

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 054**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/00** (2006.01)

**A61K 31/553** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2007 PCT/US2007/085879**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2008 WO08067436**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2007 E 07864876 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2101574**

54 Título: **Compuestos y formulaciones adecuadas para eliminar radicales**

30 Prioridad:

**29.11.2006 US 861697 P**

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

**27.12.2016**

73 Titular/es:

**SOLENE BV (100.0%)  
ZERNIKEPARK 12  
9747 AN GRONINGEN, NL**

72 Inventor/es:

**KRONHOLM, DAVID F.;  
SIEVAL, ALEXANDER B. y  
HUMMELEN, JAN C.**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 595 054 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

Compuestos y formulaciones adecuadas para eliminar radicales

## 5 Antecedentes de la invención

Se conoce bien en la técnica que los fullerenos (tales como, por ejemplo, C<sub>60</sub>, C<sub>70</sub>, C<sub>76</sub>, C<sub>78</sub>, y C<sub>84</sub>), que son moléculas de estructura cerrada todo de carbono, y los derivados químicos de los fullerenos reaccionan con una amplia variedad de especies de radicales libres (OH·, NO·, ROO·, ·arilo, ·alquilo, etc.) y por lo tanto, tienen potencial en diversas aplicaciones, que incluyen las aplicaciones biológicas, donde se desea la reducción de las especies de radicales libres, tales como las especies reactivas de oxígeno (ROS), (Krusic, P.J. y otros, Science, 254, 1183 -1185, 1991; Dugan, L. y otros, Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 9434-9439, 1997; Lee, Y.T. y otros, Proc. Soc. Exp. Bio. And Med., 224, 69-75, 2000). Se conoce que las ROS contribuyen al daño celular y/o muerte celular, así como que tienen un papel en varios procesos del sistema metabólico e inmunológico. La reducción de la concentración de una o más especies de radicales en un medio biológico tiene beneficios por lo tanto, en varios ambientes biológicos para el mejoramiento de una infinidad de afecciones. Un ejemplo es la reducción de las concentraciones de OH·, ROO· (peroxilo) y otras especies de radicales alrededor y en las membranas celulares así como para proteger la membrana de la célula y sus componentes del daño oxidativo, tales como escisión y/o mutación del ADN, la pérdida de integridad de la pared celular que puede conducir a la muerte de la célula, u otras consecuencias no deseadas de las concentraciones elevadas de las ROS. Otro ejemplo es que la suplementación con antioxidantes puede permitir la conservación de compuestos antioxidantes biológicos que se producen naturalmente en los seres humanos y animales, tales como la vitamina E, la vitamina C, u otros, que son consumidos por las ROS. Tales eliminadores de radicales libres, o en el caso donde las especies de radicales libres son especies oxidantes, los antioxidantes (eliminador de radicales libres y antioxidante se usarán indistintamente en el presente documento), los mecanismos de protección que se producen naturalmente en los entornos biológicos a través de la actividad de la vitamina E, la vitamina C, la coenzima Q10, y otros compuestos, reaccionan con las especies de radicales libres, y pasan a través de varios procesos de regeneración, reduciendo las concentraciones de las especies de radicales libres. En muchos casos, es deseable aumentar estos mecanismos de protección de origen natural a través de la suplementación con un eliminador de radicales libres.

Los antioxidantes demostraron tener eficacia particularmente como agentes protectores y/o de rehabilitación en aplicaciones dermatológicas y cosméticas. La vitamina E, Vitamina C, la Coenzima Q10, antioxidantes naturales, tales como los polifenoles derivados de semillas de frutas y la piel (de uva, arándano, tomate, etc.), y compuestos sintéticos se usan ampliamente para el propósito de protección de la piel (humana y animal) por el estrés oxidativo causado por la exposición a la luz, la contaminación, el humo del cigarrillo y otras fuentes de radicales libres, así como de fuentes endógenas, tales como los procesos metabólicos normales y respuestas del sistema inmune que generan radicales libres. Los antioxidantes se conocen bien para promover la apariencia saludable general de la piel. Los antioxidantes pueden jugar además un papel en la rehabilitación de la aparición de afecciones inflamatorias de la piel, reducción de los daños ocasionados a la piel por la inflamación y promover la curación de las afecciones inflamatorias de la piel, a través de la reducción de la concentración de los radicales libres producidos por el sistema inmune, tales como el superóxido, el óxido nítrico y peróxido de hidrógeno, por ejemplo, causada por el estallido respiratorio de los neutrófilos en respuesta a bacterias u otros estímulos del sistema inmune.

La velocidad de formación de nueva matriz extracelular, tal como colágeno, en la piel se cree además, que se aumenta (o se disminuye el proceso de degradación de la matriz extracelular) mediante el uso de, por ejemplo vitamina C y antioxidantes retinoides, y el proceso de nueva formación de la matriz extracelular o la conservación de la matriz extracelular en la piel se mejora mediante el uso de antioxidantes.

Además, los antioxidantes se toman como suplementos orales para proteger contra el daño oxidativo u otras consecuencias de las ROS u otros radicales libres en la piel y otros sustratos biológicos, tales como las células neuronales, la acumulación de placa arterial, la prevención de la apoptosis celular, afecciones inflamatorias, tales como sepsis, y la extensión de la vida útil, entre otros usos. Se cree que las afecciones causadas o exacerbadas por el exceso de las ROS y el daño oxidativo resultante incluyen, pero no se limitan a aterosclerosis, cáncer, y trastornos neurológicos, tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

Los compuestos antioxidantes comúnmente usados como se indicó anteriormente, tales como vitamina E, vitamina C, coenzima Q10, carotenoides y polifenoles derivados de plantas tienen varios inconvenientes, tales como, en algunos casos el transporte limitado a y a través de entornos biológicos, la inestabilidad cuando se exponen a luz y al aire, y menos de la eficacia deseada cuando se aplica como suplementos. Un inconveniente de muchos antioxidantes naturales y sintéticos comúnmente usados es que pueden tener en algunos casos una eficacia mínima o incluso tener una actividad pro-oxidante debido al hecho de que ellos mismos se convierten en radicales libres después de reaccionar con un radical libre. Esto puede conducir a efectos no deseados, tales como la acumulación localizada de los análogos oxidados de radicales libres del antioxidante y la reacción con medios biológicos, tales como células, si, por ejemplo, estos antioxidantes no se regeneran con especies complementarias (por ejemplo, la vitamina E regenerada por la vitamina C). La vitamina E y otros antioxidantes naturales deben regenerarse a través de la reacción con otros antioxidantes. Por lo tanto, la suplementación con sólo uno o varios antioxidantes de origen natural puede tener poca eficacia o reducida, o inclusive en algunos casos actividad pro-oxidante ya que toda la red de reacción necesaria para el

reciclaje de los antioxidantes individuales puede no ser suficiente para regenerar los antioxidantes suplementados. Por lo tanto, puede ser deseable proporcionar un suplemento antioxidante que no se convierta en una especie de radical libre potencialmente reactivo después de la reacción con los radicales libres.

5 Los fullerenos son conocidos por generar productos de adición con los radicales que son relativamente estables y no reactivos. La reactividad química de los fullerenos con radicales libres es a través de las reacciones de adición de los radicales libres con los dobles enlaces C=C de la estructura de fullereno. Dado que múltiples radicales pueden reaccionar con una única molécula de fullereno (3, 6, 12, 16, o más radicales libres por molécula de fullereno), es posible que los electrones de los radicales se puedan aparear y por lo tanto neutralizarse. Por lo tanto, los fullerenos  
10 tienen propiedades muy deseables como eliminadores de radicales libres y como suplementos antioxidantes en los sistemas biológicos.

