)
A23L 3/3526 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2007 E 07724050 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2010294**

54 Título: **Antioxidantes**

30 Prioridad:

25.04.2006 DE 102006019044

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

21.03.2016

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**RUDOLPH, THOMAS y
BUCHHOLZ, HERWIG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 564 244 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

Antioxidantes

La presente invención se refiere al uso de compuestos en calidad de antioxidantes o para proteger productos o controlar la pigmentación, a los nuevos compuestos y preparaciones correspondientes, así como a los correspondientes procedimientos de elaboración de los compuestos y las preparaciones.

Un campo de aplicación de los compuestos según la invención es, por ejemplo, la cosmética. Una finalidad de la cosmética de cuidado es mantener, a ser posible, la impresión de una piel joven. Principalmente se abren distintos caminos para conseguir este objetivo. Así, se pueden compensar daños de la piel ya existentes, como la pigmentación irregular o la formación de arrugas, mediante polvos o cremas de cobertura. Otro punto de partida es proteger la piel de las influencias ambientales que provocan daños permanentes y, con ello, llevan al envejecimiento de la piel. La idea es también actuar de forma preventiva y, de esta manera, retrasar el proceso de envejecimiento. Un ejemplo de esto son los filtros UV, los cuales evitan, o al menos reducen, los daños en la piel mediante la absorción de determinadas longitudes de onda. Mientras que en el caso de los filtros UV se protege la piel del acontecimiento dañino, la radiación UV, en otro método se intentan fomentar los mecanismos naturales de defensa y reparación de la piel frente al acontecimiento dañino. Finalmente, como otro punto de partida, se intentan compensar las funciones de defensa de la piel que se debilitan con la edad frente a los efectos dañinos añadiendo sustancias externas que pueden sustituir esta función de defensa y reparación que va disminuyendo. Por ejemplo, la piel posee la capacidad de atrapar radicales producidos por factores de estrés internos o externos. Esta capacidad disminuye con la edad, con lo cual se acelera el proceso de envejecimiento con la edad.

Otra dificultad en la elaboración de cosméticos es que los principios activos que se deben introducir en las preparaciones cosméticas a menudo no son estables y pueden deteriorarse en la preparación. Los daños pueden estar provocados, por ejemplo, por una reacción con el oxígeno del aire o mediante la absorción de radiación UV. Las moléculas dañadas de esta forma pueden, por ejemplo, modificar su color mediante un cambio en la estructura y/o perder su eficacia. En general, se presentan dificultades análogas en la elaboración, el almacenamiento o la aplicación de preparaciones que contienen componentes sensibles a la oxidación.

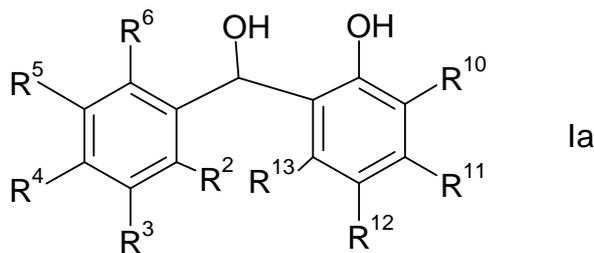
Un método conocido para tratar los problemas descritos es añadir antioxidantes a las preparaciones.

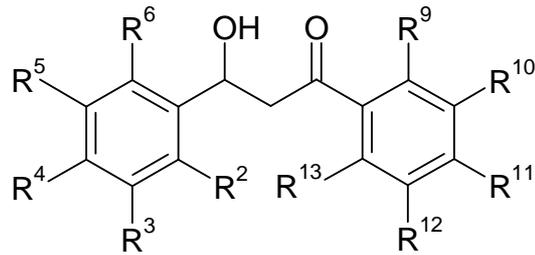
Según la enciclopedia en CD Römpp Chemie Lexikon, Versión 1.0, Stuttgart/Nueva York: Georg Thieme Verlag 1995, los antioxidantes son compuestos que inhiben o impiden las modificaciones no deseadas debidas a los efectos del oxígeno, entre otros procesos oxidativos, en los materiales a proteger. Los campos de aplicación son, por ejemplo, en plásticos y caucho para proteger frente al envejecimiento; en grasas para proteger frente a la rancificación, en aceites, piensos, gasolina para automóviles y combustible para aviones para proteger frente a la resinificación, en aceite de transformadores y turbinas frente a la formación de lodo, en aromatizantes frente a la degradación del olor. Son eficaces como antioxidantes, entre otros, fenoles, hidroquinonas, catecoles, compuestos aromáticos, aminas sustituidos con grupos estéricamente impedidos, así como sus complejos metálicos. El efecto de los antioxidantes es, según Römpp, que actúan como captadores de radicales de los radicales libres que se forman en la autooxidación.

Sin embargo, se necesitan además antioxidantes compatibles con la piel que también sean adecuados para su uso en preparaciones para el cuidado de la piel.

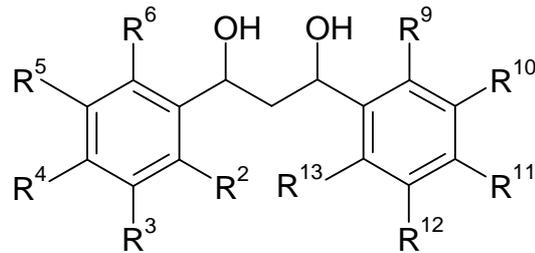
Por consiguiente, el objetivo de la invención es proporcionar una composición que presente un efecto protector frente a la radiación UV y/o ejerza un efecto protector frente al estrés oxidativo en las células corporales y/o contrarreste el envejecimiento de la piel.

Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es el uso de compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic o Id,

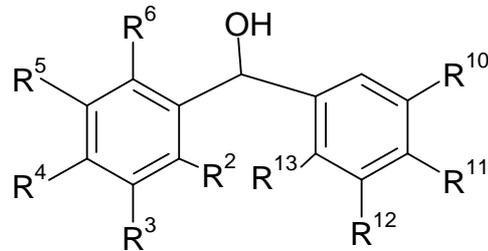




Ib



Ic



Id

donde

5 de R² a R⁶ y de R⁹ a R¹³ se seleccionan cada uno independientemente entre sí de entre H,

OH,

grupos alcoxi de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada, donde las cadenas alquílicas cada una también pueden estar interrumpidas por oxígeno o nitrógeno,

10 grupos alquilo de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada, donde las cadenas alquílicas cada una también pueden estar interrumpidas por oxígeno o nitrógeno,

grupos alquenoilo de C₃ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada,

grupos hidroxialquilo de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada,

donde el grupo hidroxilo puede estar unido a un átomo de carbono primario o secundario de la cadena y además las cadenas alquílicas también cada una pueden estar interrumpidas por oxígeno o nitrógeno,

15 grupos hidroxialcoxi de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada,

donde el grupo o los grupos hidroxilo pueden estar unido a átomos de carbono primario o secundario de la cadena y además la cadena alquilo también puede estar interrumpidas por oxígeno,

grupos alquilamino de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada,

grupos dialquilamino de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada,

o de R^2 a R^6 y de R^9 a R^{13} representan cada uno independientemente entre sí una función ácido carboxílico, ácido fosfórico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico o sulfonilo que opcionalmente puede estar esterificada o alquilada con grupos alquilo de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada o grupos alquenoilo de C_3 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada,

- 5 o son las sales de los compuestos de la fórmula la hasta Id como antioxidantes para la elaboración de preparaciones cosméticas o farmacéuticas, en particular dermatológicas, o de productos alimentarios o complementos alimenticios o para la elaboración de productos de limpieza del hogar.

10 Como contraiones para las sales pueden utilizarse en este caso todos los aniones inocuos para el correspondiente propósito. Así, es ventajoso que se trate de sales de ácidos fuertes. Según la invención se prefiere en particular que las sales sean cloruros o bromuros.

15 Los compuestos descritos pueden utilizarse según la invención como principios activos para la aplicación tópica o para la elaboración de preparaciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas o para la elaboración de productos de limpieza del hogar. También pueden utilizarse para la elaboración de productos alimentarios o complementos alimenticios. Los compuestos descritos pueden añadirse para la protección del producto. En el sentido de esta solicitud, protección del producto significa en particular la protección de componentes de la formulación sensibles a la oxidación tales como colorantes orgánicos o inorgánicos, antioxidantes, vitaminas, componentes de perfumes, componentes de aceites o componentes de matriz, como emulsionantes, espesantes, formadores de película y tensioactivos. El uso correspondiente es objeto de esta solicitud.

20 También es objeto de la invención el uso de los compuestos para la elaboración de preparaciones cosméticas o farmacéuticas, en particular, dermatológicas, o de productos alimentarios o complementos alimenticios o para la elaboración de productos de limpieza del hogar.

25 Así, preferentemente se utilizan compuestos de las fórmulas la hasta Id en los que R^4 y R^{11} , cada uno independientemente entre sí, se seleccionan de entre H, grupos alcoxi de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada, grupos alquilo de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada o grupos dialquilamino de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada.

R^4 y R^{11} cada uno independientemente entre sí se selecciona de forma especialmente preferente entre H, grupos alcoxi de C_1 hasta C_4 de cadena lineal o ramificada, en particular metoxi, isopropoxi y terc-butoxi, grupos alquilo de C_1 hasta C_6 de cadena lineal o ramificada, en particular metilo, isopropilo y terc-butilo, y grupos dialquilamino de C_1 hasta C_4 , en particular dimetilamino o dietilamino.

- 30 Así, preferentemente se utilizan compuestos de las fórmulas la hasta Id en los que R^3 , R^5 , R^9 , R^{10} y R^{12} significan H.

Otro grupo preferido de compuestos son compuestos de las fórmulas la hasta Id en los que R^3 o R^{12} cada uno independientemente entre sí significan H, SO_3H o sulfonato. Con total preferencia R^{12} es SO_3H .

Así, preferentemente se utilizan compuestos de las fórmulas la hasta Id en los que R^2 , R^6 y R^{13} significan H.

Se presentan otras combinaciones en las reivindicaciones.

- 35 En una variante de la invención puede preferirse en especial el uso de al menos un compuesto de las fórmulas la hasta Id que se caracteriza porque

R^4 se selecciona entre H, grupos alcoxi de C_1 hasta C_4 o grupos dialquilamino de C_1 hasta C_4 ,

R^{11} se selecciona entre grupos alquilo de C_1 hasta C_6 de cadena lineal o ramificada, grupos dialquilamino de C_1 hasta C_4 o grupos alcoxi de C_1 hasta C_4 .

- 40 En una variante de la invención puede preferirse en especial el uso de al menos un compuesto de las fórmulas la hasta Id que se caracteriza porque

R^6 significa alcoxycarbonilo de C_1 hasta C_{10} .

En una variante de la invención puede preferirse en especial el uso de al menos un compuesto de las fórmulas la hasta Id que se caracteriza porque

al menos uno de los grupos R^2 , R^6 y R^{13} representa OH. Estos compuestos muestran un rendimiento antioxidante especialmente marcado.

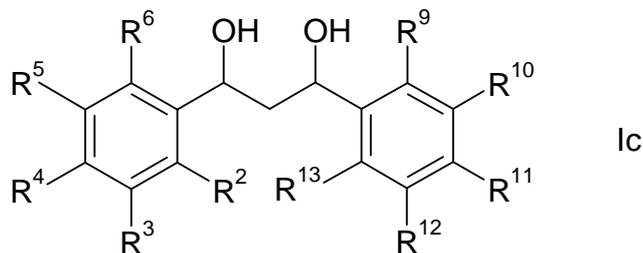
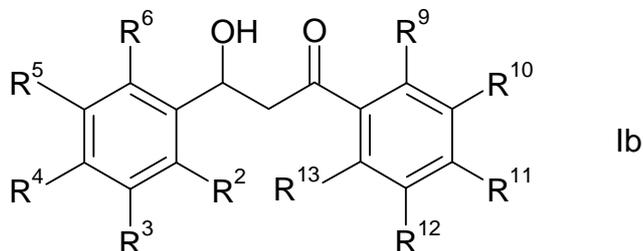
En particular, en otra variante de la invención puede preferirse el uso de al menos un compuesto de las fórmulas la hasta Id que se caracterizan porque al menos uno de los grupos R^4 y R^{11} representa t-butilo.

- 5 Además, según la invención puede preferirse el uso de al menos un compuesto de las fórmulas la hasta Id con restos de hidrocarburos de cadena larga, en particular, restos de hidrocarburos ramificados de cadena larga. Con frecuencia estos compuestos se mezclan especialmente bien con vehículos, como en particular aceites, y de esta forma pueden incorporarse fácilmente en las formulaciones. En esta variante de la invención se prefiere especialmente que al menos un resto de R^2 hasta R^6 y de R^9 hasta R^{13} represente un resto alquilo de C_{7-30} o un resto hidroxialquilo de C_{6-30} de cadena lineal o ramificada o un éster o éter que contenga tal resto.

- 10 En otra variante de la invención puede preferirse el uso de compuestos de las fórmulas la hasta Id que se caracterizan porque R^4 representa un alcoxi de C_{1-20} de cadena lineal o ramificada o un espaciador alquilenoxi de C_{2-20} de cadena lineal o ramificada que está unido mediante un átomo de Si a una cadena de oligo o polisiloxano que contiene uno o varios compuestos de fórmula I en los que R^4 representa preferentemente un espaciador propaniloxi, isopropaniloxi, propeniloxi, isopropeniloxi o en especial un espaciador aliloxi en el que preferentemente se enlaza un átomo de silicio en el C1 o en el C2 del enlace doble del espaciador.

- 15 Así, se prefiere en particular el uso de al menos un compuesto de las fórmulas la hasta Id que se selecciona entre 2-(hidroxi-fenil-metil)-5-dietilamino-fenol, 2-(hidroxi-fenil-metil)-fenol, 2-(hidroxi-fenil-metil)-5-sulfo-fenol, 2-(hidroxi-fenil-metil)-5-metoxi-4-sulfo-fenol, 2-(hidroxi-fenil-metil)-5-metoxi-fenol, 2-[(4-dietilamino-2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de etilo, 2-[(4-dietilamino-2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de hexilo, 2-[(4-dietilamino-2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de etilhexilo, 2-[(2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de etilhexilo, 3-hidroxi-1,3-difenilpropan-1-ona, 1-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-3-fenilpropan-1-ona, 1-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)propan-1-ona, 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-fenilpropan-1-ona, 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)propan-1-ona o 3-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)propan-1-ona.

- 25 Así, otro objeto de la presente invención son los nuevos compuestos de fórmula Ib o Ic



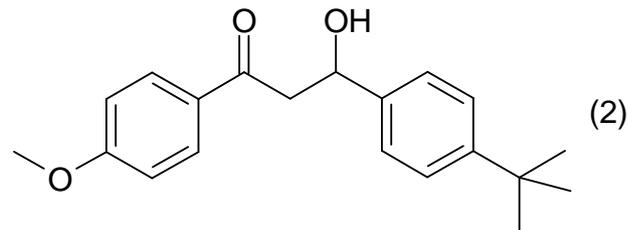
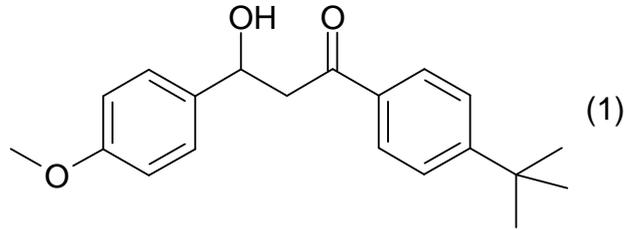
donde

- 30 R^4 y R^{11} cada uno independientemente entre sí significan H, grupos alquilo de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada, grupos alcoxi de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada o grupos dialquilamino de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada,

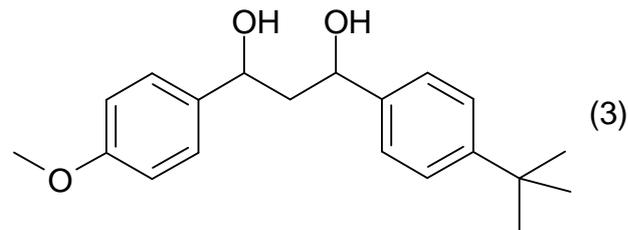
R^6 significa H o una función ácido carboxílico, ácido fosfórico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico o sulfonilo que puede estar esterificada o alquilada con grupos alquilo de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada o grupos alqueno de C_3 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada y

$R^2, R^3, R^5, R^9, R^{10}, R^{12}$ y R^{13} significan H.

Los compuestos preferidos seleccionados son los compuestos de las fórmulas (1) hasta (6):

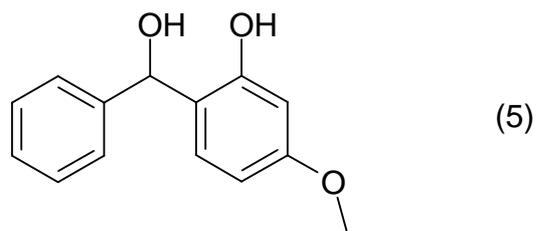
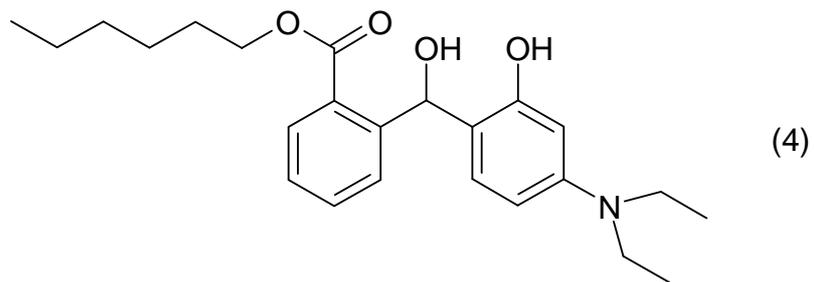


5 o bien

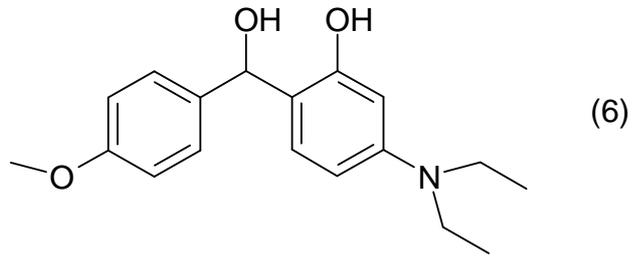


o sales de los compuestos,

así como

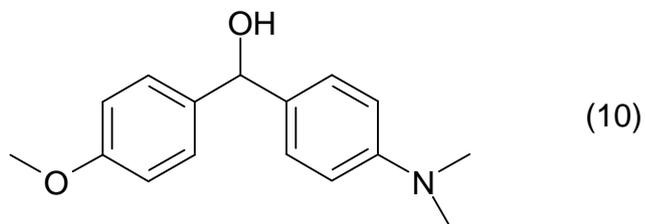
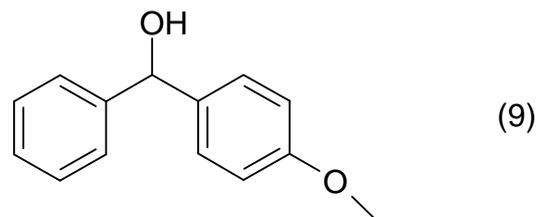
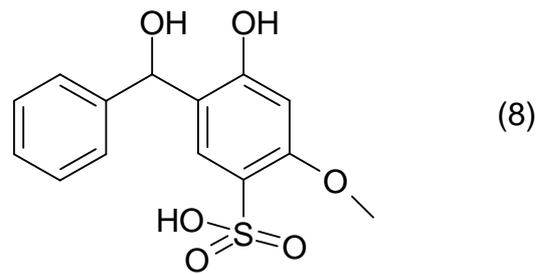
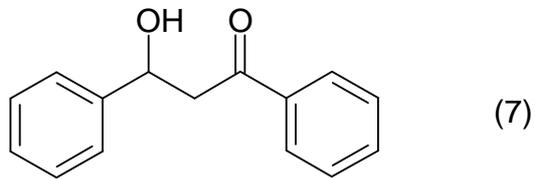


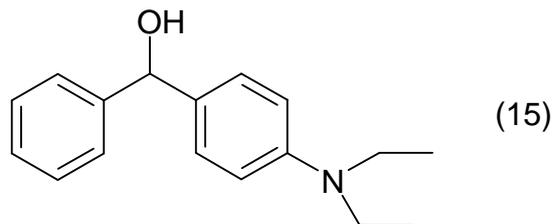
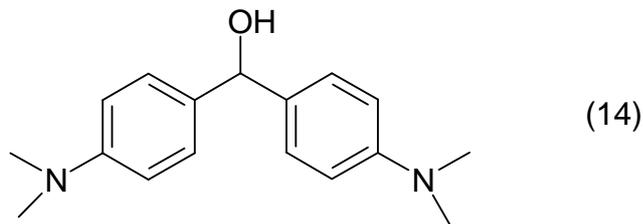
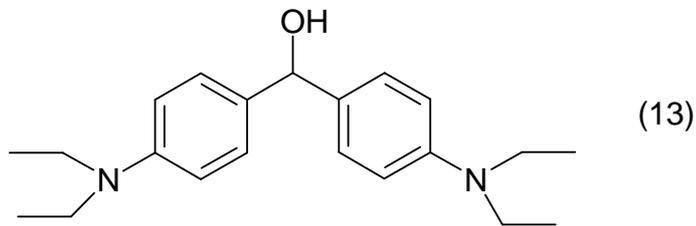
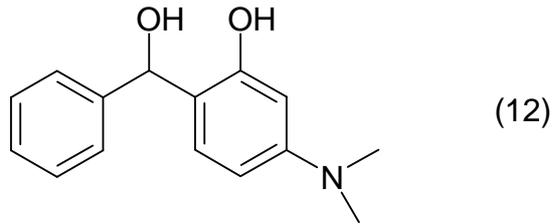
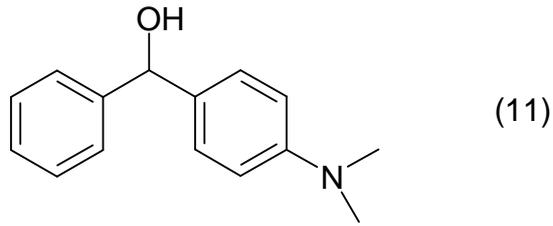
o bien



o sales de los compuestos.

5 Un grupo de compuestos especialmente adecuado que pueden utilizarse según la invención son, junto con los compuestos de las fórmulas (1) hasta (6), también los compuestos de las fórmulas (7) hasta (15)





5

Otro objeto de la invención son preparaciones que contienen al menos un compuesto de las fórmulas la hasta Id.

Así, en el caso de las preparaciones se trata por lo general o bien de preparaciones de aplicación tópica, por ejemplo formulaciones cosméticas o dermatológicas, o bien de productos alimentarios o complementos alimenticios o de productos de limpieza del hogar. En este caso, las preparaciones contienen un vehículo cosmético o dermatológico, adecuado para productos alimentarios o adecuado para productos de limpieza del hogar y otros componentes opcionales adecuados según el perfil de propiedades deseado.

10

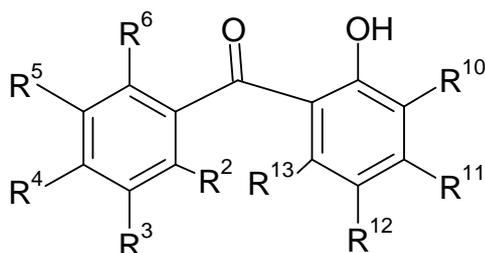
En el sentido de la presente invención, junto con el concepto preparación se usa, con el mismo significado, el concepto formulación.

Así, en particular pueden ser ventajas de los compuestos según la invención o del uso de compuestos según la invención o de preparaciones según la invención:

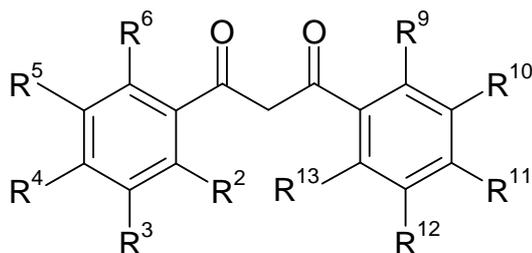
15

ES 2 564 244 T3

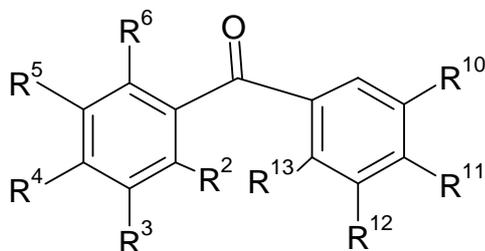
- un efecto antioxidante frente a radicales que se inducen por ejemplo mediante luz UV o mediante procesos termolíticos, como fumar, como por ejemplo frente al radical anión superóxido o el radical NO, o frente a especies de oxígeno reactivas, como por ejemplo frente al oxígeno singlete y peróxido,
 - 5 - los compuestos preferidos reúnen en ellos una fuerte actividad antioxidante combinada con una elevada estabilidad molecular,
 - un efecto de estabilización de producto en productos cosméticos, farmacéuticos, en particular dermatológicos, o productos de limpieza del hogar o productos alimentarios y complementos alimenticios, en particular aquellos que contienen colorantes, agentes de consistencia o agentes aromáticos,
 - los compuestos preferidos de fórmula Ia, Ib, Ic o Id son adecuados como componentes oleosos en preparaciones,
 - 10 - los compuestos preferidos de fórmula Ia, Ib, Ic o Id son adecuados para mejorar propiedades galénicas, como por ejemplo la sensación en la piel, de las preparaciones,
 - los compuestos preferidos de fórmula Ia, Ib, Ic o Id muestran buenas propiedades de solubilidad y como disolvente, preferentemente por ejemplo como disolvente para componentes cristalinos,
 - 15 - un grupo preferido de compuestos según la invención también pueden broncear o mejorar el efecto de sustancias bronceadoras, como la dihidroxiacetona,
 - la buena compatibilidad con la piel,
 - un efecto de estabilización del producto en pigmentos y lacas,
 - compuestos preferidos de fórmula I son adecuados para producir o aumentar (efecto "boost") factores de protección frente a la luz, como LSF, SPF, PPD o IPD, o factores de protección frente a radicales,
 - 20 - un efecto estabilizador en derivados de polietilenglicol (PEG) o poliglicerina (PG) autooxidables, como por ejemplo emulsionantes que contienen PEG o PG, como se mencionan más abajo en esta solicitud, o una reducción del efecto dañino de los productos de degradación de derivados de polietilenglicol (PEG) o poliglicerina (PG) autooxidables,
 - un efecto estabilizador en colorantes, agentes de consistencia o agentes aromáticos, o en antioxidantes o vitaminas y filtros UV, así como pigmentos que contienen dióxido de titanio, en particular en productos cosméticos, farmacéuticos, en particular dermatológicos, o productos de limpieza del hogar o productos alimentarios y complementos alimenticios,
 - 25 - a pesar de que la mayoría de antioxidantes son ineficaces tras la reacción con radicales, los compuestos preferidos de fórmula Ia, Ib, Ic o Id muestran un efecto de filtración de UV tras esta reacción y, de este modo, continúa su función protectora,
 - 30 - los compuestos preferidos según la invención con propiedades antioxidantes también pueden utilizarse para el control de la pigmentación, ya que pueden tener un efecto aclarador en zonas de la piel.
- Además, se prefieren los compuestos aquí descritos incoloros o con coloración débil y que no confieren, o sólo de forma muy tenue, coloración a las preparaciones.
- 35 Como ya se ha expuesto anteriormente, son otro objeto de la presente invención preparaciones que contienen al menos un vehículo adecuado para preparaciones cosméticas o dermatológicas o productos de limpieza del hogar y al menos un compuesto de las fórmulas arriba mencionadas Ia hasta Id.
- Así, se prefiere especialmente que la preparación contenga al menos un compuesto de fórmula Ia en, Ib en o Id en



Ia en



Ib en



Id en

5 donde los restos R¹-R⁶ y R⁹-R¹³ cada uno independientemente entre sí e independientemente de los restos de los compuestos según la fórmula Ia, Ib, Ic o Id, tienen el significado detallado arriba para los compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic o Id.

10 Así, se prefiere especialmente que los restos del al menos un compuesto según las fórmulas Ia hasta Id y del al menos un compuesto según las fórmulas Ia en, Ib en o Id en sean idénticos. En este caso el compuesto puede servir simultáneamente de reserva para el potencial de absorción de UV del compuesto según la fórmula Ia, Ib, Ic o Id. Es decir, el uso de los compuesto de fórmula Ia, Ib, Ic o Id hace posible una reducción de la concentración de uso del filtro UV según la fórmula I en. La determinación de las concentraciones de uso no ofrece dificultad alguna al especialista en la materia.

15 Los compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic o Id se utilizan típicamente según la invención en cantidades desde 0,01 hasta 20 % en peso, preferentemente en cantidades desde 0,1 % en peso hasta 10 % en peso y en especial se prefieren cantidades desde 1 hasta 8 % en peso. Así, las cantidades correspondientes que se deben escoger según el efecto previsto de la preparación no ofrecen dificultad alguna al especialista en la materia.

20 Para que los compuestos según la invención o los compuestos de las fórmulas Ia hasta Id que se utilizan en una preparación según la invención puedan desarrollar especialmente bien su efecto positivo como captadores de radicales en la piel, puede preferirse que los compuestos según la invención puedan penetrar en las capas profundas de la piel. Para ello existen varias posibilidades. Por un lado, los compuestos según la invención pueden presentar una lipofilia suficiente para poder penetrar en las capas epidérmicas a través de la capa externa de la piel. Otra posibilidad es que en la preparación también pueden verse los correspondientes medios de transporte, por ejemplo liposomas, que permitan el transporte de los compuestos según la invención a través de las capas externas de la piel. Por último, también puede pensarse en un transporte sistémico de los compuestos según la invención.

25 Entonces, por ejemplo, la preparación se elabora de forma que sea adecuada para una administración oral.

30 En general las sustancias de fórmula Ia, Ib, Ic o Id actúan de captadores de radicales. Tales radicales se producen de forma exógena no solo mediante la luz solar, sino también mediante el efecto de sustancias reactivas, como el ozono, los óxidos de nitrógeno (por ejemplo, el humo de los cigarrillos) o la carga de metales pesados (por ejemplo, en la alimentación). Otros ejemplos son la anoxia que bloquea el flujo de electrones por encima de las citocromo oxididasas y produce la formación de iones radicalarios superóxido; las inflamaciones que, entre otros, van

acompañadas de la formación de aniones superóxido a través de la oxidasa NADPH de la membrana de los leucocitos que, sin embargo, también va acompañada de la formación de radicales hidroxilo y otras especies reactivas (a través de la desproporción en presencia de iones de hierro (II)) que normalmente participan en el fenómeno de una fagocitosis; así como la autooxidación lipídica que en general se inicia mediante un radical hidroxilo y proporciona radicales alcoxi lipídicos e hidroperóxidos.

A causa de estas propiedades, en general los compuestos según la invención o los compuestos de las fórmulas la hasta Id que se utilizan en una preparación según la invención también son adecuados para la protección inmunitaria y para la protección del ADN y del ARN. Así, en particular, los compuestos o los compuestos de fórmula I o de las fórmulas la hasta Id que se utilizan en una preparación según la invención son adecuados para la protección del ADN y del ARN frente a las agresiones oxidativas, frente a los radicales y frente a los daños por radiación, en particular radiación UV. Otra ventaja de los compuestos según la invención o de los compuestos de las fórmulas la hasta Id que se utilizan en una preparación según la invención es la protección celular, en particular, la protección de las células de Langerhans, frente a los daños provocados por los efectos arriba mencionados. Todos estos usos o el uso de los compuestos según la invención para la elaboración de preparaciones correspondientes que se puedan utilizar también quedan explícitamente dentro del objeto de la presente invención.

En particular, los compuestos preferidos de las fórmulas la hasta Id o las composiciones que contienen estos compuestos también son adecuados para el tratamiento de enfermedades de la piel que están relacionadas con una alteración de la queratinización que afecta la diferenciación y la proliferación celular, en particular para el tratamiento del acné vulgar, acné comedoniano, del acné polimorfo, del acné rosácea, del acné nodular, del acné conglobata, del acné debido a la edad, del acné que aparece como efecto secundario, como el acné solar, del acné debido a medicamentos o del acné profesional, para el tratamiento de otras alteraciones de la queratinización, en particular de la ictiosis, de las afecciones en forma de ictiosis, de la enfermedad de Darier, de la queratosis palmoplantar, de las leucoplasias, de las afecciones en forma de leucoplasias, de los eccemas de la piel y las mucosas (bucal) (liquen), para el tratamiento de otras enfermedades de la piel que están relacionadas con una alteración de la queratinización y tienen un componente inflamatorio y/o inmunoalérgico y, en particular, de todas las formas de psoriasis que afectan la piel, las mucosas y los dedos y las uñas del pie, y de los reumatismos psoriásicos y las atopias de la piel, como eccemas o de las atopias respiratorias o también de las hipertrofias de las encías, pudiéndose utilizar los compuestos además en algunas inflamaciones que no están relacionadas con una alteración de la queratinización, para el tratamiento de todo tipo de crecimientos benignos o malignos de la dermis o epidermis que, dado el caso, tienen un origen vírico, como la verruga común, la verruga plana, epidermodisplasia verruciforme, la papilomatosis oral, la papilomatosis florida, y de los crecimientos que pueden estar provocados por radiación UV, en particular del epiteloma basocelular y epiteloma espinocelular, para el tratamiento de otras enfermedades de la piel, como la dermatitis ampollosa y de las enfermedades que afectan el colágeno, para el tratamiento de determinadas enfermedades oculares, en particular de enfermedades de la córnea, para la eliminación o la lucha contra el envejecimiento de la piel relacionado con la edad y la luz, para la reducción de las pigmentaciones y la queratosis actínica y para el tratamiento de todas las enfermedades que están relacionadas con el envejecimiento normal o el envejecimiento relacionado con la luz, para la prevención de o para la curación de heridas/cicatrices de las atrofiaciones de la epidermis y/o dermis provocadas por el uso local o sistémico de corticoesteroides y de todos los demás tipos de atrofiaciones de la piel, para la prevención o el tratamiento de alteraciones de la curación de heridas, para la prevención o la eliminación de estrías de embarazo o también para promover la curación de heridas, para luchar contra las alteraciones de la producción de sebo, como la hiperseborrea en caso de acné o la seborrea simple, para la lucha contra o la prevención de afecciones cancerosas o de afecciones precancerosas, en particular la leucemia promielocítica, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como la artritis, para el tratamiento de todas las enfermedades de la piel o de otras partes de cuerpo relacionadas con virus, para la prevención o el tratamiento de la alopecia, para el tratamiento de enfermedades de la piel o enfermedades de otras partes del cuerpo con un componente inmunológico, para el tratamiento de enfermedades coronarias/circulatorias, como la arteriosclerosis o la hipertensión, así como la diabetes no insulino dependiente, para el tratamiento de problemas de la piel producidos por radiación UV.

Los efectos antioxidantes de los compuestos de las fórmulas la hasta Id pueden demostrarse, por ejemplo, con la prueba del 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH). El 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo es un radical libre estable en solución. El electrón desapareado presenta una banda de absorción intensa a 515 nm que da un color violeta oscuro a la solución. En presencia de un captador de radicales el electrón se aparea, la absorción se reduce y la coloración desaparece estequiométricamente teniendo en cuenta los electrones captados. La extinción se mide en un fotómetro. La propiedad antirradicalaria de la sustancia a analizar se determina calculando la concentración a la que ha reaccionado el 50 % del 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo empleado con el captador de radicales. Esta concentración se expresa como EC₅₀, un valor que se debe considerar como una propiedad de la sustancia en las condiciones de análisis dadas. La sustancia analizada se compara con un patrón (por ejemplo, tocoferol). Así, el valor EC₅₀ es una medida de la capacidad de captar radicales del compuesto correspondiente. Cuanto más bajo es el valor EC₅₀, más elevada es la capacidad de captar radicales. En el sentido de esta invención, se habla de una capacidad de captar radicales grande o elevada cuando el valor EC₅₀ es inferior al del tocoferol.