Sin embargo, un inconveniente con el uso de los fullerenos como eliminadores de radicales libres, especialmente en la protección de los entornos biológicos contra las ROS, es la propiedad bien conocida de los fullerenos, especialmente  
15 C<sub>60</sub> y C<sub>70</sub>, para producir el oxígeno singlete, <sup>1</sup>O<sub>2</sub>. Arbogast, J.W. y otros, J. Phys. Chem., 95, 11, 1991. Esto se produce a través de la fotoexcitación del derivado de fullereno o fullereno y la generación del estado triplete excitado que transfiere energía a las moléculas de oxígeno diatómico para formar <sup>1</sup>O<sub>2</sub> a través del mecanismo denominado Tipo 1. Se cree además que el mecanismo de Tipo 2 puede ocurrir para algunos compuestos de fullereno mediante el cual los electrones se transfieren a los fullerenos y después al O<sub>2</sub>, lo que conduce al anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Yamakoshi, Y. y  
20 otros, J. A. Chem. Soc., 125, 42, 2003. En ambos casos se genera el estado de triplete excitado del fullereno, que en la mayoría de los casos presenta una vida relativamente larga, y conduce a la formación de cualquiera de <sup>1</sup>O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub><sup>-</sup>, u otros productos. <sup>1</sup>O<sub>2</sub> y O<sub>2</sub><sup>-</sup> son en sí mismos ROS que pueden conducir a daños en los sustratos biológicos y por tanto son indeseables en el caso en que se desee reducir o disminuir las concentraciones de ROS.

25 El estado de Triplete y los rendimientos cuánticos <sup>1</sup>O<sub>2</sub> se midieron para los fullerenos nativos (no derivados) y mostraron ser aproximadamente 1,0 para C<sub>60</sub>, C<sub>70</sub>, y C<sub>78</sub>, y menor para C<sub>76</sub> y C<sub>84</sub>(entre aproximadamente 0,2 y 0,3). Juha, L. y otros, Chem. Phys. Lett., 335, 5, 539-544, 2001. Los derivados del fullereno conservan esta propiedad en diversos grados, con derivados de fullereno multisustituídos que muestran en algunos casos la capacidad de generación reducida de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> aunque continúa siendo significativa. Hamano, T. y otros, Chem Commun. 21-22, 1997.

30 Idealmente, un fotosensibilizador tiene buena absorción en las longitudes de onda visibles combinada con un alto rendimiento cuántico de <sup>1</sup>O<sub>2</sub>, entre otras características. C<sub>60</sub> no es un muy buen absorbente con relación a los fotosensibilizadores comúnmente usados, tales como azul de metileno en las longitudes de onda visibles, pero C<sub>70</sub>, C<sub>76</sub>,  
35 C<sub>78</sub>, y C<sub>84</sub> son significativamente mejores absorbentes en las longitudes de onda visibles, y esto aumenta la capacidad fotosensibilizante global. En el caso de C<sub>76</sub> y C<sub>84</sub>, esta mayor absorción de luz compensa el estado triplete inferior y el rendimiento cuántico de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> en términos de capacidad fotosensibilizante. Por lo tanto, incluso para los fullerenos C<sub>76</sub> y C<sub>84</sub>, que tienen un rendimiento cuántico del oxígeno singlete inferior en comparación con C<sub>60</sub> y C<sub>70</sub>, sería deseable reducir el rendimiento cuántico del oxígeno singlete.

40 En muchas aplicaciones, especialmente las aplicaciones biológicas, puede ser deseable minimizar la generación de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> pero preservar la capacidad inherente de la estructura de fullereno para reaccionar con los radicales libres, mientras se mantiene una absorción óptica intrínseca relativamente baja (es decir, el coeficiente de extinción molar).

45 Derivados de cetolactama derivada del fullereno de los fullerenos (Figura 1, molécula 1) se reportaron por primera vez en 1995 por Hummelen y otros. Hummelen, J.C. y otros, J. Am. Chem. Soc., 117, 26, 1995.

Después, se demostró que estos compuestos de cetolactama derivada de fullereno pueden ser usados como intermedios para preparar (C<sub>59</sub>N)<sub>2</sub> que a su vez se puede usar como un precursor para preparar derivados de azaheterofullerenos C<sub>59</sub>NH y RC<sub>59</sub>N. Hummelen, J. C. y otros, Science, 269, 1554, 1995. El impulso para la preparación  
50 de estos compuestos fue para su aplicación como superconductores, ferromagnetismo orgánico, y componentes fotoeléctricos (semiconductores de tipo n en los fotodiodos). Las cetolactamas se derivaron además de C<sub>70</sub>, y de una forma análoga, pueden prepararse además, los derivados de cetolactama de fullerenos C<sub>76</sub>, C<sub>78</sub>, C<sub>84</sub> y otros fullerenos de alto grado. Hummelen, y otros, Topics in Current Chemistry, Springer Verlag, Vol. 199, 1999.

55 Tagmatarchis reportó que (C<sub>59</sub>N)<sub>2</sub> y C<sub>59</sub>NH mostró rendimientos reducidos de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> y planteó la hipótesis de que esto se debió a la alteración de la estructura electrónica de la estructura de fullerenos por la inclusión del heteroátomo N en la estructura de fullerenos. Tagmatarchis, N. y otros, J. Org. Chem., 66, 8026-8029, 2001.

60 Hauke y otros, confirmaron además, que una serie de compuestos de RC<sub>59</sub>N mostraron rendimientos cuánticos reducidos de <sup>1</sup>O<sub>2</sub>. Hauke, F. y otros, Chemistry, 12, 18, 4813-4820, 2006. Estos compuestos se prepararon iniciando con el dímero (C<sub>59</sub>N)<sub>2</sub> sintetizado con el intermedio de cetolactama. Hauke y otros, mostraron a través de mediciones experimentales que la naturaleza del grupo R afectó significativamente el rendimiento cuántico de <sup>1</sup>O<sub>2</sub>, que para los compuestos con el rendimiento cuántico más bajo de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> fue aproximadamente la mitad del rendimiento cuántico de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> de C<sub>59</sub>NH, que es un cambio significativo. No se da ninguna explicación de por qué el grupo R afecta el estado  
65 triplete y los rendimientos cuánticos de <sup>1</sup>O<sub>2</sub>. Además, no se dió ninguna consideración o conjetura sobre las propiedades del estado triplete y el rendimiento cuántico de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> de las cetolactamas derivadas de fullerenos.

Otros derivados de cetolactama derivada del fullereno se prepararon para su uso posterior como semiconductores de tipo n en la fotovoltaica orgánica. Brabec, C. y otros, Adv. Funct. Mater., 11, 5, 2001. Hasta ahora en la técnica, ninguno de los trabajos con cetolactamas derivadas de fullerenos ha considerado el estado triplete o rendimientos cuánticos de  $^1\text{O}_2$  de las cetolactamas derivadas de fullerenos, ni previsto el uso de estos compuestos como eliminadores de radicales libres o como generar potencialmente menos  $^1\text{O}_2$  que los fullerenos y/o derivados de los fullerenos.