Otro aspecto importante para el efecto de los antioxidantes es el tiempo que se tarda en alcanzar este valor EC_{50} . Este tiempo en minutos da como resultado el valor $T_{EC_{50}}$, que permite expresar la velocidad con la que estos antioxidantes captan radicales. En el sentido de esta invención los antioxidantes que alcanzan este valor en menos de 60 minutos se consideran rápidos y aquellos que alcanzan el valor EC_{50} en más de 120 minutos se consideran de acción retardada.

La eficacia antirradicalaria (EA) (descrita en C. Sanchez-Moreno, J.A. Larrauri y F. Saura-Calixto en J. Sci. Food Agric. 1998, 76(2), 270-276.) resulta de las magnitudes arriba mencionadas de acuerdo con la siguiente relación:

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

Una EA ($\times 10^3$) baja se encuentra en el intervalo de hasta aproximadamente 10, se habla de una EA media en el intervalo de 10 hasta 20 y una EA elevada según la invención se encuentra en valores por encima de 20.

Así, puede ser especialmente ventajoso combinar antioxidantes de efecto rápido con aquellos con un efecto más lento o retardado. Así, las proporciones en peso típicas de los antioxidantes de efecto rápido respecto a los antioxidantes de efecto retardado se encuentran en el intervalo de 10:1 hasta 1:10, preferentemente en el intervalo de 10:1 hasta 1:1 y para preparaciones de protección de la piel muy preferentemente en el intervalo de 5:1 hasta 2:1. En otras preparaciones igualmente preferidas puede ser ventajoso en el sentido de una optimización de la eficacia introducir más antioxidantes de efecto retardado que antioxidantes de efecto rápido. Entonces, las composiciones típicas muestran unas relaciones en peso de los antioxidantes de efecto rápido respecto a los antioxidantes de efecto retardado en el intervalo de 1:1 hasta 1:10, preferentemente en el intervalo de 1:2 hasta 1:8.

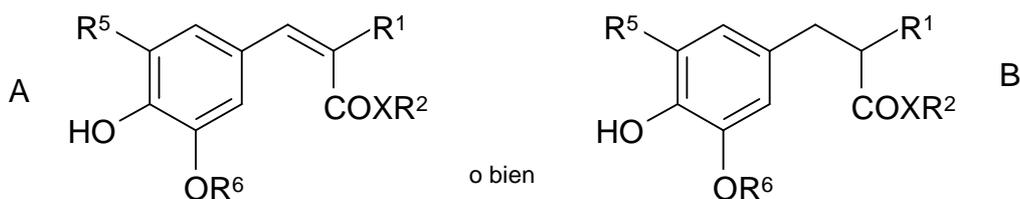
El efecto protector frente al estrés oxidativo o frente al efecto de los radicales también puede mejorarse más cuando las preparaciones contienen uno o varios antioxidantes adicionales, para el especialista en la materia no supone ninguna dificultad escoger antioxidantes de efecto retardado o rápido adecuados.

En una forma de realización preferida de la presente invención la preparación se trata de una preparación para proteger las células corporales contra el estrés oxidativo, en particular para reducir el envejecimiento cutáneo, que se caracteriza porque además de contener uno o varios compuestos de acuerdo con las fórmulas la hasta Id también contiene uno o varios antioxidantes diferentes.

Existen muchas sustancias probadas y conocidas a partir de la bibliografía especializada que pueden utilizarse como antioxidantes, p.ej. aminoácidos (p.ej. glicina, histidina, tirosina, triptófano) y sus derivados, imidazoles (p.ej. ácido urocánico) y sus derivados, péptidos como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y sus derivados (p.ej. anserina), carotenoides, carotenos (p.ej. α -caroteno, β -caroteno, licopina) y sus derivados, ácido clorogénico y sus derivados, ácido lipóico y sus derivados (p.ej. ácido dihidrolipóico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (p.ej. tiorredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y sus ésteres glicosílicos, N-acetilílicos, metílicos, etílicos, propílicos, amílicos, butílicos y laurílicos, palmitoílicos, oleílicos, γ -linoleílicos, colesterílicos y glicerílicos) así como sus sales, dilauriltiodipropionato, diesteariltiodipropionato, ácido tiodipropiónico y sus derivados (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) así como compuestos de sulfoximina (p.ej. butioninsulfoximina, homocisteinsulfoximina, butioninsulfona, penta-, hexa-, heptationinsulfoximina) en dosis tolerables muy bajas (p.ej. de pmol hasta $\mu\text{mol/kg}$), además de (metal-)quelantes (p.ej. ácidos α -hidroxigrasos, ácido palmítico, ácido fitínico, lactoferrina), α -hidroxiácidos (p.ej. ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácido biliar, extracto biliar, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados, vitamina C y derivados (p.ej. ascorbilpalmitato, ascorbilfosfato de magnesio, ascorbilacetato), tocoferoles y derivados (p.ej. acetato de vitamina E), vitamina A y derivados (p.ej. palmitato de vitamina A) así como el benzoato de coniferilo de benjuí, ácido rutínico y sus derivados, α -glicosilrutina, ácido ferúlico, furfúridenglucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido nordohidroguajárico, trihidroxibutirofenona, quercitina, ácido úrico y sus derivados, manosa y sus derivados, zinc y sus derivados (p.ej. ZnO, ZnSO₄), selenio y sus derivados (p.ej. selenmetionina), estilbeno y sus derivados (p.ej. óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno).

También se describen antioxidantes adecuados en los documentos WO 2006/111233 y WO 2006/111234.

También son antioxidantes apropiados los compuestos de fórmula general A o B



en los que

R¹ se puede elegir del grupo $-C(O)CH_3$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NH_2$ y $-C(O)N(R^4)_2$,

X significa O o NH,

5 R² representa un alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 30 átomos de C,

R³ representa un alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de C,

R⁴ independientemente entre sí representa en cada caso H o un alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de C,

10 R⁵ representa un alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de C o un alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de C y

R⁶ representa un alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de C, preferentemente derivados del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-malónico y/o ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencil)-malónico, prefiriéndose en especial el 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-malonato de bis-(2-etilhexilo) (p.ej. Oxynex[®] ST Liquid) y/o el 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencil)-malonato de bis-(2-etilhexilo) (p.ej. RonaCare[®] AP).

15 Asimismo las mezclas de antioxidantes son adecuadas para su uso en preparaciones cosméticas según la invención. Las mezclas conocidas y comerciales son, por ejemplo, mezclas que contienen como componentes activos lecitina, L-(+)-ascorbilpalmitato y ácido cítrico (p.ej. Oxynex[®] AP), tocoferoles naturales, L-(+)-ascorbilpalmitato, ácido L-(+)-ascórbico y ácido cítrico (p.ej. Oxynex[®] K LIQUID), extractos de tocoferol de origen natural, L-(+)-ascorbilpalmitato, ácido L-(+)-ascórbico y ácido cítrico (p.ej. Oxynex[®] L LIQUID), DL- α -tocoferol, L-(+)-ascorbilpalmitato, ácido cítrico y lecitina (p.ej. Oxynex[®] LM) o butilhidroxitolueno (BHT), L-(+)-ascorbilpalmitato y ácido cítrico (p.ej. Oxynex[®] 2004). Los antioxidantes de este tipo se suelen utilizar con compuestos según la invención en dichas formulaciones, generalmente en proporciones en el intervalo de 1000:1 hasta 1:1000, preferentemente en cantidades de 100:1 hasta 1:100.

25 Las preparaciones pueden contener vitaminas como ingredientes adicionales. Las preparaciones cosméticas según la invención contienen preferentemente vitaminas y derivados de vitaminas escogidos entre vitamina A, propionato de vitamina A, palmitato de vitamina A, acetato de vitamina A, retinol, vitamina B, clorhidrato de tiamina (vitamina B₁), riboflavina (vitamina B₂), amida del ácido nicotínico, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D, ergocalciferol (vitamina D₂), vitamina E, DL- α -tocoferol, acetato de tocoferol E, hidrogenosuccinato de tocoferol, vitamina K₁, esculina (principio activo de la vitamina P), tiamina (vitamina B₁), ácido nicotínico (niacina), piridoxina, piridoxal, piridoxamina, (vitamina B₆), ácido pantoténico, biotina, ácido fólico y cobalamina (vitamina B₁₂), en particular se prefieren palmitato de vitamina A, retinol, vitamina C y sus derivados, DL- α -tocoferol, acetato de tocoferol E, ácido nicotínico, ácido pantoténico y biotina. Así, las vitaminas se utilizan con compuestos según la invención generalmente en proporciones en el intervalo de 1000:1 hasta 1:1000, preferentemente en cantidades de 100:1 hasta 1:100.

35 Además, se ha demostrado que antioxidantes como por ejemplo la beta-carotina y el tocoferol pueden acelerar la conversión de los compuestos según la invención de las fórmulas la hasta Id a compuestos que filtran los UV. Por lo tanto, otro objeto de la presente solicitud es el uso de antioxidantes para activar los compuestos según la invención.

40 Los compuestos que pueden utilizarse preferentemente según la invención presentan, tras la radiación, una absorción UV en el intervalo de UV-A o UV-B. Así, entre los compuestos que pueden utilizarse según la invención se encuentran precursores de filtros UV de espectro amplio que pueden utilizarse solos o en combinación con otros filtros UV. Otros compuestos preferidos igualmente según la invención son precursores de filtros UV con un máximo

de absorción en la zona límite entre la radiación UV-B y UV-A. Por lo tanto, estos pueden complementar de forma ventajosa en calidad de filtros UV-A-II el espectro de absorción de los filtros UV-B o UV-A comerciales.

Además, los compuestos preferidos tienen ventajas en la incorporación en las preparaciones:

5 - los grupos alcoxi de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada, en particular funciones alcoxi de cadena larga, como los grupos etilhexiloxi, aumentan la solubilidad en aceite de los compuestos.

- en parte tales compuestos se encuentran en forma de componentes aceitosos y pueden incorporarse fácilmente en la preparación o pueden actuar de disolventes para otros componentes de la formulación.

10 En formas de realización igualmente preferidas, no obstante, las preparaciones también pueden contener compuestos de las fórmulas la hasta Id insolubles o con una solubilidad deficiente en la matriz de la preparación. En este caso, los compuestos se encuentran preferentemente en forma de partículas finas en la preparación cosmética.

Las preparaciones especialmente preferidas también pueden servir de protector solar y entonces, además de los compuestos según la invención, también contienen filtros UV.

15 Cuando se utilizan los derivados de dibenzoilmetano preferidos en particular como filtros UV-A, así como utilizados como filtros UVB, o los derivados de ácido cinámico utilizados en particular como filtros UVB en combinación con los compuestos según la invención se produce una ventaja adicional: Los derivados de dibenzoilmetano y los derivados de ácido cinámico sensibles a los UV se vuelven más estables con la presencia de los compuestos según la invención. Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de las fórmulas la hasta Id para la estabilización de derivados de dibenzoilmetano y/o derivados de ácido cinámico en preparaciones.

20 En principio, todos los filtros UV entran en consideración para una combinación con los compuestos de fórmula I o de la hasta Id. En especial, se prefieren los filtros UV cuya inocuidad fisiológica ya haya sido probada. Tanto para filtros UVA como UVB existen muchas sustancias probadas y conocidas en la bibliografía especializada, p.ej.

25 derivados de bencilidenalcanfor como 3-(4'-metilbenciliden)-dl-alcanfor (p.ej. Eusolex® 6300), 3-bencilidenalcanfor (p.ej. Mexoryl® SD), polímeros de N-[(2 y 4)-(2-oxoborn-3-iliden)metil]bencil)-acrilamida (p.ej. Mexoryl® SW), metilsulfato de N,N,N-trimetil-4-(2-oxoborn-3-ilidenmetil)anilinio (p.ej. Mexoryl® SK) o ácido (2-oxoborn-3-iliden)toluen-4-sulfónico (p.ej. Mexoryl® SL),

benzoil- o dibenzoilmetanos como 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propan-1,3-diona (p.ej. Eusolex® 9020) o 4-isopropildibenzoilmetano (p.ej. Eusolex® 8020),

30 benzofenonas como 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (p.ej. Eusolex® 4360) o ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenon-5-sulfónico y su sal sódica (p.ej. Uvinul® MS-40),

metoxicinamatos como metoxicinamato de octilo (p.ej. Eusolex® 2292), 4-metoxicinamato de isopentilo, p.ej. como mezcla de los isómeros (p.ej. Neo Heliopan® E 1000),

derivados de salicilato como 2-etilhexilsalicilato (p.ej. Eusolex® OS), 4-iso-propilbencilsalicilato (p.ej. Megasol®) o 3,3,5-trimetilciclohexilsalicilato (p.ej. Eusolex® HMS),

35 ácido 4-aminobenzoico y derivados como ácido 4-aminobenzoico, 4-(dimetilamino)benzoato de 2-etilhexilo (p.ej. Eusolex® 6007), 4-aminobenzoato de etilo etoxilado (p.ej. Uvinul® P25),

ácidos fenilbencimidazolsulfónicos, como ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico así como sus sales potásicas, sódicas y trietanolamónicas (p.ej. Eusolex® 232), ácido 2,2-(1,4-fenilen)-bisbencimidazol-4,6-disulfónico o sus sales (p.ej. Neoheliopan® AP) o ácido 2,2-(1,4-fenilen)-bisbencimidazol-6-sulfónico;

40 y otras sustancias como

- 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo (p.ej. Eusolex® OCR),

- ácido 3,3'-(1,4-fenilendimetilen)-bis-(7,7-dimetil-2-oxobiciclo-[2.2.1]hept-1-ilmetanosulfónico así como sus sales (p.ej. Mexoryl® SX) y

- 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etilhexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina (p.ej. Uvinul® T 150)
- 2-(4-dietilamino-2-hidroxi-benzoil)-benzoato de hexilo (p.ej. Uvinul®UVA Plus, empresa BASF).

Los compuestos que se exponen en la lista sólo se deben considerar como ejemplos. Evidentemente también se pueden utilizar otros filtros UV.

- 5 Normalmente estos filtros UV orgánicos se introducen en las formulaciones cosméticas en cantidades de 0,5 hasta 10 por ciento en peso, preferentemente de 1-8 % en peso.

Otros filtros UV orgánicos adecuados son, por ejemplo,

- 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(2-metil-3-(1,3,3,3-tetrametil-1-(trimetilsililoxi)disiloxanil)propil)fenol (p.ej. Silatrizole®),
- 10 - 4,4'-[(6-[4-((1,1-dimetiletil)aminocarbonil)fenilamino]-1,3,5-triazin-2,4-diil)diimino]bis(benzoato de 2-etilhexilo) (p.ej. Uvasorb® HEB),
- α -(trimetilsilil)- ω -[trimetilsilil]oxi]poli[oxi(dimetil) [y aprox. 6 % metil[2-[p-[2,2-bis(etoxicarbonil)vinil]fenoxi]-1-metilenetil] y aprox. 1,5 % metil[3-[p-[2,2-bis(etoxicarbonil)vinil]fenoxi]-propenil] y de 0,1 hasta 0,4 % (metilhidrogen]sililil)] (n \approx 60) (N.º CAS: 207 574-74-1)
- 15 - 2,2'-metilen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)fenol) (N.º CAS: 103 597-45-1)
- ácido 2,2'-(1,4-fenilen)bis-(1H-bencimidazol-4,6-disulfónico, sal monosódica) (N.º CAS: 180 898-37-7) y
 - 2,4-bis-[[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxil]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (N.º CAS: 103 597-45-, 187 393-00-6).
 - 4,4'-[(6-[4-((1,1-dimetiletil)aminocarbonil)fenilamino]-1,3,5-triazin-2,4-diil)diimino]bis(benzoato de 2-etilhexilo) (p.ej. Uvasorb® HEB),
- 20 Otros filtros UV adecuados, según la solicitud de patente alemana anterior DE-A-10232595, son también las metoxiflavonas.
- Normalmente los filtros UV orgánicos se introducen en las formulaciones cosméticas en cantidades de 0,5 hasta 20 por ciento en peso, preferentemente de 1-15 % en peso.
- Como filtros UV inorgánicos se puede pensar en los del grupo de dióxidos de titanio, como p.ej. dióxido de titanio recubierto (p.ej. Eusolex® T-2000, Eusolex®T-AQUA; Eusolex® T-AVO), óxidos de zinc (p.ej. Sachtotec®), óxidos de hierro o también óxidos de cerio. Normalmente estos filtros UV inorgánicos se introducen en las formulaciones cosméticas en cantidades de 0,5 hasta 20 por ciento en peso, preferentemente de 2-10 % en peso.
- Los compuestos preferidos con características de filtración de UV son 3-(4'-metilbenciliden)-dl-alcanfor, 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)-propan-1,3-diona, 4-isopropildibenzoilmetano, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, metoxicinamato de octilo, 3,3,5-trimetil-ciclohexilsalicilato, 4-(dimetilamino)benzoato de 2-etil-hexilo, 2-ciano-3,3-difenil-acrilato de 2-etilhexilo, ácido 2-fenil-benzimidazol-5-sulfónico así como sus sales potásicas, sódicas y trietanolamónicas.
- 30 Mediante la combinación de uno o varios compuestos de las fórmulas la hasta Id con otros filtros UV se puede optimizar el efecto protector contra los efectos perjudiciales de la radiación UV.
- 35 Las composiciones optimizadas pueden contener, por ejemplo, la combinación de los filtros UV orgánicos 4'-metoxi-6-hidroxi-flavona con 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propan-1,3-diona y 3-(4'-metilbenciliden)-dl-alcanfor. Con esta combinación se produce una protección de amplio espectro que todavía se puede complementar con la adición de filtros UV inorgánicos, como micropartículas de dióxido de titanio.
- 40 Todos los filtros UV mencionados y los compuestos de las fórmulas la hasta Id también pueden utilizarse en forma encapsulada. En particular es ventajoso utilizar los filtros UV orgánicos en forma encapsulada. Detalladamente se obtienen las siguientes ventajas:

- La hidrofilia de la pared de la cápsula se puede regular independientemente de la solubilidad del filtro UV o del compuesto de fórmula I. Así, por ejemplo, también se pueden introducir filtros UV hidrófobos o compuestos según la invención en preparaciones puramente acuosas. Además, se contrarresta la sensación aceitosa al ponerse la preparación que contiene el filtro UV hidrófobo, a menudo considerada desagradable.