Las publicaciones de la solicitud de la patente de los Estados Unidos núms. US2005/0136079 y US2005/0058675 describen las composiciones que comprenden los fullerenos para el tratamiento de la piel.

Breve descripción de la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una cetolactama derivada de fullereno de la reivindicación 1.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un eliminador de radicales derivado de fullereno con la producción disminuida de  $^1\text{O}_2$  y/o otros productos resultantes del estado triplete fotogenerado de los fullerenos, mientras que se mantiene en un grado deseable las propiedades de absorción óptica relativamente baja y la capacidad para la porción derivada del fullereno de reaccionar con los radicales libre.

Estos eliminadores de radicales derivados de fullerenos son cetolactamas derivadas de fullereno y derivados de cetolactama derivada de fullereno. En ciertas modalidades, los eliminadores de radicales derivados de fullereno comprenden una o más modificaciones de cetolactama de la estructura de fullereno. Otras modalidades pueden incluir la unión química de uno o más aditivos a la estructura de fullereno, que forman derivados de metano de cetolactama derivada de fullereno, derivados de pirrolidina de cetolactama derivada de fullereno, derivados de epóxido de cetolactama derivada de fullereno, derivados de metanofullerenos, derivados de pirrolidina de fullereno, o derivados de epóxido de fullereno, u otros derivados de cetolactama derivada de fullereno o derivados de fullereno.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar formulaciones que comprenden antioxidantes. En algunas modalidades, estas formulaciones pueden usarse en la piel de un animal o ser humano. En ciertas modalidades, estas formulaciones pueden usarse para reducir la concentración de radicales libres en la piel de un animal o ser humano y/o para reducir la generación y/o la concentración de oxígeno singlete o superóxido en la piel de un animal o ser humano. En ciertas modalidades, estas formulaciones pueden usarse para reducir la concentración de estados triplete fotoexcitados de fullerenos, derivados de fullereno, o cetolactamas derivadas de fullereno en la piel de un animal o ser humano y/o para reducir la generación y/o la concentración de oxígeno singlete o superóxido en la piel de un animal o ser humano. En ciertas modalidades, las formulaciones pueden usarse para el tratamiento de afecciones inflamatorias, que incluyen el acné, psoriasis, eczema, rosácea, quemaduras solares, respuesta alérgica, sepsis, dermatomiositis, eritema inducido por radiación, eritema químicamente inducido, quemadura térmica, o eritema inducido por láser. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente que otras afecciones inflamatorias pueden tratarse usando los compuestos y métodos de la presente invención.

Es todavía otro objetivo de la presente invención proporcionar compuestos para mejorar la estabilidad de una formulación mediante la reducción de la concentración de los estados de triplete fotoexcitado de fullerenos, derivados de fullereno, o cetolactamas derivadas de fullereno y/o reducir la generación y/o la concentración de oxígeno singlete o superóxido en una formulación que contiene un fullereno, derivado de fullereno o cetolactama derivada de fullereno.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar formulaciones que comprenden cetolactamas derivadas de fullereno que tienen una propensión reducida a la fotooxidación por la reducción de la transmitancia óptica de la formulación.

Es todavía otro objetivo de la presente descripción proporcionar compuestos para su uso como semiconductores.

Breve descripción de las figuras

Figura 1 representa una cetolactama derivada de fullereno (Molécula 1).

Figura 2 representa un esquema general de la reacción para la preparación de compuestos de cetolactama-fullereno.

Figura 3 representa una ruta sintética común para la preparación de azidas.

Figura 4 representa un esquema sintético posible para los compuestos de la presente invención.

Figura 5 representa los ejemplos de espectros UV-Vis (medidos contra agua) de diversos aceites disponibles en el comercio (un aceite de oliva, un aceite de jojoba, y un aceite de semilla de uva). Se muestra tanto un espectro [a] para  $\lambda = 350\text{-}800\text{ nm}$  y un aumento [b] para el área entre  $\lambda = 500$  y  $\lambda = 600\text{ nm}$ .

Figura 6 representa un espectro (no-diluido, contra H<sub>2</sub>O) de un metanofullereno (metil éster de ácido [6,6]-fenil C<sub>61</sub> butírico, [60]PCBM, 0,82 mg/10 mL), una fulleropirrolidina (1'-Metil-1',5'-dihidro-2'-(3,5-didodeciloxifenil)-1H-pirrololo[3',4':1,9](C60-*h*)[5,6]fullereno, F2C12, 2,11 mg/5 mL), y el compuesto de cetolactama HG2-V2 (5,1 mg/10 mL) en aceite de semilla de uva. Ver D.E Markov, y otros, J. Phys. Chem. A, 109, 5266, 2005.

Figura 7 representa la absorción de un 0,02% en peso de la mezcla de fullerenos no-derivados (una mezcla de C<sub>60</sub>/C<sub>70</sub>fullerenos superiores aproximadamente en la proporción molar de 70%/25%/5%) en aceite de semilla de uva.

Figura 8 representa el espectro de una solución concentrada de HG2-V2 en aceite de semilla de uva (9,2 mg HG2-V2 disueltos en 3 mL), diluido diez veces (v/v) con tolueno.

Figura 9 representa una síntesis de derivado de cetolactama derivada de fullereno HG2-V1.

Figura 10 representa la cetolactama derivada de fullereno HG2-V2.

Figura 11 representa la reacción del adamantilidenoadamantano (ad=ad) con <sup>1</sup>O<sub>2</sub> para producir un 1,2-dioxetano estable, peróxido de adamantilidenoadamantano. Ver Wieringa, J.H. y otros, Tetrahedron Letters, 2, 169, 1972.

Figura 12 representa un gráfico que compara la capacidad de generación de oxígeno singlete de PCBM y HGV2-V2.

Figura 13 representa el espectro UV/Vis de un experimento para medir la generación de superóxido por HG2-V2.

Figura 14 representa el Cetoéster1 de la cetolactama derivada de fullereno.

Figura 15 representa un esquema de síntesis posible para Cetoéster1.

#### Descripción detallada de la invención

Un objetivo de la presente descripción es proporcionar un eliminador de radicales derivado de fullereno con <sup>1</sup>O<sub>2</sub> reducido y/o otros productos resultantes del estado triplete fotogenerado de los fullerenos, manteniendo al mismo tiempo un grado deseable de las propiedades relativamente bajas de absorción óptica y la capacidad para al porción de fullereno derivado de reaccionar con los radicales libres. "Cetolactama derivada de fullereno" se refiere a una molécula de cetolactama formada por la estructura abierta de un fullereno, como se muestra en la Figura 2. Las moléculas de cetolactama derivadas de fullereno, como se describe en la presente descripción, no se denominan fullerenos o derivados de fullereno, ya que el término "fullereno" se refiere a una molécula toda de carbono de *estructura cerrada*, y la estructura de carbono se abrió en el caso de la cetolactama derivada de fullerenos.

Se encontró en el presente trabajo que los derivados de cetolactama derivada de fullerenos C<sub>60</sub> tiene una capacidad para la generación de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> que es significativamente menor que C<sub>60</sub> y derivados comunes C<sub>60</sub>, mientras que mantienen un perfil de absorción óptica bajo y similar, y por lo tanto las cetolactamas derivadas de fullereno son adecuadas para su uso en aplicaciones donde es deseable una generación de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> menor que la que es posible con fullerenos u otros derivados de fullereno. Dado que la mayoría de la estructura de fullereno es no modificada, las moléculas de la presente invención reaccionan con los radicales libres con una eficacia deseable.

Los compuestos de la presente invención se basan en la modificación de la estructura de fullereno para producir cetolactamas de estructura abierta, con diversas porciones funcionales para proporcionar alteraciones en las propiedades físicas y químicas.

Un método general para la preparación de cetolactamas derivadas de fullereno es mediante la oxidación de derivados de [5,6]-azafulleroide (J.C. Hummelen y otros, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7003). Estos últimos compuestos se obtienen mediante la adición de un derivado de azida a un fullereno. Esta reacción es bien conocida y ha preparado una gran variedad de azafulleroideos (A. Hirsch y M. Brettreich, Fullerenes: Química y Reacciones. Wiley-VCH, 2005, Weinheim, Alemania). El esquema de reacción general se representa en la Figura 2.

Se ha demostrado que los grupos funcionales, tales como grupos éter y grupos éster, pueden estar presentes en el derivado de azida usado en la reacción de adición. La preparación de los derivados de azida es bien conocida en la técnica, así como su reactividad. (Ver, por Ejemplo: a) The chemistry of the azide group, S. Patai (Ed.), Wiley, Nueva York, 1971; y b) The chemistry of functional groups, Suplemento D: the chemistry of halides, pseudo-halides y azides, S. Patai y R. Rappoport (eds.), J. Wiley y Sons, Nueva York 1983.) Un esquema general que puede usarse como guía para la preparación de los derivados de azida se describe en la Figura 3. La protección de ciertos grupos funcionales puede requerirse en algunos casos

Una ruta común para la síntesis de azidas es por sustitución (nucleofílica) de átomos de halógeno usando azida de sodio, como se demuestra en la síntesis de HG2-V1. Una gran variedad de grupos funcionales puede estar presente en esta reacción de sustitución sin causar problemas. Sin embargo, existen otros métodos para la preparación de azidas, el uso de los cuales puede ser necesario si la reacción de sustitución conduce a reacciones secundarias no deseadas

Un gran número de compuestos orgánicos que contienen halógeno están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente. Los compuestos comerciales incluyen derivados, tales como ácidos carboxílicos que contienen halógeno, ésteres de ácidos carboxílicos que contienen halógeno, y compuestos alquilarilo que contienen halógeno, los cuales son materiales de partida adecuados para la preparación de las cetolactamas de fullereno como se describe en la presente invención. Adicionalmente, una gran variedad de alcoholes se conocen en la literatura o están disponibles en el mercado, que se pueden convertir en los derivados de halógeno deseados mediante diversos métodos, tal como mediante la reacción con cloruro de tionilo, como se describe en el Ejemplo 1.

Un esquema sintético ilustrativo para los compuestos de la presente invención se indica en la Figura 4. Los compuestos de azida se ponen a reaccionar con  $C_{60}$ , y el intermedio resultante se activa después, con luz en presencia de oxígeno para convertir el compuesto intermedio en el compuesto final de cetolactama derivada de fullereno de estructura abierta, análogo de las síntesis publicadas anteriormente (C.J. Brabec y otros, *Advanced Functional Materials* **2001**, 11, 374).

La amplia selección disponible para el grupo R permite que los presentes compuestos cetolactama derivada de fullereno sean derivatizados químicamente en una amplia variedad para proporcionar variaciones en las propiedades químicas y físicas, tales como, pero sin limitarse a, solubilidad, biotransporte, y/o reactividad química. La elección de las diferentes aditivos R pueden proporcionar alteraciones además, en el triplete y los rendimientos cuánticos de  $^1O_2$  y puede elegirse para optimizar el triplete y los rendimientos cuánticos de  $^1O_2$  propiedades de absorción de la luz para alterar las propiedades globales de fotosensibilización.

Los aditivos R pueden elegirse dando reactividad adicional, tal como la capacidad de eliminación de radicales, por ejemplo, alquenos conjugados, tales como carotenoides, antioxidantes o porciones donadoras de hidrógeno. Las díadas pueden crearse donde el aditivo R participa en la transferencia de electrones con la porción fullerenica de la cetolactama derivada de fullereno, por ejemplo, pueden prepararse las díadas de porfirina.

Las cetolactamas derivadas de fullerenos de la presente invención pueden prepararse además, a partir de  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$  u otros fullerenos, usando la reacción química análoga a la descrita en el documento para el  $C_{60}$ . Las mezclas que comprenden dos o más de los siguientes: Cetolactama derivada de fullereno  $C_{60}$ , cetolactama derivada de fullereno  $C_{70}$ , cetolactama derivada de fullereno  $C_{76}$ , cetolactama derivada de fullereno  $C_{78}$ , cetolactama derivada de fullereno  $C_{84}$ , y cetolactama derivada de fullereno  $C_{90}$ , pueden sintetizarse mediante el uso de mezclas de los fullerenos correspondientes en lugar de los fullerenos puros, y las mezclas resultantes de cetolactamas derivadas de fullerenos pueden posteriormente usarse en cualquiera de las aplicaciones del eliminador de radicales, tales como las formulaciones para el cuidado de la piel, u otras aplicaciones descritas en la presente descripción. Los diferentes fullerenos o derivados de fullereno pueden estar en cualquier proporción, pero típicamente la composición (con relación al contenido de cetolactama derivada de fullereno) puede ser de 60% - 90% de cetolactama derivada de fullereno  $C_{60}$ , 10% - 40% de cetolactama derivada de fullereno  $C_{70}$ , y 1% - 20% de cetolactama derivada de fullereno basado en los fullerenos de mayor peso molecular que  $C_{60}$ . Ver PCT/US07/72965 para las descripciones de los métodos de síntesis de tales mezclas.

Adicionalmente, los mono, bis, o multiaductos pueden hacer que, además de la porción de cetolactama, pueden consistir en que una o más de otros aditivos se unan directamente a los carbonos fullerénicos. Por ejemplo, la molécula 2 (Figura 4) puede usarse como un precursor de la bien conocida adición química de diazoalcano (Hummelen, J.C. y otros, *J. Org. Chem.*, 60, 532-538, 1995) para formar un aducto consistente de la molécula 2 con una unidad adicional de metil-éster del ácido fenil- $C_n$ -butírico (PCBM) u otra unidad de metanofullereno enlazada a uno o más sitios de la porción esférica de fullereno. De manera similar, los denominados aductos Prato consisten de aditivos de pirrolidina (Maggini, M. y otros, *J. Am. Chem. Soc.*, 115(21), 9798-9799, 1993) se puede añadir adicionalmente al grupo cetolactama. Además, aductos epoxi en la estructura de fullereno, formados por fotoquímica (Schuster, D. y otros, *Chem. Commun.*, 2493-2494, 1998) u otros medios, pueden incluirse, adicionalmente en el grupo de la cetolactama. La molécula 2 puede usarse como un precursor para sintetizar los anteriormente mencionados mono, bis, o multiaductos, o el metanofullereno, epóxido o pirrolidina derivados de fullereno o pueden prepararse y sustituirse por el reactivo  $C_{60}$  de la Figura 4. Además, la adición de uno o más aductos a las cetolactamas derivadas de fullereno de la presente invención puede conducir aún más a la capacidad reducida para la generación de  $^1O_2$ , ya que se ha demostrado que con el aumento de los aditivos, tales como epóxidos al núcleo de fullereno, la capacidad de producción de  $^1O_2$  disminuye (Hamano, T. y otros, *Chem Commun.* 21-22, 1997).