5 - Determinados filtros UV, en particular los derivados de dibenzoilmetano, muestran una fotoestabilidad muy reducida en las preparaciones cosméticas. Mediante el encapsulamiento de estos filtros o de compuestos que afectan a la fotoestabilidad de estos filtros, como por ejemplo los derivados del ácido cinámico, se puede aumentar la fotoestabilidad de toda la preparación.

10 - En la bibliografía se sigue discutiendo la penetración dérmica de los filtros UV orgánicos y el potencial de irritación relacionado con esta en la aplicación directa sobre la piel humana. Mediante el encapsulamiento aquí propuesto de las sustancias correspondientes, se contrarresta este efecto.

15 - En general, mediante el encapsulamiento de filtros UV individuales o compuestos según la invención u otros componentes, se pueden evitar los problemas que surgen en las preparaciones por la interacción recíproca de componentes individuales de la preparación, como procesos de cristalización, precipitaciones y formación de aglomerados, puesto que se previene esta interacción.

20 Por eso, se prefiere que uno o varios de los filtros UV mencionados anteriormente o los compuestos de las fórmulas la hasta Id se encuentren encapsulados. Además, es ventajoso que las cápsulas sean tan pequeñas que no se puedan observar a simple vista. Para lograr los efectos antes mencionados, también es necesario que las cápsulas sean suficientemente estables y que el principio activo encapsulado (filtro UV) no salga al exterior o lo haga en poca cantidad.

25 Las cápsulas adecuadas pueden presentar paredes de polímeros inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, en el documento US 6,242,099 B1 se describe la preparación de cápsulas adecuadas con paredes de quitina, derivados de quitina o poliaminas polihidroxiladas. En particular, según la invención se prefiere utilizar cápsulas que presenten paredes que se puedan obtener mediante un proceso sol-gel, como se describe en los documentos WO 00/09652, WO 00/72806 y WO 00/71084. Por otra parte, aquí se prefieren cápsulas cuyas paredes se preparen a partir de gel de sílice (sílice, óxido-hidróxido de silicio no definido). La preparación de las cápsulas correspondientes es conocida por el especialista, por ejemplo, a partir de las solicitudes de patente mencionadas, cuyo contenido también pertenece explícitamente al objeto de la presente solicitud.

30 Así, las cápsulas se introducen en las preparaciones según la invención preferentemente en cantidades tales que garanticen que el filtro UV encapsulado se encuentre en la preparación en las cantidades anteriormente mencionadas.

Las preparaciones según la invención contienen al menos un compuesto de las fórmulas la hasta Id y pueden contener, además, otros principios activos tradicionales que embellecen o cuidan la piel. Estos pueden ser, en principio, todos los principios activos conocidos por el especialista.

35 Los principios activos que se prefieren especialmente son los ácidos pirimidincarboxílicos y/o ariloximas.

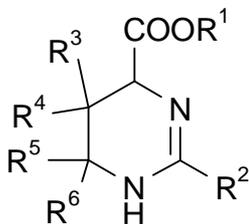
40 Los ácidos pirimidincarboxílicos se encuentran en microorganismos halófilos y participan en la regulación osmótica de estos organismos (E. A. Galinski y col., Eur. J. Biochem., 149 (1985) páginas 135-139). Además, entre los ácidos pirimidincarboxílicos se deben mencionar en especial la ectoína (ácido (S)-1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-4-pirimidincarboxílico) y la hidroxiectoína (ácido (S,S)-1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-metil-4-pirimidincarboxílico) y sus derivados. Estos compuestos estabilizan enzimas y otras biomoléculas en soluciones acuosas y disolventes orgánicos. Además, estabilizan en particular enzimas en condiciones desnaturalizantes, como sales, valores de pH extremos, tensioactivos, urea, cloruro de guanidinio y otros compuestos.

45 La ectoína y los derivados de ectoína, como la hidroxiectoína, pueden utilizarse de forma ventajosa en medicamentos. En particular puede utilizarse la hidroxiectoína para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades dérmicas. Otras áreas de aplicación de la hidroxiectoína y otros derivados de ectoína son normalmente áreas en las que se utiliza p.ej. trealosa como aditivo. Así, los derivados de ectoína, como la hidroxiectoína, pueden utilizarse como protectores en células secas de bacterias y levaduras. También los productos farmacéuticos, como péptidos y proteínas no glicolizados farmacéuticamente eficaces, p.ej. t-PA, pueden protegerse con ectoína o sus derivados.

50 Entre las aplicaciones cosméticas, debe nombrarse en particular el uso de la ectoína y los derivados de ectoína para el cuidado de la piel envejecida, seca o irritada. Así, en particular en la solicitud de patente europea EP-A-0 671 161, se describe que la ectoína y la hidroxiectoína se utilizan en preparaciones cosméticas como polvos,

jabones, productos de limpieza con tensioactivos, lápices de labios, coloretes, maquillajes, cremas emolientes y preparados protectores del sol.

Incluso se utiliza preferentemente un ácido pirimidincarboxílico de acuerdo con la fórmula que se presenta a continuación,

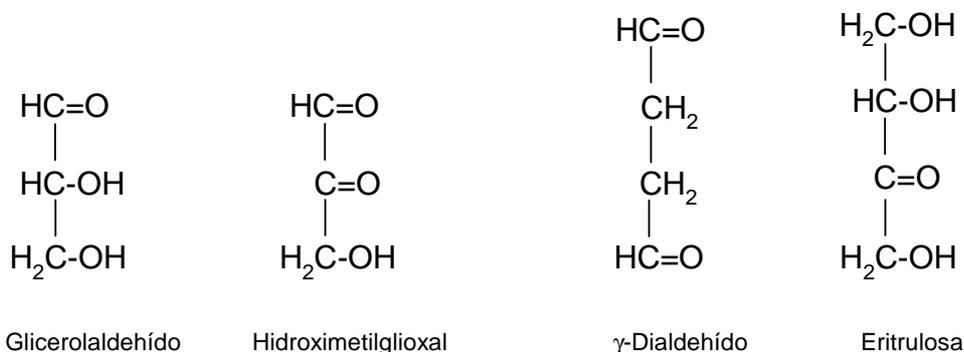


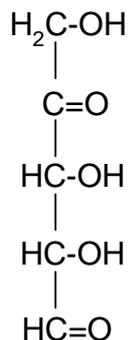
- 5 donde R¹ es un resto H o alquilo C1-8, R² un resto H o alquilo C1-4 y R³, R⁴, R⁵ así como R⁶ son, independientemente entre sí, un resto del grupo H, OH, NH₂ y alquilo C1-4. Preferentemente se utilizan ácidos pirimidincarboxílicos en los que R² es un grupo metilo o etilo y R¹ o R⁵ y R⁶ son H. En particular es preferible utilizar los ácidos pirimidincarboxílicos ectoína (ácido (S)-1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-4-pirimidincarboxílico) e hidroxiectoína (ácido (S, S)-1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-metil-4-pirimidincarboxílico). Así, las preparaciones según la invención
10 contienen ácidos pirimidincarboxílicos de este tipo, preferentemente en cantidades de hasta 15 % en peso. Preferentemente los ácidos pirimidincarboxílicos se utilizan en proporciones de 100:1 hasta 1:100 respecto a los compuestos según la invención, prefiriéndose en particular proporciones en el intervalo de 1:10 hasta 10:1.

- Entre las ariloximas preferentemente se utiliza la 2-hidroxi-5-metillaurofenonoxima, que también se conoce como HMLO, LPO o F5. Su idoneidad para el uso en cosméticos se conoce, por ejemplo, a partir de la publicación para información de solicitud de patente alemana DE-A-41 16 123. Las preparaciones que contienen 2-hidroxi-5-metillaurofenonoxima son adecuadas, por lo tanto, para el tratamiento de enfermedades dérmicas que van acompañadas de inflamaciones. Es conocido que las preparaciones de este tipo pueden utilizarse, por ejemplo, para el tratamiento de la psoriasis, diferentes formas de eccema, dermatitis irritante y tóxica, dermatitis por UV, así como otras enfermedades alérgicas y/o inflamatorias de la piel y los apéndices dérmicos. Las preparaciones según
20 la invención que, además del compuesto de fórmula I, contienen adicionalmente una ariloxima, preferentemente 2-hidroxi-5-metillaurofenonoxima, muestran una capacidad antiinflamatoria sorprendente. Así, las preparaciones contienen preferentemente de 0,01 hasta 10 % en peso de ariloxima, prefiriéndose en particular que la preparación contenga de 0,05 hasta 5 % en peso de ariloxima.

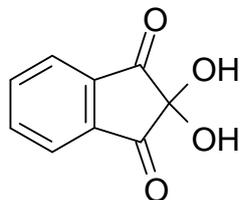
- 25 En otra forma de realización de la presente invención también preferida, la preparación contiene como mínimo un autobronceador.

Como autobronceadores ventajosos pueden utilizarse entre otros triosas y tetrosas, como por ejemplo los siguientes compuestos:





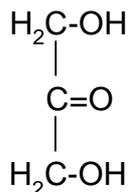
6-aldo-D-Fructosa



Ninhidrina

- 5 Además, se debe mencionar la 5-hidroxi-1,4-naftoquinona (juglón), que se extrae de la cáscara de nueces frescas, así como la 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (lawsona) que proviene de las hojas de henna. También pueden utilizarse el flavonoide diosmetina y sus glucósidos o sulfatos. Así, estos compuestos pueden utilizarse en forma de sustancias puras o de extractos vegetales. La diosmetina puede utilizarse preferentemente, por ejemplo, en forma de un extracto de crisantemo.

En particular, se prefiere completamente la 1,3-dihidroxiacetona (DHA), un azúcar trivalente que se encuentra en el cuerpo humano, y sus derivados.



10

1,3-dihidroxiacetona (DHA)

Así, los autobronceadores mencionados pueden utilizarse solos o en forma de mezcla. Así, se prefiere especialmente que la DHA se utilice mezclada con un autobronceador adicional de los mencionados anteriormente.

- 15 Se ha demostrado que la combinación de autobronceadores con los compuestos según la invención produce un bronceado más rápido en comparación con el uso del autobronceador solo. El uso correspondiente de los compuestos según la invención para la aceleración del efecto bronceador de los autobronceadores es, por tanto, otro objeto de la presente invención.

Todos los compuestos o componentes que se pueden utilizar en las preparaciones o son conocidos y se pueden comprar o bien se pueden sintetizar según procedimientos conocidos.

- 20 El compuesto o los varios compuestos de las fórmulas la hasta Id pueden incorporarse de forma convencional en las preparaciones cosméticas o dermatológicas, así como farmacéuticas o en los productos alimentarios. Son adecuadas las preparaciones para uso externo, por ejemplo como crema, loción, gel o disolución que se puede pulverizar sobre la piel. Para un uso interno son adecuadas formas de administración como cápsulas, grageas, polvos, disoluciones de comprimidos o disoluciones.

- 25 Como modo de aplicación de las preparaciones se mencionan p.ej.: disoluciones, suspensiones, emulsiones, emulsiones PIT, pastas, pomadas, geles, cremas, lociones, polvos, jabones, preparados de limpieza con tensioactivos, aceites, aerosoles y sprays. Otros modos de aplicación son p.ej. barras, champús y geles de ducha. En la preparación se puede añadir cualquier vehículo, coadyuvante y, dado el caso, otros principios activos convencionales.

- 30 Los aditivos preferidos provienen del grupo de conservantes, antioxidantes, estabilizadores, solubilizantes, vitaminas, colorantes y desodorantes.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener vehículos convencionales, p.ej. grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, silicona, bentonita, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de estas sustancias.

5 Los polvos y sprays pueden contener los vehículos convencionales, p.ej. lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Además, los sprays pueden contener los propulsores convencionales, p.ej. clorofluorocarbonos, propano/butano o éter dimetílico.

10 Las disoluciones y emulsiones pueden contener los vehículos convencionales, como disolventes, solubilizantes y emulsionantes, p.ej. agua, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilglicol, aceites, en particular aceite de semillas de algodón, de cacahuete, de semillas de maíz, de oliva, de ricino y de sésamo, ésteres de ácidos grasos de glicerina, polietilenglicoles y ésteres de los ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas sustancias.

15 Las suspensiones pueden contener los vehículos convencionales como diluyentes, p.ej. agua, etanol o propilenglicol, agentes de suspensión, p.ej. alcoholes isoestearílicos etoxilados, éster de polioxietilensorbitol y éster de polioxietilensorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragantano o mezclas de estas sustancias.

Los jabones pueden contener los vehículos convencionales como sales alcalinas de ácidos grasos, sales de hemiésteres de ácidos grasos, hidrolizados de ácidos grasos y proteínas, isotionatos, lanolina, alcohol graso, aceites vegetales, extractos vegetales, glicerina, azúcar o mezclas de estas sustancias.

20 Los productos de limpieza con tensioactivos pueden contener los vehículos convencionales como sales de sulfatos de alcoholes grasos, etersulfatos de alcoholes grasos, hemiésteres del ácido sulfosuccínico, hidrolizados de ácidos grasos y proteínas, isotionatos, derivados de imidazolío, metilauratos, sarcosinatos, etersulfatos de amidas grasas, alquilamidobetainas, alcoholes grasos, glicéridos de ácidos grasos, dietanolamidas de ácidos grasos, aceites vegetales y sintéticos, derivados de lanolina, ésteres de glicerina y ácidos grasos etoxilados o mezclas de estas sustancias.

25 Los aceites faciales y corporales pueden contener los vehículos convencionales, como aceites sintéticos, como ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, aceites de silicona, aceites naturales como aceites vegetales y extractos vegetales oleosos, aceites de parafina, aceites de lanolina o mezclas de estas sustancias.

30 Otros modos de aplicación cosmética típicos son también los lápices de labios, lápices de protección labial, mascarillas, lápices de ojos, sombras de ojos, colorete, maquillaje en polvo, emulsión y cera, así como preparados de protección solar, para antes y después del sol.

En particular, las emulsiones pertenecen a las formas de preparación preferidas.

Las emulsiones son ventajosas y contienen p.ej. las grasas, aceites y ceras mencionados y otros cuerpos grasos, así como agua y un emulsionante como el que se utiliza preferentemente para una preparación de este tipo.

La fase lipídica puede escogerse de forma ventajosa del siguiente grupo de sustancias:

35 - aceites minerales, ceras minerales

- aceites, como triglicéridos del ácido cáprico o del ácido caprílico, otros aceites naturales como p.ej. el aceite de ricino;

40 - grasas, ceras y otros cuerpos grasos naturales y sintéticos, preferentemente ésteres de ácidos grasos con alcoholes con pocos C, p.ej. con isopropanol, propilenglicol o glicerina, o ésteres de alcoholes grasos con ácidos alcanóicos con pocos C o con ácidos grasos;

- aceites de silicona como dimetilpolisiloxanos, dietilpolisiloxanos, difenilpolisiloxanos, así como mezclas de estos.

45 La fase oleosa de emulsiones, oleogeles o hidrodispersiones o lipodispersiones, en el sentido de la presente invención, se escoge de forma ventajosa del grupo de ésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados con una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C y alcoholes saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados con una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C, del grupo de ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos y alcoholes saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados con una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C. Entonces, tales aceites de éster pueden escogerse de forma ventajosa del grupo de

isopropilmiristato, isopropilpalmitato, isopropilestearato, isopropiloleato, n-butilestearato, n-hexillaurato, n-deciloleato, isooctilestearato, isononilestearato, isononilisononanoato, 2-etilhexilpalmitato, 2-etilhexillaurato, 2-hexildecilestearato, 2-octildodecilpalmitato, oleiloleato, oleilerucato, eruciloleato, erucilerucato, así como mezclas sintéticas, parcialmente sintéticas o naturales de tales ésteres, p.ej. aceite de jojoba.

- 5 Además, la fase oleosa puede escogerse de forma ventajosa del grupo de hidrocarburos y ceras lineales o ramificados, aceites de silicona, éteres dialquílicos, del grupo de alcoholes saturados o insaturados, lineales o ramificados, así como de triglicéridos de ácidos grasos, sobre todo el éster triglicérico de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados con una longitud de cadena de 8 a 24, en particular de 12-18 átomos de C. Los triglicéridos de ácidos grasos pueden escogerse de forma ventajosa, por ejemplo, del grupo de aceites sintéticos, parcialmente sintéticos y naturales, p.ej. aceite de oliva, de girasol, de soja, de cacahuete, de colza, de almendra, de palma, de coco, de grano de palma y otros parecidos.

También es ventajoso en el sentido de la presente invención utilizar cualquier mezcla de tales componentes de aceites y ceras. Dado el caso, también puede ser ventajoso incorporar ceras, por ejemplo, cetilpalmitato, como único componente lipídico de la fase oleosa.

- 15 De forma ventajosa la fase oleosa se escoge del grupo de 2-etilhexilisoestearato, octildodecanol, isotridecilisononanoato, isoicosano, 2-etilhexilcocoato, alquilbenzoato C₁₂₋₁₅, triglicérido del ácido caprílico-cáprico, éter dicaprílico.

En especial se prefieren mezclas de alquilbenzoato C₁₂₋₁₅ y 2-etilhexilisoestearato, mezclas de alquilbenzoato C₁₂₋₁₅ e isotridecilisononanoato así como mezclas de alquilbenzoato C₁₂₋₁₅, 2-etilhexilisoestearato e isotridecilisononanoato.

En el sentido de la presente invención es ventajoso utilizar hidrocarburos como aceite de parafina, escualano y escualeno.

De forma ventajosa, la fase oleosa también puede presentar un contenido de aceites de silicona cíclicos o lineales o estar compuesta totalmente por tales aceites, prefiriéndose utilizar en particular, aparte del aceite o aceites de silicona, un contenido adicional de otros componentes de fase oleosa.

De forma ventajosa se utiliza la ciclometicona (octametilciclotetrasiloxano) como aceite de silicona útil según la invención. Pero también se pueden utilizar de forma ventajosa en el sentido de la presente invención otros aceites de silicona, por ejemplo hexametilciclotrisiloxano, polidimetilsiloxano, poli(metilfenilsiloxano).

Además, son ventajosas en particular otras mezclas de ciclometicona e isotridecilisononanoato, de ciclometicona y 2-etilhexilisoestearato.

Las fases acuosas de las preparaciones contienen de forma ventajosa, dado el caso, alcoholes, dioles o polioles con pocos C, así como sus éteres, preferentemente etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, etilenglicol, etilenglicolmonoetil o monobutiléter, propilenglicolmonometil, monoetil o monobutiléter, dietilenglicolmonometil o monoetiléter y productos análogos, también alcoholes con pocos C p.ej. etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina, así como en particular uno o varios espesantes, que pueden escogerse de forma ventajosa del grupo de dióxido de silicio, silicatos de aluminio, polisacáridos o sus derivados, p.ej. ácido hialurónico, goma de xantano, hidroxipropilmetilcelulosa, de forma particularmente ventajosa del grupo de poliácridatos, preferentemente un poliácridato del grupo de los llamados carbopoles, por ejemplo carbopoles de los tipos 980, 981, 1382, 2984, 5984, solos o combinados.

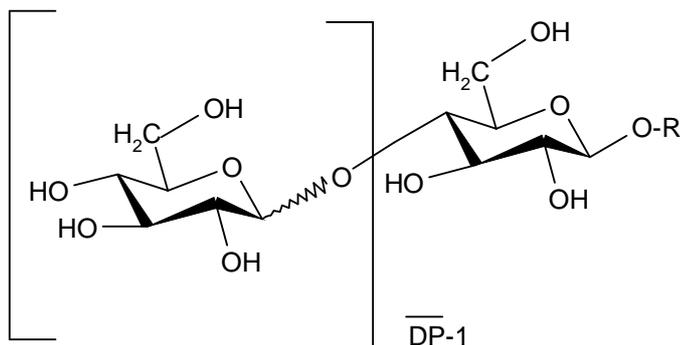
En particular se utiliza una mezcla de los disolventes anteriormente mencionados. En el caso de disolventes alcohólicos, el agua puede ser otro componente.

Las emulsiones son ventajosas y contienen p.ej. las grasas, aceites y ceras mencionados y otros cuerpos grasos, así como agua y un emulsionante como el que se utiliza preferentemente para una preparación de este tipo.

En una forma de realización preferida, las preparaciones contienen tensioactivos hidrófilos.

45 Los tensioactivos hidrófilos se escogen preferentemente del grupo de alquilglucósidos, acilactilatos, betaínas, así como cocoanfoacetatos.

Por su parte, los alquilglucósidos se escogen de forma ventajosa del grupo de alquilglucósidos, los cuales se representan mediante la fórmula estructural



donde R representa un resto alquílico lineal o ramificado de 4 hasta 24 átomos de carbono y donde \overline{DP} significa un grado medio de glucosilación de hasta 2.

5 El valor \overline{DP} representa el grado de glucosilación de los alquilglucósidos utilizados según la invención y se define como

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

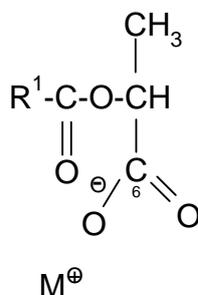
10 Donde $p_1, p_2, p_3 \dots$ o p_i representan la proporción de productos glucosilados una vez, dos veces, tres veces... i veces en porcentaje en peso. De forma ventajosa según la invención se escogen productos con grados de glucosilación de 1-2, particularmente ventajoso de 1,1 a 1,5, totalmente ventajoso de 1,2-1,4, en particular de 1,3.

El valor DP tiene en cuenta las condiciones que por regla general presentan las mezclas de mono y oligoglucósidos preparadas con determinados alquilglucósidos. Según la invención, es ventajoso un contenido relativamente elevado de monoglucósidos, típicamente del orden de magnitud del 40-70 % en peso.

15 Los alquilglucósidos utilizados de forma particularmente ventajosa se escogen entre el grupo de octilglucopiranosido, nonilglucopiranosido, decilglucopiranosido, undecilglucopiranosido, dodecilglucopiranosido, tetradecilglucopiranosido y hexadecilglucopiranosido.

20 Es igualmente ventajoso utilizar materias primas y coadyuvantes naturales o sintéticos o mezclas que destacan por un contenido eficaz de principios activos utilizados según la invención, por ejemplo Plantaren[®] 1200 (Henkel KGaA), Oramix[®] NS 10 (Seppic).

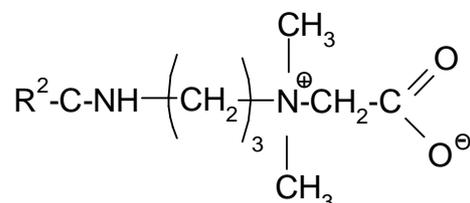
Por su parte, los acilactilatos se escogen de forma ventajosa del grupo de sustancias que se representan mediante la fórmula estructural



25 donde R^1 representa un resto alquilo lineal o ramificado de 1 a 30 átomos de carbono y M^+ se escoge del grupo de iones alcalinos, así como del grupo de iones amonio sustituidos con uno o varios restos alquilo y/o con uno o varios restos hidroxialquilo o representa el semiequivalente de un ion alcalinotérreo.

Es ventajoso, por ejemplo, el isoestearilactilato de sodio, por ejemplo el producto Pathionic® ISL de la empresa American Ingredients Company.

Las betainas se escogen de forma ventajosa del grupo de sustancias que se representan mediante la fórmula estructural



5

donde R² representa un resto alquilo lineal o ramificado de 1 a 30 átomos de carbono.

De forma especialmente ventajosa R² representa un resto alquílico lineal o ramificado de 6 a 12 átomos de carbono.

Es ventajosa, por ejemplo la capramidopropilbetaina, por ejemplo el producto Tego® Betain 810 de la empresa Th. Goldschmidt AG.

10 Como cocoanfoacetato ventajoso se escoge, por ejemplo, el cocoanfoacetato sódico comercializado bajo la denominación Miranol® Ultra C32 de la empresa Miranol Chemical Corp.

De forma ventajosa las preparaciones se caracterizan porque el/los tensioactivo(s) hidrófilo(s) se encuentra(n) en concentraciones de 0,01-20 % en peso, preferentemente de 0,05-10 % en peso, en especial de 0,1-5 % en peso, respecto al peso total de la composición.

15 Para el uso, las preparaciones cosméticas y dermatológicas se aplican en cantidad suficiente sobre la piel y/o el pelo, de la forma convencional para los cosméticos.

Las preparaciones cosméticas y dermatológicas que contienen al menos un compuesto de las fórmulas la hasta Id pueden presentarse en distintas formas. Así pueden representar, por ejemplo, una disolución, una preparación sin agua, una emulsión o microemulsión del tipo agua en aceite (W/O) o del tipo aceite en agua (O/W), una emulsión múltiple, por ejemplo del tipo agua en aceite en agua (W/O/W), un gel, una barra sólida, una pomada o incluso un aerosol. También es ventajoso incorporar principios activos en forma encapsulada, p.ej. en matrices de colágeno y otros materiales de encapsulación convencionales, p.ej. como encapsulaciones de celulosa, encapsulado en gelatina, matrices de cera o liposomas. En particular han resultado favorables las matrices de cera como las que se describen en el documento DE-OS 43 08 282. Se prefieren las emulsiones. En especial se prefieren las emulsiones O/W. Las emulsiones, emulsiones W/O y O/W se obtienen de la forma habitual.

20

25

Como emulsionantes se pueden utilizar, por ejemplo, los emulsionantes W/O y O/W conocidos. Es ventajoso utilizar otros coemulsionantes convencionales en las emulsiones O/W preferidas según la invención.

De forma ventajosa según la invención se escogen como coemulsionantes, por ejemplo, emulsionantes O/W, preferentemente del grupo de sustancias con valores HLB de 11-16, se prefieren en particular las sustancias con valores HLB de 14,5-15,5, siempre y cuando los emulsionantes O/W presenten restos R y R' saturados. Si los emulsionantes O/W presentan restos R y/o R' insaturados o derivados isoalquílicos, el valor HLB preferente de tales emulsionantes puede ser también menor o mayor.

30

Es ventajoso escoger etoxilatos de alcoholes grasos del grupo de estearilalcoholes, cetilalcoholes, cetilestearilalcoholes (cetearilalcoholes) etoxilados. En particular se prefieren: polietilenglicol(13)esteariléter (Steareth-13), polietilenglicol(14)esteariléter (Steareth-14), polietilenglicol(15)esteariléter (Steareth-15), polietilenglicol(16)esteariléter (Steareth-16), polietilenglicol(17)esteariléter (Steareth-17), polietilenglicol(18)esteariléter (Steareth-18), polietilenglicol(19)esteariléter (Steareth-19), polietilenglicol(20)esteariléter (Steareth-20), polietilenglicol(12)isoesteariléter (Isosteareth-12), polietilenglicol(13)isoesteariléter (Isosteareth-13), polietilenglicol(14)isoesteariléter (Isosteareth-14), polietilenglicol(15)isoesteariléter (Isosteareth-15), polietilenglicol(16)isoesteariléter (Isosteareth-16), polietilenglicol(17)isoesteariléter (Isosteareth-17), polietilenglicol(18)isoesteariléter (Isosteareth-18), polietilenglicol(19)isoesteariléter (Isosteareth-19), polietilenglicol(20)isoesteariléter (Isosteareth-20), polietilenglicol(13)cetiléter (Ceteth-13), polietilenglicol(14)cetiléter (Ceteth-14), polietilenglicol(15)cetiléter (Ceteth-15), polietilenglicol(16)cetiléter (Ceteth-16),

35

40

5 polietilenglicol(17)cetiléter (Ceteth-17), polietilenglicol(18)cetiléter (Ceteth-18), polietilenglicol(19)cetiléter (Ceteth-19), polietilenglicol(20)cetiléter (Ceteth-20), polietilenglicol(13)isocetiléter (Isoceteth-13), polietilenglicol(14)isocetiléter (Isoceteth-14), polietilenglicol(15)isocetiléter (Isoceteth-15), polietilenglicol(16)isocetiléter (Isoceteth-16), polietilenglicol(17)isocetiléter (Isoceteth-17), polietilenglicol(18)isocetiléter (Isoceteth-18), polietilenglicol(19)isocetiléter (Isoceteth-19), polietilenglicol(20)isocetiléter (Isoceteth-20), polietilenglicol(12)oleiléter (Oleth-12), polietilenglicol(13)oleiléter (Oleth-13), polietilenglicol(14)oleiléter (Oleth-14), polietilenglicol(15)oleiléter (Oleth-15), polietilenglicol(12)lauriléter (Laureth-12), polietilenglicol(12)isolauriléter (Isolaureth-12), polietilenglicol(13)cetilesteariléter (Cetareth-13), polietilenglicol(14)cetilesteariléter (Cetareth-14), polietilenglicol(15)cetilesteariléter (Cetareth-15), 10 polietilenglicol(16)cetilesteariléter (Cetareth-16), polietilenglicol(17)cetilesteariléter (Cetareth-17), polietilenglicol(18)cetilesteariléter (Cetareth-18), polietilenglicol(19)cetilesteariléter (Cetareth-19), polietilenglicol(20)cetilesteariléter (Cetareth-20).

Además es ventajoso escoger los etoxilatos de ácidos grasos del siguiente grupo:

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

De forma ventajosa, como ácido alquiletercarboxílico o sus sales se puede utilizar el lauret-11-carboxilato sódico. De forma ventajosa, como alquiletersulfato se puede utilizar el lauret-14-sulfato sódico. De forma ventajosa, como derivado etoxilado de colesterol se puede utilizar el polietilenglicol(30)colesteriléter. También ha dado buen resultado el polietilenglicol(25)sojaesterol. De forma ventajosa, como triglicérido etoxilado se puede utilizar el glicérido polietilenglicol(60) Evening Primrose (Evening Primrose = onagra o prímula).

Además, es ventajoso escoger los ésteres de ácidos grasos de polietilenglicolglicerina del grupo de polietilenglicol(20)glicerilaurato, polietilenglicol(21)glicerilaurato, polietilenglicol(22)glicerilaurato, 30 polietilenglicol(23)glicerilaurato, polietilenglicol(6)glicerilcaprato/caprinato, polietilenglicol(20)gliceriloleato, polietilenglicol(20)glicerilisoestearato, polietilenglicol(18)gliceriloleato/cocoato.

Asimismo, es favorable escoger los ésteres de sorbitán del grupo de polietilenglicol(20)sorbitanmonolaurato, polietilenglicol(20)sorbitanmonoestearato, polietilenglicol(20)sorbitanmonoisoestearato, polietilenglicol(20)sorbitanmonopalmitato, polietilenglicol(20)sorbitanmonooleato.

35 Como emulsionantes W/O opcionales, aunque ventajosos dado el caso según la invención, se pueden utilizar:

alcoholes grasos de 8 a 30 átomos de carbono, monoglicerinésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados con una longitud de cadena de 8 a 24, en particular de 12-18 átomos de C, diglicerinésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados con una longitud de cadena de 8 a 24, en particular de 12-18 átomos de C, monoglicerinésteres de alcoholes saturados y/o 40 insaturados, lineales y/o ramificados con una longitud de cadena de 8 a 24, en particular de 12-18 átomos de C, diglicerinésteres de alcoholes saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados con una longitud de cadena de 8 a 24, en particular de 12-18 átomos de C, propilenglicolésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados con una longitud de cadena de 8 a 24, en particular de 12-18 átomos de C, así como sorbitanésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados con una 45 longitud de cadena de 8 a 24, en particular de 12-18 átomos de C.

Los emulsionantes W/O especialmente ventajosos son glicerilmonoestearato, glicerilmonoisoestearato, glicerilmonomiristato, glicerilmonooleato, diglicerilmonoestearato, diglicerilmonoisoestearato, propilenglicolmonoestearato, propilenglicolmonoisoestearato, propilenglicolmonocaprilato, propilenglicolmonolaurato, sorbitanmonoisoestearato, sorbitanmonolaurato, sorbitanmonocaprilato, 50 sorbitanmonoisooleato, sacarosadiestearato, cetilalcohol, estearilalcohol, araquidilalcohol, behenilalcohol, isobehenilalcohol, selaquilalcohol, quimilalcohol, polietilenglicol(2)esteariléter (Steareth-2), glicerilmonolaurato, glicerilmonocaprinato, glicerilmonocaprilato.

Las preparaciones preferidas son adecuadas en especial para la protección de la piel humana contra los procesos de envejecimiento, así como el estrés oxidativo, es decir, contra daños provocados por radicales, como los que se

producen p.ej. por la radiación solar, el calor u otros efectos. Así, existen diferentes formas de presentación utilizadas habitualmente para esta aplicación. Así, en particular, pueden existir como loción o emulsión, como crema o leche (O/W, W/O, O/W/O, W/O/W), en forma de geles o disoluciones oleoalcohólicas, oleoacuosas o acuoalcohólicas, como barras sólidas o se pueden preparar como aerosoles.

5 Las preparaciones pueden contener adyuvantes, los cuales se utilizan habitualmente en este tipo de preparaciones como p.ej. espesantes, plastificantes, hidratantes, tensioactivos, emulsionantes, conservantes, agentes antiespumantes, perfumes, ceras, lanolina, propulsores, colorantes y/o pigmentos que colorean el propio medio o la piel y otros ingredientes utilizados habitualmente en cosmética.

10 Como medio de dispersión o solubilización se puede utilizar un aceite, cera u otros cuerpos grasos, un monoalcohol o un poliol pequeños o mezclas de estos. Como monoalcoholes o polioles especialmente preferidos se encuentran el etanol, i-propanol, propilenglicol, glicerina y sorbitol.

15 Una forma de realización preferida de la invención es una emulsión en forma de crema o leche protectora y que, además del/ de los compuesto(s) según la invención, contiene, por ejemplo, alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, en particular triglicéridos de ácidos grasos, lanolina, aceites o ceras naturales y sintéticos y emulsionantes en presencia de agua.

Otras formas de realización preferidas presentan lociones oleosas con una base de aceites y ceras naturales o sintéticos, lanolina, ésteres de ácidos grasos, en particular triglicéridos de ácidos grasos, o lociones oleoalcohólicas con una base de alcohol pequeño, como etanol, o un glicerol, como propilenglicol, y/o un poliol, como glicerina, y aceites, ceras y ésteres de ácidos grasos, como triglicéridos de ácidos grasos.

20 La preparación según la invención también puede presentarse como un gel alcohólico, el cual contiene uno o varios alcoholes o polioles pequeños, como etanol, propilenglicol o glicerina, y un espesante, como sílice. Los geles con aceite y alcohol contienen, además, aceite o cera natural o sintético.

Las barras sólidas se componen de ceras y aceites naturales o sintéticos, alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, lanolina y otros cuerpos grasos.

25 Si se confecciona una preparación en forma de aerosol, normalmente se utilizan los propulsores convencionales, como alcanos, fluoroalcanos y clorofluoroalcanos.

30 La preparación cosmética también puede utilizarse para proteger el pelo contra daños fotoquímicos, para evitar los cambios de tono de color, la decoloración o los daños de tipo mecánico. En este caso, es adecuada la preparación en forma de champú, loción, gel o emulsión para enjuagar, aplicándose la preparación correspondiente antes o después del champú, antes o después del tinte o decoloración o antes o después de la permanente. También se puede escoger una preparación en forma de loción o gel para peinar o tratar, como loción o gel para cepillar o aplicar un marcado, en forma de laca de pelo, agente para permanente, agente de tinte o decoloración del pelo. La preparación con propiedades de protección frente a la luz puede contener, además del/de los compuesto(s) según la invención, distintos adyuvantes utilizados en este tipo de medio, como tensioactivos, espesantes, polímeros, plastificantes, conservantes, estabilizadores de espuma, electrolitos, disolventes orgánicos, derivados de silicona, aceites, ceras, agentes antigrasa, colorantes y/o pigmentos que colorean el propio medio o el pelo, u otros ingredientes utilizados habitualmente para el cuidado del pelo.