En el caso de los epóxidos de fullereno, epóxidos derivados de fullereno, o epóxidos de cetolactama derivada de fullereno (tales como los compuestos mono, bis, o multiaductos descritos anteriormente), se conoce además que los epóxidos son inactivadores eficientes del estado de triplete excitado de fullereno, derivado de fullereno, o cetolactama derivada de fullereno (Benedetto, A. F., *Chemical Physics Letters*, 310, 1999, 25-30), y los datos presentados en la presente descripción muestran que esto conduce a una generación pura de oxígeno singlete mucho más reducida que los valores esperados basados en el rendimiento cuántico de generación de oxígeno singlete por los fullerenos y derivados de fullereno. Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención usar versiones epoxidadas de una cetolactama derivada de fullereno, que puede prepararse por ejemplo, mediante la exposición de dicha cetolactama derivada de fullereno a la luz y el aire, e incluirse a una concentración suficiente en una formulación destinada para su uso en el cuidado de la piel para preservar la formulación de fotooxidación, y/o para minimizar la formación de oxígeno

singlete y/o superóxido sobre o en la piel. Estos epóxidos de cetolactamas derivadas de fullereno, que actúan para inactivar los estados fotoexcitados pueden usarse además, para reducir la concentración de superóxido o el oxígeno singlete directamente a través de transferencia de energía o de electrones entre el compuesto epóxido y el oxígeno singlete o superóxido.

Se contempla además, que la adición de la porción de cetolactama directamente en la estructura de fullereno puede dar una ventaja en la ruptura eventual de la estructura de fullereno en los procesos metabólicos y/o ambientales. La reacción con, por ejemplo, enzimas específicas para los grupos ceto y lactama puede ocurrir u otras reacciones con oxígenos ceto y lactama adicionales, lo que puede permitir la degradación más fácil de la estructura de fullereno.

La adición del alcano de cadena larga lineal o ramificada, alqueno conjugado o unidades de alqueno, tales como  $R = C_{22}H_{45}$  o  $C_{16}H_{33}$  (o unidades alcoxi, tales como  $R = OC_{22}H_{45}$  o  $R = OC_{16}H_{33}$ ) son de interés para su aplicación en el cuidado de la piel, ya les confieren lipofiliidad, lo que es deseable desde el punto de vista del transporte y/o a través del estrato córneo, y la posterior ubicación en las regiones lipofílicas de entornos biológicos, tales como las paredes celulares. La lipofiliidad permite además, la formulación conveniente en los ingredientes lipofílicos, tales como aceites, ceras, o ésteres de cera u otros compuestos lipofílicos que se usan comúnmente en la técnica para crear formulaciones para aplicación en la piel. En algunas aplicaciones, por ejemplo, durante el uso como un medicamento interno, más o menos la lipofiliidad puede ser deseable, o puede ser deseable la hidrofiliidad. En los casos donde se desea hidrofiliidad, las unidades glicólicas u otras unidades polares pueden usarse como aditivos.

Los compuestos de la presente invención se contemplan para su uso como antioxidantes (o eliminadores de radicales) en un intervalo de aplicaciones donde se usan comúnmente los antioxidantes, que incluyen, pero no se limita al, cuidado de la piel (cosméticos y dermatológicos), uso como un compuesto farmacéutico para mejorar o prevenir las afecciones asociadas con el estrés oxidativo, tales como, pero no se limita a, trastornos neurológicos, enfermedades del corazón, trastornos asociados con la inflamación, etc. El compuesto de la presente invención puede usarse también como antioxidantes en usos no relacionados con la salud, tales como estabilizadores de polímeros, conservantes de alimentos, y similares.

Los compuestos de la presente invención se contemplan además para su uso en mejorar las afecciones asociadas con la inflamación, tales como las causadas por la producción de especies reactivas de oxígeno u otras especies de radicales por tales componentes del sistema inmune como los neutrófilos. Los compuestos de la presente invención, mediante la eliminación de tales especies radicales producidas por el sistema inmunológico, pueden por lo tanto, mediar, prevenir, o mejorar las respuestas del sistema inmunológico.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en las composiciones tópicas que comprenden además, un portador cosméticamente y/o dermatológicamente aceptable. La frase "portador cosméticamente y/o dermatológicamente aceptable", como se usa en la presente descripción, significa que el portador es adecuado para aplicación tópica al tejido queratinoso, que incluye la seguridad para su uso en la aplicación tópica y la compatibilidad con los ingredientes activos (cetolactamas derivadas de fullereno) de la presente invención.

Una cantidad segura y eficaz de portador es de aproximadamente 50% a aproximadamente 99,999%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 99,99%, de aproximadamente 70% a aproximadamente 99,9%, o de aproximadamente 80% a aproximadamente 99% de la composición, dichos porcentajes se refieren a porcentajes en peso.

El ingrediente activo de la presente invención puede disolverse o suspenderse como partículas de sólido en el portador. El ingrediente activo puede disolverse en una o más fases del portador, con sólo una pequeña cantidad del presente ingrediente activo como partículas de sólido en suspensión. En ciertas modalidades, no existe ninguna cantidad medible del presente ingrediente activo como partículas de sólido en suspensión.

El portador usado en la presente invención puede ser cualquiera de una amplia variedad de formas, tales como las que se usan comúnmente en la técnica. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a soluciones simples (a base de agua o aceite), emulsiones (cremas, lociones) y formas sólidas (geles, barras). Los portadores de emulsión, tales como los usados comúnmente en la técnica para hacer por ejemplo, cremas o lociones incluyen, pero no se limitan a, emulsiones de aceite en agua, agua en aceite, agua en aceite en agua, y aceite en agua en silicona.

En el caso en que el portador es una emulsión y el ingrediente activo se disuelve en el portador, es bien conocido en la técnica que el ingrediente activo se distribuirá ya sea en la fase oleosa o acuosa, en dependencia de si el ingrediente activo es soluble en aceite o soluble en agua, o en el caso en el que el ingrediente activo es soluble tanto en agua como en aceite (anfifílico), o el ingrediente activo está presente como un sólido suspendido, el ingrediente activo puede distribuirse tanto en las fases oleosa como acuosa, en una proporción en función de las solubilidades relativas en cada fase.

Los ingredientes activos que se describen en la presente descripción pueden usarse como un componente en partículas de las formulaciones que contienen o no una fase líquida, tales como formulaciones de maquillaje sólidas o líquidas.

Un "compuesto polar" como se usa en la presente descripción, se refiere a los compuestos hidrofílicos o anfifílicos que se disuelven gradualmente en el agua. Los compuestos polares se pueden usar para disolver o solubilizar un ingrediente activo de la presente invención, o de cualquier otra forma proporcionar un componente hidrofílico o anfifílico del portador para un activo de la presente invención, con o sin una fase oleosa presente en la formulación, para formar formulaciones de fase simple o de múltiples fases (emulsión), y con o sin otros ingredientes en la formulación como se describe en la presente descripción. Ejemplos de tales compuestos polares son agua, alcoholes, mezclas de aguas y alcoholes, los hidrogeles consistentes de componentes de agua y alcohol con un agente gelificante, y otros compuestos hidrofílicos como típicamente se usan ya sea solo o en combinación con una fase oleosa para formar formulaciones de fase simple o emulsiones bifásicas. Ejemplos de tales formulaciones bifásicas son las lociones y cremas. Otros ejemplos de compuestos polares son los agentes espesantes hidrofílicos, tales como carbómeros; agentes solubilizantes tales como polímeros, por ejemplo polietilenglicol o polivinilpirrolidona (PVP). Los compuestos polares como se mencionan en la presente descripción pueden usarse en combinación con las versiones hidrofílicas o lipofílicas de los ingredientes activos descritos en la presente invención.

Una modalidad implica el uso de un aceite (lípidos) soluble activo disuelto en un portador oleoso, en donde el portador oleoso puede estar presente con una fase acuosa para formar una emulsión. En ciertas modalidades, el ingrediente activo se disuelve en un portador oleoso para formar una solución simple.

Un "portador oleoso" tal como se usa en la presente descripción se refiere a los compuestos como se conocen comúnmente en la técnica para hacer cosméticos o formulaciones dermatológicas, tales como emulsiones. Los ejemplos incluyen aceites de origen natural, ceras, o ésteres de cera, aceites sintéticos, ceras, o ésteres de cera. Las siliconas se contemplan además, como componentes del portador, así como los compuestos de glicerina, polímeros, copolímeros, y otros ingredientes comunes de la formulación en los cosméticos.

Los portadores oleosos de origen natural incluyen, pero no se limitan a aceite de semilla de albaricoque, aceite de cacahuete, aceite de aguacate, aceite de babasú, aceite de baobab, aceite de semilla de grosella negra, aceite de borraja, aceite de caléndula, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de semilla de arándano, aceite de onagra, aceite de semilla de uva, aceite de avellana, aceite de cáñamo, manteca ilipa, aceite de jojoba, aceite de nuez de Kukui, aceite de macadamia, manteca de mango, aceite de moringa, aceite de oliva, aceite de semilla de papaya, aceite de melocotón, aceite de ciruela, aceite de semilla de granada, aceite de colza, aceite de salvado de arroz, aceite de rosa mosqueta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, manteca de karité, aceite de soja, aceite de semilla de fresa, aceite de girasol, aceite de almendra dulce, y aceite de germen de trigo.

En ciertas modalidades, el ingrediente activo, una cetolactama derivada de fullereno, se disuelve en un portador oleoso de origen natural. En ciertas modalidades, el portador es aceite de semillas de uva, en una concentración entre 0,001% (en peso) y 25% (en peso), entre 0,01% (en peso) y 15% (en peso), o entre 0,1% (en peso) y 5% (en peso). Otras pequeñas cantidades de compuestos están normalmente presentes en tales portadores oleosos de origen natural, tales como antioxidantes (por ejemplo, polifenólicos), vitaminas, ácidos grasos, ésteres, y similares, y son aceptables para su uso en el portador.

En ciertas modalidades, el ingrediente activo está presente como un compuesto disuelto en un portador oleoso líquido, en una concentración suficiente para impartir suficiente color al portador mediante el cual la absorbancia de la formulación en comparación con el aceite parental se incrementa en el intervalo de 100% o más. Esto permite menos luz para penetrar en la solución, que sirve para proteger la solución de potencial fotooxidación. En tales modalidades, el color conferido por el ingrediente activo es notablemente ámbar, marrón rojizo, marrón o gris. Los fullerenos sin derivar, si se usan para hacer una formulación de este tipo, pueden dar un color magenta o rojizo. Diferentes fullerenos, derivados de fullereno, o cetolactama derivada de fullereno pueden requerir diferentes concentraciones para dar una densidad óptica similar.

Se ha encontrado que tal solución simple de una cetolactama derivada de fullereno disuelta en una sustancia oleosa proporciona un método particularmente eficaz para la aplicación del ingrediente activo al tejido queratinoso, ya que permite aplicar una pequeña cantidad de formulación en una dosis deseada dada de ingrediente activo, y con un mínimo de otros componentes que pueden alterar o disminuir la eficacia del principio ingrediente activo, o que pueden dar efectos secundarios no deseados cuando se aplica en la piel. Además, se contempla como parte de la descripción que tales soluciones simples de un derivado de fullereno o fullereno ingrediente activo en donde la densidad óptica se ha aumentado significativamente en comparación con el portador parental, ofrecen la ventaja de ser más estables con respecto a la luz UV o visible inducida por la oxidación.

Los fullerenos, después de la absorbancia de la luz, producen el estado triplete con diferentes rendimientos en dependencia del fullereno y la naturaleza del derivado químico (de aproximadamente 0,1 - 1 rendimiento cuántico, tal como se describió anteriormente), que produce el oxígeno singlete en rendimientos variables en función del fullereno y la naturaleza de derivado químico (de aproximadamente 0,1 - 1 rendimiento cuántico). La generación de oxígeno singlete se conoce que produce productos de degradación que resultan de la reacción del oxígeno singlete u otros productos del estado de triplete del fullereno (tal como superóxido), por ejemplo, epóxidos, que demostraron ser los productos de reacción de oxígeno singlete con el estado de triplete excitado del fullereno.

La reducción de la cantidad relativa de degradación de cualquier fullereno, derivado de fullereno, o cetolactama derivada de fullereno que contiene la fórmula puede ser deseada para reducir al mínimo la pérdida de actividad de la fórmula a través de la fotooxidación. Incluso para los compuestos, tales como los de la presente invención, que tienen una generación de oxígeno singlete puro reducido, pueden someterse a la fotooxidación y romperse, y por lo tanto, es deseable reducir o prevenir una fotooxidación de este tipo.

La reducción de la transmitancia total (haciendo la fórmula más ópticamente densa) es una manera de lograr una reducción en el porcentaje total del ingrediente activo en una formulación que puede fotooxidarse.

La intensidad de la luz en una formulación líquida, tal como una formulación de aceite líquido, decae a lo largo de la trayectoria óptica de acuerdo con la ley de Beer-Lambert:

$$I_1 / I_0 = 10^{-A}$$

Donde  $I_1$  es la intensidad de la luz en un lugar determinado dentro de la muestra,  $I_0$  es la intensidad inicial de la luz, y  $A$  es la absorbancia. La intensidad de la luz en una ubicación dada en la formulación se correlaciona con la velocidad de reacción fotoquímica activada, es decir, intensidades más bajas se corresponden a velocidades más bajas de la reacción fotoquímica, siendo todos los demás factores iguales.

Por lo tanto, los aumentos en la absorbancia (o disminuciones en la transmitancia) pueden tener un efecto dramático en la reducción de la velocidad de reacción de fotooxidación. Este efecto se usa en la práctica, por ejemplo para reducir la fotooxidación del polímero mediante la adición de absorbentes de UV para disminuir la densidad de fotones dentro de un polímero.

En algunos casos, la fotooxidación total no puede prevenirse, pero la cantidad de fotooxidación puede reducirse, lo que permite por ejemplo, una vida útil más larga. La vida útil de los productos cosméticos es importante, ya que en la EU cada producto debe mostrar una fecha "período después de la apertura" (PAO), y se prefieren las fechas PAO más largas.

Los colorantes o pigmentos (por ejemplo, negro de carbono) pueden usarse además para aumentar la absorción y reducir la fotooxidación, como es conocido en la técnica para prevenir la fotooxidación de los polímeros.