40 Otros objetos de la presente invención son un procedimiento para la elaboración de una preparación, el cual se caracteriza porque al menos un compuesto de fórmula Ia, Ib, Ic o Id se mezcla con un vehículo adecuado cosmético o dermatológico o adecuado para productos alimentarios o adecuados para productos de limpieza del hogar, y el uso de un compuesto de fórmula Ia, Ib, Ic o Id para la elaboración de una preparación con propiedades antioxidantes.

Además, las preparaciones pueden elaborarse con ayuda de técnicas completamente conocidas por el especialista.

45 El proceso de mezcla puede tener como consecuencia la disolución, emulsión o dispersión del compuesto según la invención en el vehículo.

En un procedimiento preferido según la invención, el compuesto según las fórmulas Ia hasta Id se elabora mediante hidrogenación de al menos un compuesto de las fórmulas Ia hasta Id en,



donde los restos Ar, Z¹ y R correspondientes a las fórmulas deseadas la hasta Id se hidrogenan.

Lo análogo vale para la hidrogenación de los compuestos de fórmulas Ia en, Ib en y Id en para obtener los compuestos de las fórmulas Ia hasta Id.

5 Para la hidrogenación es adecuado, por ejemplo, el hidrógeno molecular. Cuando se utiliza hidrógeno molecular para la hidrogenación de los compuestos de fórmula I en, preferentemente la hidrogenación tiene lugar en presencia de un catalizador o sistema catalítico.

10 Como catalizadores para la hidrogenación son adecuados todos los catalizadores habituales homogéneos y heterogéneos, en particular se prefiere utilizar como catalizador al menos un metal noble preferentemente seleccionado de los elementos Pt, Pd y Rh, o un metal de transición, como Mo, W, Cr, pero en especial Fe, Co y Ni, o bien solo o bien en mezcla. Así, el/los catalizador(es) o mezcla(s) catalítica(s) también pueden utilizarse sobre soportes como carbón, carbón activo, óxido de aluminio, carbonato de bario, sulfato de bario, carbonato de calcio, carbonato de estroncio o tierra de diatomeas. Así, el metal también puede utilizarse en forma de compuesto Raney, por ejemplo níquel Raney. Si la catálisis se realiza en un procedimiento homogéneo, se prefiere utilizar como catalizador uno o varios compuestos complejos de los metales mencionados, como por ejemplo el catalizador de Wilkinson [cloro-tris(trifenilfosfina)rodio]. Además, pueden utilizarse sales de los metales mencionados que pueden reducirse in situ mediante un reductor y pueden proporcionar in situ una especie de metal(0) de distribución fina. Son sales de metales nobles adecuadas, por ejemplo, acetato de paladio, bromuro de paladio o cloruro de paladio, son reductores adecuados, por ejemplo, hidrógeno, hidrazina, hidruro de sodio o formiatos. En una variante preferida de la presente invención se utiliza un catalizador heterogéneo, prefiriéndose especialmente utilizar como catalizador para los procedimientos según la invención Pd o Pt, preferentemente sobre soportes de carbón activo, por ejemplo Pd o Pt al 5 % en peso sobre C.

La hidrogenación se realiza habitualmente a una temperatura en el intervalo de 20 – 150 °C. Además, la hidrogenación se realiza preferentemente a una presión de hidrógeno de 1 hasta 200 bar.

25 Como disolventes son adecuados disolvente próticos, en particular los disolventes próticos habituales conocidos por el especialista, como agua, alcoholes pequeños, como por ejemplo, metanol, etanol e isopropanol, así como aminas primarias y secundarias y mezclas de tales disolventes próticos, pudiéndose preferir especialmente utilizar agua como disolvente.

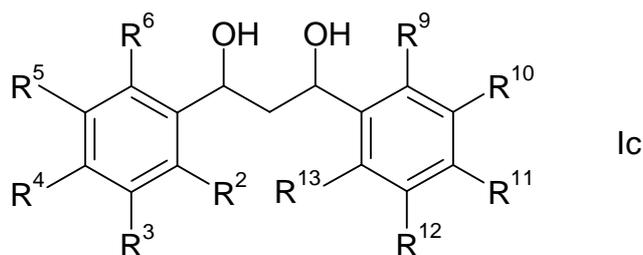
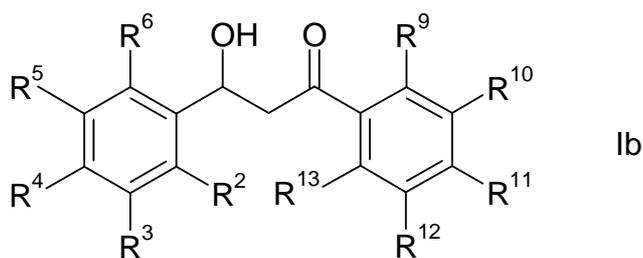
30 Como disolventes para esta transformación también son adecuados además los disolventes apróticos habituales. Por ejemplo, pueden utilizarse dietiléter, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, acetonitrilo, dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y N-metil-pirrolidona.

En otra forma de realización igualmente preferida del procedimiento de elaboración según la invención, la hidrogenación se realiza en la sustancia, es decir, sin necesidad de ningún disolvente adicional.

35 Tras finalizar la reacción se puede realizar el procesamiento según los métodos habituales. Por ejemplo, se puede separar por filtración el catalizador, eliminarse el disolvente del filtrado, por ejemplo, por calentamiento a una presión reducida en comparación con la presión atmosférica y el producto así obtenido puede seguir purificándose mediante los métodos habituales.

La purificación adicional del producto de reacción puede realizarse igualmente mediante métodos habituales, por ejemplo mediante recristalización en un disolvente adecuado o mediante métodos cromatográficos.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de las fórmulas Ib o Ic

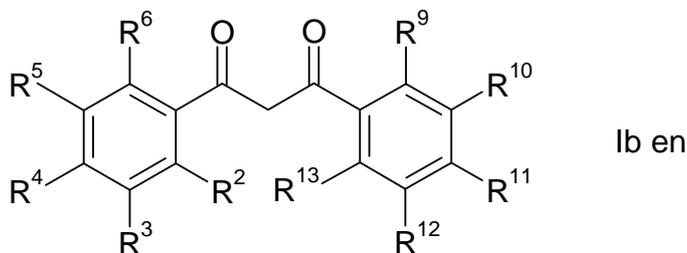


donde

5 R^4 y R^{11} cada uno independientemente entre sí significan H, grupos alquilo de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada, grupos alcoxi de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada o grupos dialquilamino de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada,

R^6 significan H o una función ácido carboxílico, ácido fosfórico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico o sulfonilo que puede estar esterificada o alquilada con grupos alquilo de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada o grupos alquenoilo de C_3 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada y

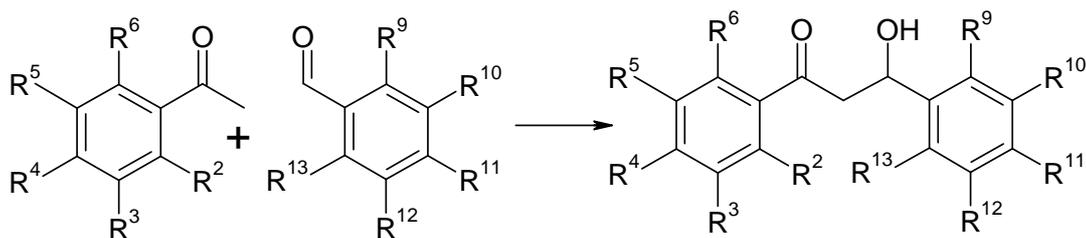
10 $R^2, R^3, R^5, R^9, R^{10}, R^{12}$ y R^{13} significan H, caracterizado porque un compuesto de fórmula Ib en

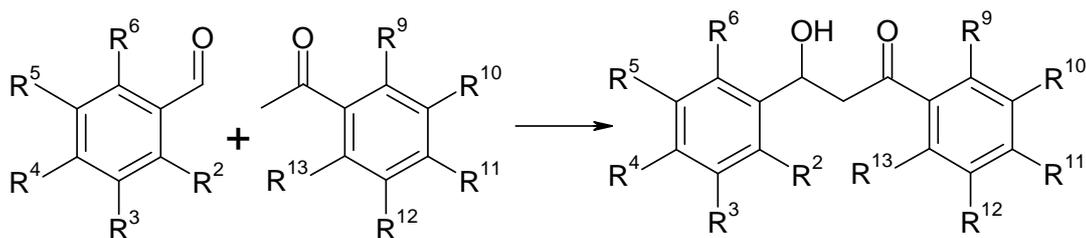


donde los restos R^2 hasta R^6 y R^9 hasta R^{13} tienen uno de los significados previamente mencionados, se hidrogena.

15 Los compuestos de las fórmulas Ia hasta Id también pueden prepararse, no obstante, mediante reacciones de acoplamiento como se revelan de forma especial en los ejemplos. Una transferibilidad general de estas síntesis, es decir, una reacción de un arilaldehído correspondientemente sustituido con una arilcetona correspondientemente sustituida es conocida por el especialista en síntesis.

Esquema general:





También se ha constatado que los compuestos de las fórmulas la hasta Id pueden tener un efecto estabilizante de la preparación. Por tanto, cuando se utilizan en los productos correspondientes, estos también permanecen estables durante más tiempo y no modifican su calidad galénica ni sensorial. En particular, en aplicaciones de larga duración o largo almacenamiento también se mantiene la eficacia de los componentes, p.ej. vitaminas. Esto es especialmente ventajoso, entre otros, en composiciones para la protección de la piel contra el efecto de la radiación UV, puesto que estos cosméticos están expuestos a cargas especialmente elevadas por la radiación UV.

Los efectos positivos de los compuestos de las fórmulas la hasta Id los hacen especialmente adecuados para el uso en preparaciones cosméticas o farmacéuticas.

Igualmente positivas son las características de los compuestos con la fórmula la, lb, lc o ld para un uso en productos alimentarios o como complemento alimenticio o como “alimento funcional”. Las siguientes explicaciones expuestas para los productos alimentarios valen también, por analogía, para los complementos alimenticios y para los “alimentos funcionales”.

Los productos alimentarios que pueden enriquecerse con uno o varios compuestos de fórmula la, lb, lc o ld comprenden todos los materiales adecuados para el consumo por parte de animales o humanos, por ejemplo vitaminas y sus provitaminas, grasas, minerales o aminoácidos. (Los productos alimentarios pueden ser sólidos pero también pueden presentarse en forma líquida, es decir, como bebida).

Otros objetivos de la presente invención son, por consiguiente, el uso de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula la, lb, lc o ld como aditivo alimentario para alimentación humana o animal, así como preparaciones que son productos alimentarios o complementos alimenticios y contienen los vehículos correspondientes.

Los productos alimentarios que se pueden enriquecer con uno o varios compuestos de fórmula la, lb, lc o ld son también, por ejemplo, productos alimentarios que provienen de un único origen natural, como p.ej. azúcar, zumo no azucarado, néctar o puré de una sola especie vegetal, como p.ej. zumo de manzana no azucarado (p.ej. también una mezcla de diferentes tipos de zumos de manzana), zumo de uva, zumo de naranja, compota de manzana, néctar de melocotón, zumo de tomate, salsa de tomate, puré de tomate, etc. Otros ejemplos de productos alimentarios que se pueden enriquecer según la presente invención con uno o varios compuestos de fórmula la, lb, lc o ld son granos o cereales de una sola especie vegetal y materiales que se elaboran a partir de este tipo de especie vegetal, como p.ej. sirope de cereales, harina de centeno, harina de trigo o salvado de avena. También son adecuadas las mezclas de este tipo de productos alimentarios para ser enriquecidas con uno o varios compuestos de fórmula la, lb, lc o ld, por ejemplo preparados multivitamínicos, mezclas de minerales o zumos azucarados. Como otros ejemplos de productos alimentarios que pueden ser enriquecidos según la presente invención con uno o varios compuestos de las fórmulas la hasta Id, se mencionan preparaciones alimenticias, por ejemplo cereales preparados, galletas, bebidas mezcladas, alimentos preparados especialmente para niños, como yogur, alimentos dietéticos, alimentos bajos en calorías o comida para animales.

Los productos alimentarios que según la presente invención pueden enriquecerse con uno o varios compuestos de fórmulas la, lb, lc o ld comprenden, por lo tanto, todas las combinaciones comestibles de hidratos de carbono, lípidos, proteínas, elementos inorgánicos, oligoelementos, vitaminas, agua o metabolitos activos de plantas y animales.

Los productos alimentarios que pueden enriquecerse según la presente invención con uno o varios compuestos de fórmula la, lb, lc o ld se toman preferentemente de forma oral, p.ej. en forma de platos de comida, píldoras, comprimidos, cápsulas, polvos, siropes, disoluciones o suspensiones.

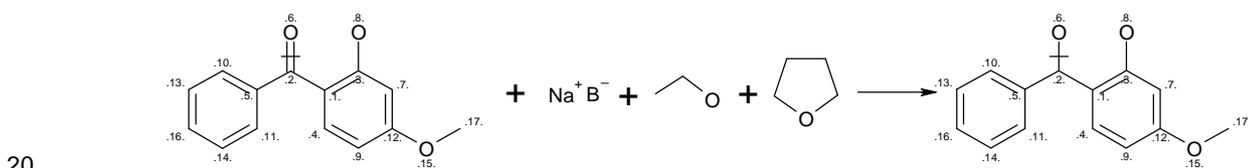
Los productos alimentarios según la invención enriquecidos con uno o varios compuestos de fórmula la, lb, lc o ld pueden elaborarse con ayuda de técnicas completamente conocidas por el especialista.

Por su efecto como antioxidante o como captador de radicales, los compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic o Id también son adecuados como componentes en medicamentos. Así, actúan ayudando o sustituyendo mecanismos naturales que captan radicales en el cuerpo. Los compuestos según la invención pueden compararse parcialmente en su efecto con captadores de radicales como la vitamina C. Los compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic o Id pueden utilizarse, por ejemplo, para el tratamiento preventivo de inflamaciones y alergias de la piel, así como, en determinados casos, para la prevención de determinados tipos de cáncer. En particular, los compuestos según la invención son adecuados para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de inflamaciones, alergias e irritaciones, en particular, de la piel. Además, se pueden elaborar medicamentos con un efecto como venotónico, como agente para aumentar la solidez de los capilares sanguíneos, como inhibidor del acné rosácea, como inhibidor de eritemas químicos, físicos o actínicos, como agente para el tratamiento de piel inflamada, como agente descongestivo, como agente drenante, como agente para el adelgazamiento, como agente antiarrugas, como estimuladores de la síntesis de componentes de la matriz extracelular, como agente potente para la mejora de la elasticidad de la piel y como agente antienviejamiento. En este contexto, los compuestos según la invención preferidos muestran además efectos antialérgicos y antiinflamatorios y antiirritantes. Por lo tanto, son adecuados para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de inflamaciones o reacciones alérgicas.

A continuación se explica la invención mediante ejemplos. La invención se puede llevar a cabo en todo el ámbito reivindicado y no se limita a los ejemplos aquí mencionados.

Ejemplos

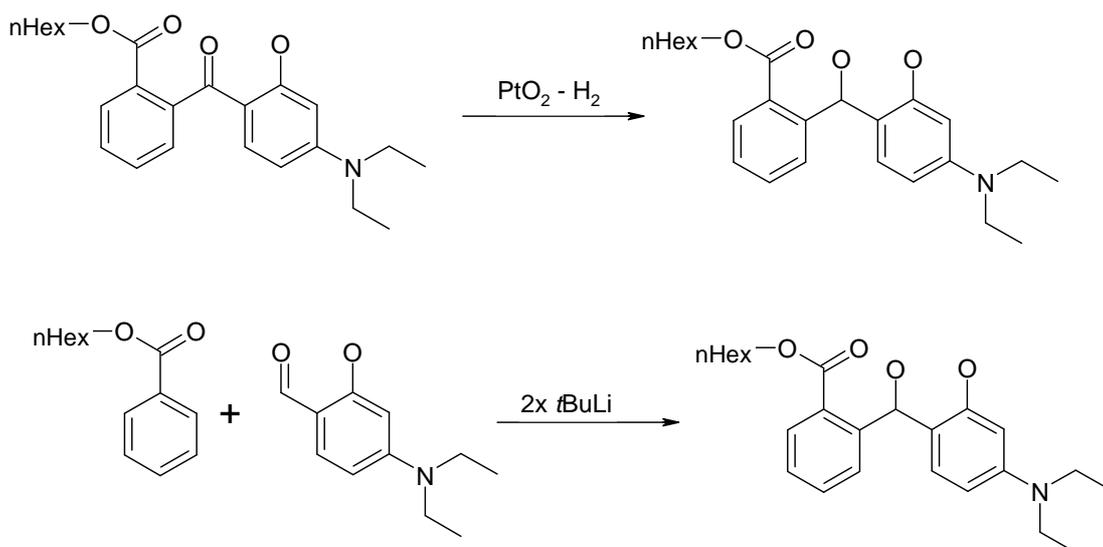
Ejemplo 1: Elaboración de 2-(hidroxi-fenil-metil)-5-metoxi-fenol



Se disuelve borohidruro de sodio en 75 ml de etanol y se añade gota a gota el reactivo (2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-fenilmetanona disuelto en 5 ml de THF durante aproximadamente 10 min. La mezcla de reacción se agita 1 h hasta que se haya consumido completamente el borohidruro de sodio a temperatura ambiente. El disolvente se elimina al vacío. El residuo se distribuye en metil-t-butiléter (MTBE)/agua y la fase acuosa se extrae 3 veces más con 50 ml de MTBE. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato sódico y el disolvente se elimina al vacío.

25

Ejemplo 2: Elaboración de 2-[(4-dietilamino-2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de hexilo (2 rutas alternativas)



De forma análoga al ejemplo 1 o 2 se pueden elaborar principalmente todos los compuestos de fórmula I. Por ejemplo, los siguientes alcoholes se pueden obtener a partir de las cetonas correspondientes:

30

2-(hidroxi-fenil-metil)-5-dietilamino-fenol

2-(hidroxi-fenil-metil)-fenol

2-(hidroxi-fenil-metil)-5-sulfo-fenol

2-(hidroxi-fenil-metil)-5-metoxi-4-sulfo-fenol

5 2-[(4-dietilamino-2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de etilo

2-[(4-dietilamino-2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de etilhexilo

2-[(2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de etilhexilo

3-hidroxi-1,3-difenil-propan-1-ona

1-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-3-fenil-propan-1-ona

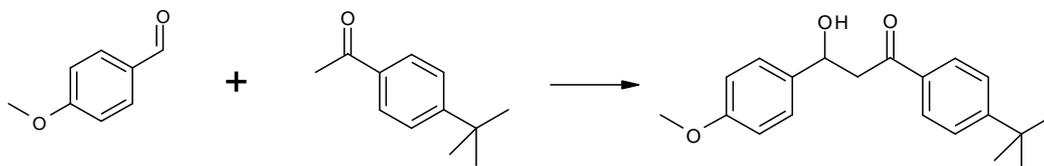
10 1-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona

3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-fenil-propan-1-ona

3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona

Ejemplo 3:

Síntesis de 3-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-1-(4-terc-butil-fenil)-propan-1-ona



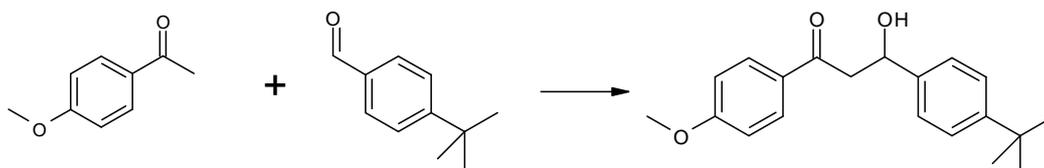
15

A una solución de p-terc-butilacetofenona (500 mg, 2,8 mmol) en THF (15 ml) se añaden, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo nitrógeno, 3,4 ml de LDA (diisopropilamida de litio) 1M en THF (3,4 mmol). La mezcla se agita durante 1 h antes de añadir 5 ml de una solución de THF de p-metoxibenzaldehído (425 mg, 3,1 mmol). Se enfría la reacción a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el plazo de 1 h. A continuación se añade a la mezcla de reacción una solución acuosa caliente de NH_4Cl 1N. La mezcla resultante se somete a una distribución con agua (30 ml) y diclorometano (30 ml). A continuación, la fase acuosa resultante se extrae con diclorometano (2 veces 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan con MgSO_4 . Tras eliminar el disolvente se obtiene 3-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-1-(4-terc-butil-fenil)-propan-1-ona.

20

Ejemplo 4:

Síntesis de 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona



25

A una solución de p-metoxiacetofenona (500 mg, 3,3 mmol) en THF (tetrahidrofurano) (15 ml) se añaden, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo nitrógeno, 4,0 ml de LDA 1M en THF (4,0 mmol). La mezcla se agita durante 1 h antes de añadir 5 ml de una solución de THF de p-terc-butil-benzaldehído (594 mg, 3,7 mmol). Se enfría la reacción a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el plazo de 1 h. A continuación se añade a la mezcla de reacción una solución acuosa caliente de NH_4Cl 1N. La mezcla resultante se somete a una distribución con agua (30 ml) y diclorometano (30 ml). A continuación, la fase acuosa resultante se

30

extrae con diclorometano (2 veces 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan con MgSO₄. Tras eliminar el disolvente se obtiene 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona.

Ejemplo 5: Oxidación en luz UV

5 La irradiación mediante luz UV modifica el espectro UV de los compuestos según la invención de acuerdo con el ejemplo 1 o 2.

Así, la irradiación se puede realizar mediante un aparato Atlas Sun Test CPS, lámpara de xenón con un filtro de vidrio especial UV a una potencia de 95,69 W/m² en el intervalo 290 – 400 nm.

Ya al cabo de aproximadamente 60 min se ve una absorción UV claramente aumentada de los compuestos, que aumenta más con una irradiación más prolongada.

10 Ejemplo 5a: Oxidación en luz UV en presencia de otros antioxidantes

15 Las emulsiones que contienen compuestos de acuerdo con el ejemplo 1 o 2 y beta-carotina muestran, con una irradiación con luz UV, que la absorción de la beta-carotina (E_{max} en el intervalo 440-480 nm) es claramente mayor en las muestras según la invención en comparación con aquellos que contienen únicamente beta-carotina. Por lo tanto, la descomposición de la beta-carotina en la emulsión según la invención se reduce; los compuestos según la invención estabilizan la beta-carotina.

Ejemplo 5b: Prueba del DPPH

20 El efecto de reducción de radicales de los compuestos según la invención puede demostrarse por ejemplo con la prueba del 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH). El 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo es un radical libre estable en solución. El electrón desapareado presenta una banda de absorción intensa a 515 nm que da un color violeta oscuro a la solución. En presencia de un captador de radicales el electrón se aparea, la absorción se reduce y la coloración desaparece estequiométricamente teniendo en cuenta los electrones captados. La extinción se mide en un fotómetro. La propiedad antirradicalaria de la sustancia a analizar se determina calculando la concentración a la que ha reaccionado el 50 % del 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo empleado con el captador de radicales. Esta concentración se expresa como EC₅₀, un valor que se debe considerar como una propiedad de la sustancia en las condiciones de análisis dadas. La sustancia analizada se compara con un patrón (por ejemplo, tocoferol). Así, el valor EC₅₀ es una medida de la capacidad de captar radicales del compuesto correspondiente. Cuanto más bajo es el valor EC₅₀, más elevada es la capacidad de captar radicales.

Realización:

30 Se prepara una solución madre de 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) en etanol (0,025 g/l de radicales DPPH). Se añaden alícuotas de esta solución a distintas concentraciones del compuesto a analizar. La extinción se mide cada vez a 515 nm, 25 °C y 1 cm.

Como EC₅₀ se calcula el valor en el que todavía queda un 50 % de la concentración de radical DPPH inicial. Cuanto más pequeño es este valor, mayor es la correspondiente actividad reductora de radicales.

El tiempo de reacción necesario para alcanzar este valor se da en el valor T_{EC50} (en minutos).

35 Una descripción detallada junto con la prueba del DPPA que se acaba de describir se encuentra también para la prueba lipídica (o prueba del 2,2'-azobis(2-aminopropano) = ABAP) o la prueba TEAC (TEAC = trolox equivalent antioxidant capacity) en Bünger y col., International Journal of Cosmetic Science, 2006, 28, 135-146.

Los datos para el compuesto (5) = 2-(hidroxi-fenil-metil)-5-metoxi-fenol del ejemplo 1 son, de acuerdo con los métodos de Bünger y col.:

40 Prueba del DPPH EC₅₀ [μmol l⁻¹] = 1,90 (este valor no es extraordinario)

Prueba lipídica: 8 % (tampoco extraordinario)

Prueba TEAC: 50 % (este valor es bueno)

Ejemplo 6: Ensayo de fotoconversión

Ejemplo 6a: Ensayo de fotoconversión para el compuesto (9) = (4-metoxi-fenil)-fenil-metanol:

5 Una solución al 4 % de la sustancia en isopropilmiristato se añade a 2 μcm^{-2} sobre un soporte de plexiglás rugoso. La muestra se expone a una irradiación solar simulada en un aparato de ensayos solares durante 1 h 50 min. Tras la irradiación la muestra se extrae con 40 ml de isopropanol y se enrasa a un volumen exacto de 50 ml. En comparación con una muestra no irradiada, la muestra irradiada da como resultado un aumento de la extinción en el máximo de la sustancia a 285 nm de 0,77 unidades de absorción.

Ejemplo 6b: Ensayo de fotoconversión del compuesto (5) del ejemplo 1 = 2-(hidroxi-fenil-metil)-5-metoxi-fenol

10 La sustancia se coloca sobre una placa de plexiglás raspada (0,75 mg/cm^{-2}) y se irradia con una simulación solar. La dosis se interpreta como dosis de irradiación UV total absoluta no ponderada. Tras cada paso de irradiación se mide la absorción UV de la muestra frente al placebo (placebo = placa de plexiglás con glicerina). Se demuestra que la sustancia gana poder de absorción mediante la irradiación, siendo el valor de partida ninguna absorción (véase la Figura 1).

Ejemplo 7: Preparaciones

15 A continuación se presentan a modo de ejemplo recetas para preparaciones cosméticas que contienen los compuestos de acuerdo con el ejemplo 1 o 2. Se pueden elaborar preparaciones correspondientes de igual forma con todos los compuestos según la invención.

Por lo demás, se presentan las nomenclaturas INCI de los compuestos comerciales.

20 UV-Pearl, OMC representa la preparación con la nomenclatura INCI Habría que consultar al cliente si, además de la nomenclatura INCI, que mantiene el nombre en inglés, quiere las traducciones al español. Creo que en otra patente pasó.:

Water (para UE: aqua), Ethylhexyl Methoxycinnamate, Silica, PVP, Chlorphenesin, BHT; esta preparación se comercializa con la denominación Eusolex®UV Pearl™OMC de Merck KGaA, Darmstadt.

25 Los otros UV-Pearl que aparecen en las tablas presentan cada uno una composición análoga, donde se cambia OMC por el filtro UV específico indicado.

Tabla 1 Emulsiones W/O (números en % en peso)

	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10
Titanium dioxide		2	5							3
2-(hidroxi-fenil-metil)-5-metoxi-fenol	5	3	2	1	2	1	2	1	1	1
Zinc oxide								5	2	
UV-Pearl, OMC	30	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Polyglyceryl-3-Dimerate	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Cera Alba	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Hydrogenated Castor Oil	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Paraffinium Liquidum	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Caprylic/Capric Triglyceride	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Hexyl Laurate	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
PVP/Eicosene Copolymer	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Propylene Glycol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Magnesium Sulfate	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Tocopherol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Cyclomethicone	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Aqua	hasta 100									

Tabla 1 (continuación)

	1-11	1-12	1-13	1-14	1-15	1-16	1-17	1-18
Titanium dioxide	3		2		3		2	5
Benzylidene malonate polysiloxane		1	0,5					
3-(4-terc-Butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona	1	1	0,5					
2-[(4-Dietilamino-2-hidroxi-fenil)-hidroximetil]-benzoato de hexilo	5	3	2	5	1	3	7	2
Polyglyceryl-3-Dimerate	3	3	3	3				
Cera Alba	0,3	0,3	0,3	0,3	2	2	2	2
Hydrogenated Castor Oil	0,2	0,2	0,2	0,2				
Paraffinum Liquidum	7	7	7	7				
Caprylic/Capric Triglyceride	7	7	7	7				
Hexyl Laurate	4	4	4	4				
PVP/Eicosene Copolymer	2	2	2	2				
Propylene Glycol	4	4	4	4				
Magnesium Sulfate	0,6	0,6	0,6	0,6				
Tocopherol	0,5	0,5	0,5	0,5				
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1
Cyclomethicone	0,5	0,5	0,5	0,5				
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Dicocoyl Pentyerythrityl Citrate (y) Sorbitan Sesquioleate (y) Cera Alba (y) Aluminium Stearate					6	6	6	6
PEG-7 Hydrogenated Castor Oil					1	1	1	1
Zinc Stearate					2	2	2	2
Oleyl Erucate					6	6	6	6
Decyl Oleate					6	6	6	6
Dimethicone					5	5	5	5
Tromethamine					1	1	1	1
Glycerin					5	5	5	5
Allantoin					0,2	0,2	0,2	0,2
Aqua	hasta 100							

Tabla 1 (continuación)

5

	1-19	1-20	1-21	1-22	1-23	1-24	1-25	1-26	1-27	1-28	1-29
Titanium dioxide		2	5							3	3
Benzylidene malonate polysiloxane				1					1	1	
Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol						1	2	1			1
Zinc oxide								5	2		
3-(4-terc-Butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona	5	5	5	5	7	5	5	5	5	5	8
UV-Pearl, OCR		10									5
UV-Pearl, EthylhexylDimethylPABA			10								
4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-bencil-malonato de di 2-etil-hexilo	2	4	5	6	3	1	6	10	1	2	5
UV-Pearl, Homosalate, BP-3									10		
UV-Pearl, Ethylhexyl salicylate, BP-3										10	
BMDBM											2
UV-Pearl OMC, 4-Methylbenzylidene Camphor	25										
Polyglyceryl-3-Dimerate	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Cera Alba	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Hydrogenated Castor Oil	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Paraffinum Liquidum	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Caprylic/Capric Triglyceride	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Hexyl Laurate	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

ES 2 564 244 T3

	1-19	1-20	1-21	1-22	1-23	1-24	1-25	1-26	1-27	1-28	1-29
PVP/Eicosene Copolymer	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Propylene Glycol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Magnesium Sulfate	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Tocopherol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
3,4-Dihidroxi-fenil-propionato de fen-etilo	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Aqua	hasta 100										

Tabla 2: Emulsiones O/W, números en % en peso

	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8	2-9	2-10
Titanium dioxide		2	5							3
Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetra-methylbutylphenol						1	2	1		
1-(4-terc-Butil-fenil)-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona				1	2				1	1
4-Hidroxi-fenil-propionato de 2-etil-hexilo	1	3		2		5		5	2	
2-(Hidroxi-fenil-metil)-5-metoxi-fenol	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
2-[(4-Dietilamino-2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de hexilo	1	5	4		6		7		2	1
4-Methylbenzyliden Camphor	2		3		4		3		2	
BMDBM	1	3		3	3		3	3	3	
Stearyl Alcohol (y) Steareth-7 (y) Steareth-10	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Glyceryl Stearate (y) Ceteth-20	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Glyceryl Stearate	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Microwax	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Cetearyl Octanoate	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5
Caprylic/Capric Triglyceride	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Oleyl Oleate	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Propylene Glycol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Glyceryl Stearate SE										
Stearic Acid										
Persea Gratissima										
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Tromethamine			1,8							
Aqua	hasta 100									

5 Tabla 2 (continuación)

	2-11	2-12	2-13	2-14	2-15	2-16	2-17	2-18
Titanium dioxide	3		2				2	5
Benzylidene malonate polysiloxane		1	0,5					
2-[(4-Dietilamino-2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de hexilo	1	1	0,5					
4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-bencil-malonato de di 2-etil-hexilo				1	2			
2-Ciano-3,3,-difenil-propionato de di 2-etil-hexilo	1	3		2		5		5
5,6,7-Trihidroxiflavona	5	5	5	5	5	5	5	5
3-(4-terc-Butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona	1	5	4	1	6		7	
Zinc oxide			2					
UV-Pearl, OMC	15	15	15	30	30	30	15	15

ES 2 564 244 T3

	2-11	2-12	2-13	2-14	2-15	2-16	2-17	2-18
4-Methylbenzyliden Camphor				3				
BMDBM				1				
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid					4			
Stearyl Alcohol (y) Steareth-7 (y) Steareth-10	3	3	3	3				
Glyceryl Stearate (y) Ceteth-20	3	3	3	3				
Glyceryl Stearate	3	3	3	3				
Microwax	1	1	1	1				
Cetearyl Octanoate	11,5	11,5	11,5	11,5				
Caprylic/Capric Triglyceride	6	6	6	6	14	14	14	14
Oleyl Oleate	6	6	6	6				
Propylene Glycol	4	4	4	4				
Glyceryl Stearate SE					6	6	6	6
Stearic Acid					2	2	2	2
Persea Gratissima					8	8	8	8
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Tromethamine					1,8			
Glycerin					3	3	3	3
Aqua	hasta 100							

Tabla 2 (continuación)

	2-19	2-20	2-21	2-22	2-23	2-24	2-25	2-26	2-27	2-28
Titanium dioxide							3	3		2
Benzylidene malonate polysiloxane	1	2				1	1		1	0,5
7,8,3',4'-Tetrahidroxiflavona				1	2				1	1
1-(4-terc-Butil-fenil)-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona	1	3		2		5		5	2	
2-Ciano-3,3,-difenil-propionato de di 2-etil-hexilo	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-bencil-malonato de di 2-etil-hexilo	1	5	4		6		7		2	1
3,4-Dihidroxi-fenil-propionato de fenitilo			1	2	1			1	1	0,5
Zinc oxide					5	2				2
UV-Pearl, OMC	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Caprylic/Capric Triglyceride	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Oleyl Oleate										
Propylene Glycol										
Glyceryl Stearate SE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Stearic Acid	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Persea Gratissima	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Glyceryl Stearate, Cetareth-20, Cetareth-10, Cetearyl Alcohol, Cetyl Palmitate										
Cetareth-30										
Dicaprylyl Ether										
Glycerin	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Aqua	hasta 100									

Tabla 3: Geles, números en % en peso

	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9	3-10
A = gel acuoso										
Titanium dioxide		2	5							3
5,6,7-Trihidroxiflavona				1	2				1	1
4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-bencil-malonato de di 2-etil-hexilo	1	3		2		5		5	2	
2-Ciano-3,3,-difenil-propionato de di 2-etil-hexilo	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
2-[(4-Dietilamino-2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de hexilo	1	5	4		6		7		2	1
1-(4-terc-Butil-fenil)-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona			1	1	2				1	1
Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol		1				1	2	1		
Zinc oxide				2				5	2	
UV-Pearl , Ethylhexyl Mehtoxycinnamat	30	15	15	15	15	15	15	15	15	15
4-Methylbenzyliden Camphor					2					
Butylmethoxydibenzoylmethane		1								
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid			4							
Prunus Dulcis	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Caprylic/Capric Triglyceride	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Octyldodecanol	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Decyl Oleate	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
PEG-8 (y) Tocopherol (y) Ascorbyl Palmitate (y) Ascorbic Acid (y) Citric Acid	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Sorbitol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Polyacrylamide (y) C13-14 Isoparaffin (y) Laureth-7	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Tromethamine			1,8							
Aqua	hasta 100									

Tabla 3 (continuación)