No es común para las formulaciones de cosméticos que tengan apariencia fuertemente coloreadas, como históricamente, se cree que productos cosméticos blancos o ligeramente coloreados son más deseables por el consumidor. Así, la minimización de la fotooxidación mediante el aumento de la absorbancia de la formulación y la disminución así, de la luz incidente dentro de la formulación no se ha utilizado previamente.

Se ha encontrado que formulaciones simples de lípidos líquidos en donde la formulación es visiblemente oscura debido a la presencia de un fullereno, derivado de fullereno, o cetolactama derivada de fullereno permanecen estables durante tiempos relativamente largos (por ejemplo, 6, 9, o 12 meses o más), y este efecto se cree que es al menos en parte se debe al efecto de la formulación que es de manera significativa más ópticamente densa que el aceite parental neto. Por ejemplo, se sabe en la técnica que una solución diluida de  $C_{60}$  en tolueno expuesta a la luz y al aire se someterá aproximadamente 10 % o más a la degradación y pérdida de  $C_{60}$  debido a la epoxidación y subsiguiente ruptura de la estructura de fullereno resultante del oxígeno singlete generado a través de la fotoexcitación de  $C_{60}$ . Esto puede ser visto incluso visualmente ya que  $C_{60}$  descompuesto forma un producto negro que se deposita fuera de la solución.

Las formulaciones de un derivado de fullereno y HG2-V1 y HG2-V2 disueltas en aceite de semilla de uva que son notablemente más oscuras que el aceite parental, pero que todavía son convenientes para su uso en la piel (por ejemplo, no se tiñe la piel y la formulación no es desagradable para el uso) expuesta a la luz y al aire durante un año dan una cantidad reducida de productos de descomposición.

Igualmente, se ha descubierto que los fullerenos o derivados de fullereno disueltos en un disolvente adecuado (por ejemplo, aromático) en concentraciones suficientemente altas para reducir la transmitancia óptica de la solución reaccionan con una velocidad más lenta, como un porcentaje del fullereno de partida o concentración del derivado de fullereno, cuando se expone a la luz en comparación con soluciones similares a una concentración más baja.

La formulación, por lo tanto, prevé que cualquier cetolactama derivada de fullereno se disuelve en un portador oleoso en el intervalo de aproximadamente 0,001% (en peso) a 20% (en peso), 0,01% (en peso) a 10% (en peso), o 0,1 % (en peso) a 5% (en peso), en donde la formulación es significativamente más ópticamente densa que el portador parental. El aumento de la densidad óptica de la formulación puede realizarse por el propio ingrediente activo, pero opcionalmente puede realizarse mediante la adición de colorantes, pigmentos, u otros agentes colorantes. Se describe más abajo cómo se puede determinar una concentración óptima del agente de teñido de este tipo; en ciertas modalidades, el agente de teñido es el ingrediente activo además (cetolactama derivada de fullereno), para minimizar, reducir, o eliminar la descomposición fotoquímica activada de la formulación.

5 Los portadores oleosos de origen natural, tales como el aceite de semilla de uva, aceite de oliva, aceite de jojoba (técnicamente un éster de cera), o el aceite de girasol, que son comúnmente usados en las formulaciones de cosméticos tienen una baja absorbancia de la luz a una longitud de onda ( $\lambda$ ) de aproximadamente  $\lambda = 570$  nm. En consecuencia, estos aceites son de color amarillo, verde o amarillo-verde. Ejemplos de los espectros de UV-Vis (medido contra agua) de diversos aceites disponibles en el mercado (un aceite de oliva, un aceite de jojoba, y un aceite de semilla de uva) se muestran en la Figura 5.

10 Todos estos aceites muestran una absorbancia ( $A$ ) a  $\lambda = 570$  nm de  $A_{570}$  menor que 0,05 cuando se mide el aceite puro contra el agua, usando cubetas de 1 cm como es la práctica general. Los perfiles de absorbancia anteriores se miden colocando el aceite puro en la cubeta del espectrómetro de 1 cm de espesor. Se puede observar que los aceites no absorben significativamente en las regiones visible o UV visible, y visualmente, son soluciones relativamente claras, soluciones solo ligeramente coloreadas de un color amarillo o amarillo-verdoso. El aceite de oliva tiene típicamente un aspecto más oscuro (y es por lo tanto más ópticamente denso) que los otros aceites, y esto se puede ver en el perfil de absorción.

15 Espectros de varios derivados de fullereno y una cetolactama derivada de fullereno de la presente invención disueltos en el aceite de semilla de uva se representan en la Figura 6. Claramente, es invariable que hay una absorbancia más significativa en 570 nm, aun cuando el aceite puro no muestre casi ninguna absorbancia en esta longitud de onda como se mostró anteriormente. Los derivados de fullereno y cetolactama derivada de fullereno además aumentan perceptiblemente el perfil de la absorción comparado con el aceite parental puro en todo el intervalo de las longitudes de onda UV y visible. 570 nm se selecciona como una longitud de onda conveniente para medir el aumento de absorción óptica, "o la oscuridad" u "opacidad óptica" de la formulación terminada.

20 Los fullerenos no derivatizados además pueden impartir el aumento deseado en la absorbancia y, así permitir menos fotooxidación y mejora de la vida útil. La Figura más abajo muestra fullerenos no derivatizados (una mezcla de  $C_{60}/C_{70}$ /fullerenos superiores aproximadamente en la proporción molar 70%/25%/5%). Se puede observar que la formulación tiene una absorción óptica aumentada significativamente en comparación con el aceite parental de la semilla de uva como se muestra la Figura 7. Visualmente, la formulación es notablemente más oscura y más ópticamente opaca que el aceite parental puro de semilla de uva.

25 Los fullerenos mayor en peso molecular que  $C_{60}$ , los "fullerenos superiores", por ejemplo,  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$ , típicamente tienen valores de absorción óptica significativamente mayores que  $C_{60}$ , y así puede ser deseable usar en algunos casos  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ , o  $C_{84}$ , ya sea solos o en mezclas, o derivados químicos de los fullerenos superiores, solos o en mezclas para aumentar la densidad óptica de una formulación. En dependencia de cual fullereno se usa o si se usa un derivado químico, el aumento relativo en la absorción en comparación con el aceite parental neto puede ser diferente. Ciertos fullerenos pueden ofrecer un valor de absorción diferente a la misma concentración.

30 En muchos casos, la concentración de cetolactama derivada de fullereno deseada debido a las consideraciones de eficacia antioxidante óptima es mayor que puede ser convenientemente medido por la espectroscopía UV/vis estándar. Para las soluciones concentradas, la dilución puede ser necesaria para obtener un espectro adecuado en la llamada zona visible ( $\lambda = 400$ -700 nm). Si tales soluciones concentradas se miden sin dilución,  $A_{570}$  podrá superar un límite para obtener una medición exacta, o incluso puede ser superior al valor máximo que puede medirse por el espectrómetro. Como un ejemplo, el espectro de una solución concentrada de HG2-V2 en el aceite de semilla de uva (9,2 mg de HG2-V2 disuelto en 3 mL), diluido x10 (v/v) con tolueno, se muestra en la Figura 8. Aquí,  $A_{570}$  es 0,24, lo que significa que sin dilución daría aproximadamente  $A = 2,4$ . Espectrómetros Vis-UV comunes pueden por lo general medir hasta un  $A \approx 5$ , lo que significa que para esta solución una gran parte del espectro ( $\lambda < 510$  nm) no podría haber sido medido con precisión y sin dilución.