5

	3-11	3-12	3-13	3-14	3-15	3-16	3-17	3-18
a = gel acuoso				A	a	a	a	a
Titanium dioxide	3		2					
Benzylidene malonate polysiloxane		1	0,5	1	2			
Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol	1	1	0,5			1	2	1
4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-bencil-malonato de di 2-etil-hexilo				1	2			
2-(Hidroxi-fenil-metil)-5-metoxi-fenol	1	3		2		5		5
2-Ciano-3,3,-difenil-propionato de di 2-etil-hexilo	5	5	5	5	5	5	5	5
6,3',4'-Trihidroxiflavona	1	5	4		6		7	
Zinc oxide			2					
UV-Pearl , Ethylhexyl Mehtoxycinnamat	15	15	15	15	15	15	15	15
Prunus Dulcis	5	5	5					
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5					
Caprylic/Capric Triglyceride	3	3	3					
Octyldodecanol	2	2	2					
Decyl Oleate	2	2	2					
PEG-8 (y) Tocopherol (y) Ascorbyl Palmitate (y) Ascorbic Acid (y) Citric Acid	0,05	0,05	0,05					

ES 2 564 244 T3

	3-11	3-12	3-13	3-14	3-15	3-16	3-17	3-18
Sorbitol	4	4	4	5	5	5	5	5
Polyacrylamide (y) C13-14 Isoparaffin (y) Laureth-7	3	3	3					
Carbomer				1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Propylparabene	0,05	0,05	0,05					
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Allantoin				0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Tromethamine				2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Aqua	hasta 100							

Tabla 3 (continuación)

	3-19	3-20	3-21	3-22	3-23	3-24	3-25	3-26	3-27	3-28
7,8,3',4'-Tetrahidroxiflavona				1	2				1	1
2-[(4-Dietilamino-2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de hexilo	1	3		2		5		5	2	
2-Ciano-3,3,-difetil-propionato de di 2-etil-hexilo	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1-(4-terc-Butil-fenil)-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona	1	5	4		6		7		2	1
UV-Pearl, OMC	30	30	15	15	15	11	12	15	15	15
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid		4	4							
Sorbitol	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Carbomer	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Propylparabene										
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Allantoin	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Tromethamine	2,4	4,2	4,2	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Aqua	hasta 100									

5 Tabla 3 (continuación)

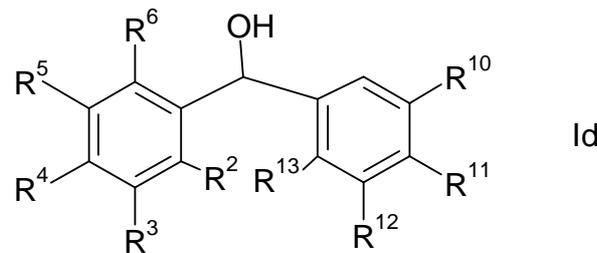
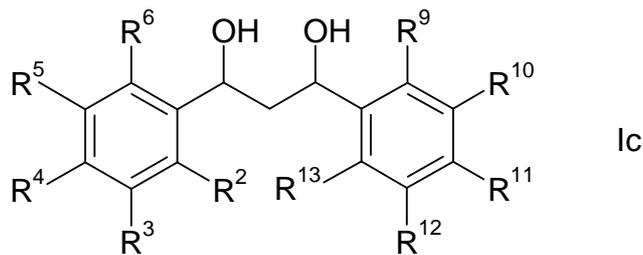
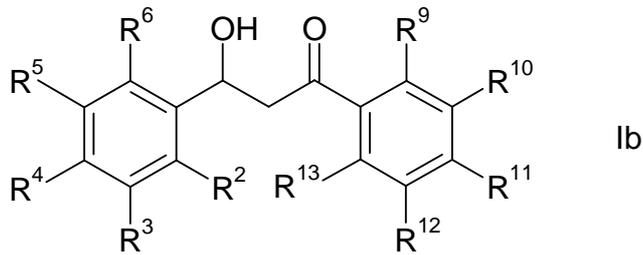
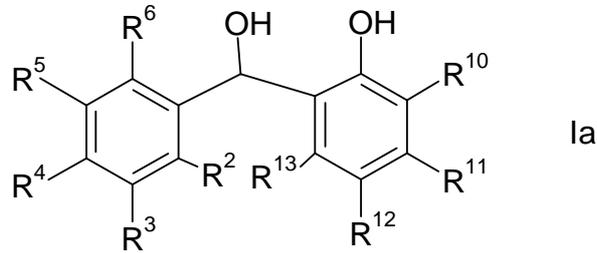
	3-29	3-30	3-31	3-32	3-33	3-34	3-35	3-36
1-(4-terc-Butil-fenil)-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona				1	2			
2-Ciano-3,3,-difetil-propionato de di 2-etil-hexilo	1	3		2		5		5
2-[(4-Dietilamino-2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de hexilo	5	5	5	5	5	5	5	5
5,6,7-Trihidroxiflavona	1	5	4		6		7	
UV-Pearl, OMC	15	10		10	10	10	15	10
UV-Pearl, OCR			10					
UV-Pearl, OMC, Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol		7		6				
UV-Pearl, Ethylhexyl salicylate, BMDBM			10					
Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetrasulfonate		3				3		3
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid		2			2	3		3
Prunus Dulcis	5	5	5					
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5					
Caprylic/Capric Triglyceride	3	3	3					
Octyldodecanol	2	2	2					
Decyl Oleate	2	2	2					
PEG-8 (y) Tocopherol (y) Ascorbyl Palmitate (y) Ascorbic Acid (y) Citric Acid	0,05	0,05	0,05					
Sorbitol	4	4	4	5	5	5	5	5
Polyacrylamide (y) C13-14 Isoparaffin (y) Laureth-7	3	3	3					
Carbomer				1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Propylparabene	0,05	0,05	0,05					

ES 2 564 244 T3

	3-29	3-30	3-31	3-32	3-33	3-34	3-35	3-36
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Allantoin				0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Tromethamine				2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Aqua	hasta 100							

REIVINDICACIONES

1. Uso de al menos un compuesto de fórmula Ia, Ib, Ic o Id



5

donde

de R² a R⁶ y de R⁹ a R¹³ cada uno se seleccionan independientemente entre sí entre H,

OH,

10 grupos alcoxi de C¹ hasta C²⁰ de cadena lineal o ramificada, donde las cadenas alquílicas cada una también pueden estar interrumpidas por oxígeno o nitrógeno,

grupos alquilo de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada, donde las cadenas alquílicas cada una también pueden estar interrumpidas por oxígeno o nitrógeno,

grupos alqueno de C₃ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada,

grupos hidroxialquilo de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada, donde el grupo hidroxilo puede estar unido a un átomo de carbono primario o secundario de la cadena y además las cadenas alquílicas también pueden estar interrumpidas cada una por oxígeno o nitrógeno,

grupos hidroxialcoxi de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada,

- 5 donde el grupo o los grupos hidroxilo pueden estar unido a átomos de carbono primario o secundario de la cadena y además la cadena alquilo también puede estar interrumpidas por oxígeno,

grupos alquilamino de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada,

grupos dialquilamino de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada,

- 10 o de R² a R⁶ y de R⁹ a R¹³ representan cada uno independientemente entre sí una función ácido carboxílico, ácido fosfórico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico o sulfonilo que opcionalmente puede estar esterificada o alquilada con grupos alquilo de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada o grupos alqueno de C₃ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada,

- 15 o son las sales de los compuestos de la fórmula la hasta ld como antioxidantes para la elaboración de preparaciones cosméticas o farmacéuticas, en particular dermatológicas, o de productos alimentarios o complementos alimenticios o para la elaboración de productos de limpieza del hogar.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque

R⁴ y R¹¹ cada uno independientemente entre sí se seleccionan entre H, grupos alcoxi de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada, grupos alquilo de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada o grupos dialquilamino de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada.

- 20 3. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 caracterizado porque R², R⁶ y R¹³ significan cada uno H.

4. Uso de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 3 caracterizado porque R³, R⁵, R⁹, R¹⁰ y R¹² significan H.

5. Uso de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 4 caracterizado porque R³ o R¹² significan SO₃H o sulfonato.

- 25 6. Uso de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5 caracterizado porque

R⁴ se selecciona entre H, grupos alcoxi de C₁ hasta C₄ o grupos dialquilamino de C₁ hasta C₄,

R¹¹ se selecciona entre grupos alquilo de C₁ hasta C₆ de cadena lineal o ramificada,

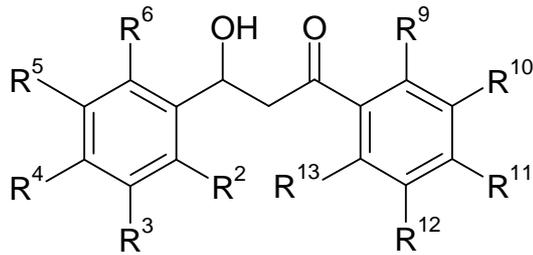
grupos dialquilamino de C₁ hasta C₄,

grupos alcoxi de C₁ hasta C₄.

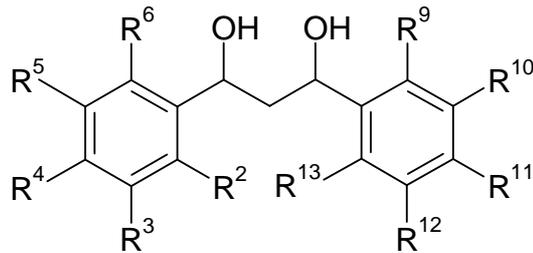
- 30 7. Uso de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 6 caracterizado porque R⁶ significa alcoxycarbonilo de C₁ hasta C₁₀.

8. Uso de al menos un compuesto de fórmulas la, lb, lc o ld de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 caracterizado porque el al menos un compuesto se selecciona entre 2-(hidroxi-fenil-metil)-5-dietilamino-fenol, 2-(hidroxi-fenil-metil)-fenol, 2-(hidroxi-fenil-metil)-5-sulfo-fenol, 2-(hidroxi-fenil-metil)-5-metoxi-4-sulfo-fenol, 2-(hidroxi-fenil-metil)-5-metoxi-fenol, 2-[(4-dietilamino-2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de etilo, 2-[(4-dietilamino-2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de hexilo, 2-[(4-dietilamino-2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de etilhexilo, 2-[(2-hidroxi-fenil)-hidroxi-metil]-benzoato de etilhexilo, 3-hidroxi-1,3-difenil-propan-1-ona, 1-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-3-fenil-propan-1-ona, 1-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona, 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-fenil-propan-1-ona, 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona o 3-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona.
- 35
- 40

9. Compuestos de fórmula lb o lc



Ib



Ic

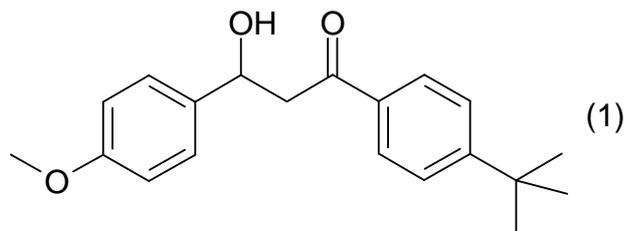
donde

5 R^4 y R^{11} cada uno independientemente entre sí significan H, grupos alquilo de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada, grupos alcoxi de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada o grupos dialquilamino de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada,

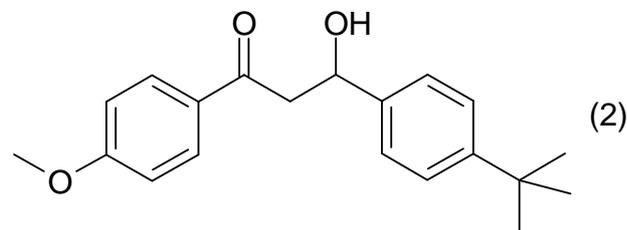
R^6 significa H o una función ácido carboxílico, ácido fosfórico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico o sulfonilo que puede estar esterificada o alquilada con grupos alquilo de C_1 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada o grupos alquenilo de C_3 hasta C_{20} de cadena lineal o ramificada y

10 R^2 , R^3 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} significan H.

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 9 seleccionados del grupo

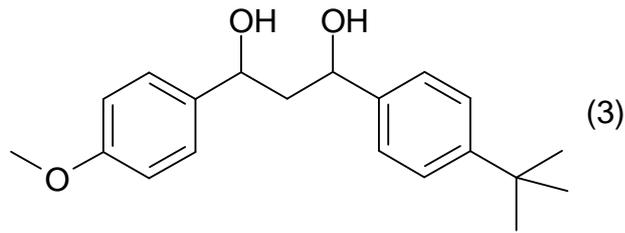


(1)



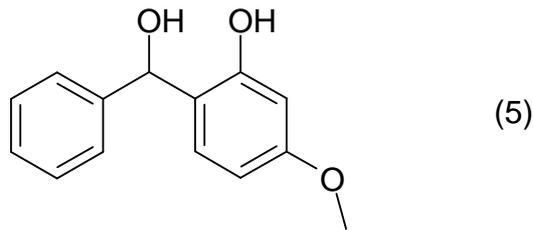
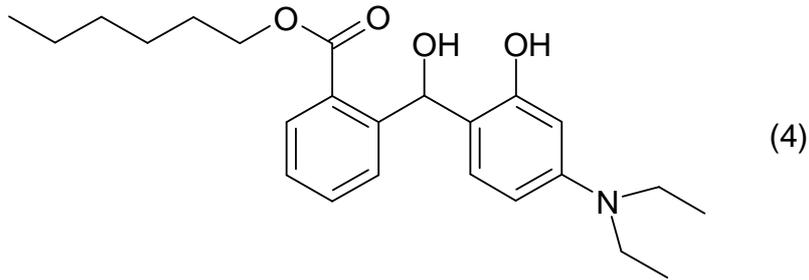
(2)

o bien



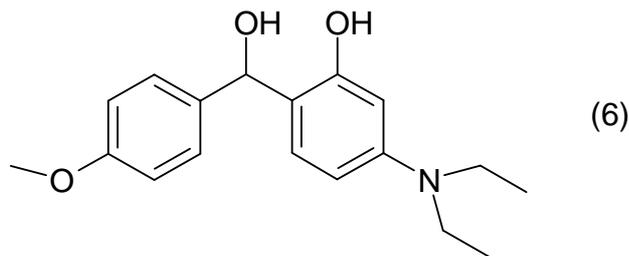
o sales de los compuestos.

11. Compuestos de acuerdo con la fórmula la seleccionados entre



5

o bien



o sales de los compuestos.

10 12. Preparación que contiene al menos un vehículo adecuado para preparaciones cosméticas o farmacéuticas, en particular dermatológicas, para productos alimentarios o complementos alimenticios o para productos de limpieza del hogar y al menos un compuesto de las fórmulas la hasta Id con restos de acuerdo al menos con una de las reivindicaciones de la 1 a la 11.

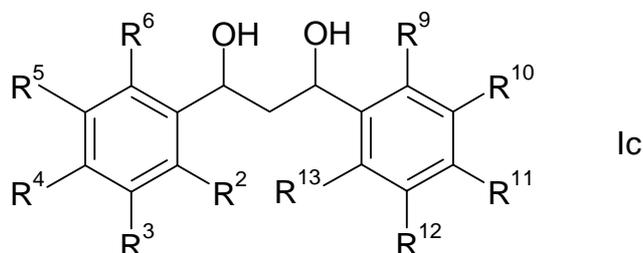
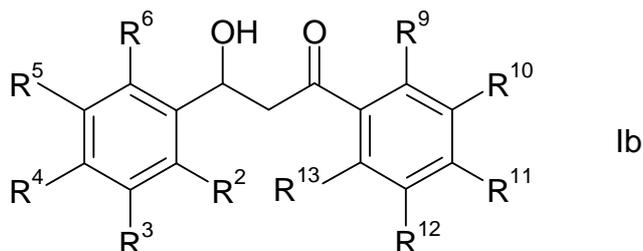
13. Preparación de acuerdo con la reivindicación 12 caracterizada porque las preparaciones contienen el compuesto o los varios compuestos según las fórmulas la hasta Id en una cantidad de 0,01 hasta 20 % en peso.

15 14. Preparación de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 12 y 13 para la protección de las células corporales contra el estrés oxidativo caracterizada porque contiene uno o varios antioxidantes adicionales y/o vitaminas.

15. Preparación según una o varias de las reivindicaciones de la 12 a la 14 caracterizada porque la preparación contiene al menos un autobronceador.

16. Procedimiento para la elaboración de una preparación de acuerdo con la reivindicación 12 caracterizado porque un compuesto según las fórmulas la hasta Id con restos según una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 10 se mezcla con un vehículo adecuado cosmético o farmacéutico o adecuado para productos alimentarios o complementos alimenticios o adecuado para productos de limpieza del hogar.

17. Procedimiento para la elaboración de un compuesto de fórmula Ib o Ic

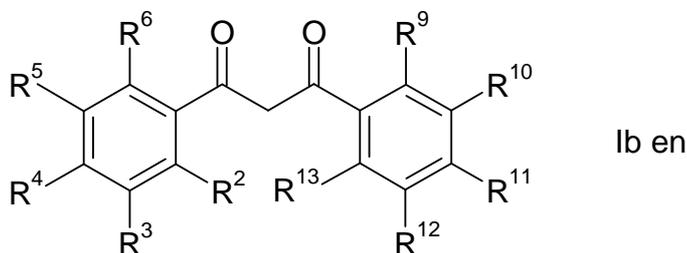


10 donde

R⁴ y R¹¹ cada uno independientemente entre sí significan H, grupos alquilo de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada, grupos alcoxi de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada o grupos dialquilamino de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada,

15 R⁶ significa H o una función ácido carboxílico, ácido fosfórico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico o sulfonilo que puede estar esterificada o alquilada con grupos alquilo de C₁ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada o grupos alquenoilo de C₃ hasta C₂₀ de cadena lineal o ramificada y

R², R³, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ significan H, caracterizado porque un compuesto de fórmula Ib en



donde los restos R² hasta R⁶ y R⁹ hasta R¹³ tienen uno de los significados previamente mencionados, se hidrogena.

20 18. Uso de compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic o Id de acuerdo con la reivindicación 1 para la protección de componentes de formulación sensibles a la oxidación como colorantes orgánicos o inorgánicos, antioxidantes, vitaminas, componentes de perfumes, componentes de aceites o componentes de matriz, como emulsionantes, espesantes, formadores de película y tensioactivos

19. Compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic o Id de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso en el control de la pigmentación, en particular para el aclaramiento de zonas de la piel.

Fig. 1