35 Tales aumentos en la absorbancia óptica pueden usarse además para las formulaciones cosméticamente o dermatológicamente aceptables que son multifase, tales como emulsiones, como se describe en la presente descripción, mediante el aumento de la absorbancia, tal como se describe en la presente descripción, del componente líquido en el que la cetolactama derivada de fullereno se disuelve o suspende, por ejemplo por medición de la absorbancia de dicha fase líquida antes de la adición de otras fases líquidas, emulsionantes, etc., por ejemplo cuando se forma una crema o loción.

40 En la presente descripción se enseña que una formulación sencilla en donde una cetolactama derivada de fullereno se disuelve en un aceite lípido líquido produce propiedades deseables de la formulación de un eliminador de radicales para la aplicación para el cuidado de la piel, lo que permite un número mínimo de ingredientes que pueden disminuir la eficacia.

45 Además, en la presente descripción se enseña que la adición de una versión epoxidada de una cetolactama derivada de fullereno a una formulación destinada a la aplicación para el cuidado de la piel puede actuar para preservar la formulación y/o reducir la generación de oxígeno y/o superóxido singlete formado por los estados fotoexcitados de dicha cetolactama derivadas de fullereno. Esto sigue del hallazgo (ver Ejemplo 3[f]) que, aunque el rendimiento cuántico de la generación de  $^1O_2$  de fullerenos y derivados de fullereno es alta (hasta 1,0), la generación *neto* de  $^1O_2$  es

sorprendentemente baja en comparación con los fotosensibilizadores conocidos, tales como azul de metileno (MB), y más bajo que el que podría ser predicho por el rendimiento cuántico de oxígeno singlete y la absorción óptica de fullereno, derivado de fullereno, o cetolactama derivada de fullereno. El rendimiento cuántico de  $^1\text{O}_2$  de MB es  $\sim 0,5$ , aproximadamente la mitad de PCBM ( $\sim 1,0$ ), sin embargo, la generación neta de  $^1\text{O}_2$  es 250 veces mayor para MB que para PCBM en una base equimolar. La absorción óptica promedio entre 400 nm y 700 nm es aproximadamente 10 veces mayor para los MB en comparación con PCBM, por lo tanto, MB produce 25 veces la cantidad de  $^1\text{O}_2$  que PCBM en igualdad de absorción y base equimolar, aunque tiene un rendimiento cuántico de  $^1\text{O}_2$  medio que de PCBM. Esto demuestra el efecto que la generación neta de  $^1\text{O}_2$  de fullerenos es de hecho mucho menor que la esperada, debido a los efectos de inactivación de los productos de reacción epóxido formados por la fotooxidación, que se conoce que son inactivadores del estado triplete de fullereno fotoexcitado. Sin embargo, el efecto de epóxidos de fullereno en la generación neta de  $^1\text{O}_2$  no ha sido demostrado hasta ahora. Por lo tanto, la adición de fullerenos mono y multiepoxidados, derivados de fullereno, o cetolactamas derivadas de fullereno a una formulación pueden actuar para minimizar los productos de reacción de los estados fotoexcitados del fullereno, derivado de fullereno, o cetolactama derivado de fullereno.

En la presente descripción se enseña adicionalmente que un experto en la técnica puede prolongar la vida útil de la formulación, teniendo en cuenta que las concentraciones mínimas son necesarias para impartir aumento de la absorbancia a la formulación, medida por los espectros de absorción óptica a la longitud de onda de 570 nm, para reducir la fotooxidación y aumentar la vida útil de la formulación. Por lo tanto, se enseña en la presente descripción que en los casos donde se cree que la concentración activa es suficiente en términos de eficacia antioxidante, puede ser ventajoso aumentar la concentración del ingrediente activo o añadir un aditivo absorbente de la luz para aumentar la absorción óptica y así disminuir el potencial de oxidación fotoquímica activada de la formulación, y así proporcionar una formulación más estable desde el punto de vista de la vida útil. Teniendo tales formulaciones ópticamente densas se toman en consideración más opciones de embalaje, por ejemplo, envases de vidrio que no son de color ámbar, para usarse, que pueden desearse en algunos casos para crear un producto más atractivo. Las formulaciones ópticamente densas de la presente invención que utilizan cetolactamas derivadas de fullereno además no son sorprendentemente desagradables en el uso, ya que la oscuridad de las formulaciones no mancha la piel durante un período de tiempo significativo. Además, tener una formulación más ópticamente densa también puede conferir ventajas después de la aplicación, ya que la película formada sobre la piel es debido a esto además más ópticamente densa, y así permite menor transmisión de la luz a través de la película a las porciones del ingrediente activo que penetran en la piel.

Una formulación en donde las propiedades de fotooxidación se mejoran puede obtenerse midiendo el aumento en la absorción óptica a 570 nm tal como se mide mediante la colocación de la formulación de aceite líquido en una cubeta de 1 cm y asegurando que  $A_{570}$  es 0,1 o mayor, lo que para la mayoría de los aceites equivale a un aumento en la densidad óptica por un factor de 2 o más en comparación con el aceite parental neto. En ciertas modalidades,  $A_{570}$  de la formulación final de cetolactama derivada de fullereno disuelta o suspendida en un portador oleoso es 0,25 o superior. En otras modalidades,  $A_{570}$  de la formulación final es mayor que 0,5. Para la referencia, de un aceite tal como aceite de semilla de uva donde la absorbancia a 570 nm es aproximadamente 0,01, un aumento de la absorbancia a 0,1 puede calcularse por la ley de Beer-Lambert para equivaler a aproximadamente un 20% de disminución en la intensidad de la luz transmitida a 570 nm, y suponiendo cinética de primer orden de la fotoactivación, más o menos una disminución del 20% en la velocidad de oxidación fotoquímica, como el aumento en la absorbancia es típicamente a lo largo de todo el espectro visible y UV. De manera similar, un aumento de absorbancia de 0,5 disminuye la velocidad de oxidación fotoquímica de aproximadamente 70%.

Otros compuestos opcionales que pueden añadirse a esta formulación incluyen agentes de perfume, tales como, pero no limitados a aceites esenciales o aditivos sintéticos tal como se usa comúnmente en la industria del perfume, en el intervalo de entre 0,00001% (en peso). y 1% (en peso), o en el intervalo de 0,0001% (en peso). a 0,001% (en peso). Tales agentes de perfume incluyen aquellos que se usan comúnmente en la técnica para hacer perfumes, tales como aceite de lavanda, y otros aceites derivados de fuentes vegetales o animales. Una formulación de ese tipo incluye el uso de aceite de lavanda puro obtenido de forma natural (Producto # 301981, "Aceite de Lavanda Puro" de Norfolk Lavender, Ltd., Reino Unido) en una concentración de aproximadamente 0,0003% (en peso) añadido al portador de aceite de semilla de uva, que contiene HG2-V2 por ejemplo en una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,1% (en peso) a aproximadamente 0,6% (en peso). Esta concentración del aceite de lavanda imparte una nota apenas perceptible de lavanda, y sirve para enmascarar el olor débil del aceite de semilla de uva, sin producir un olor notablemente fuerte. El aceite de lavanda es una fragancia que se puede usar en la invención como se ha demostrado que tienen propiedades aromaterapéuticas beneficiosas, es bien tolerada por la piel, y se ha demostrado también que tiene propiedades beneficiosas en el cuidado de la piel, tales como propiedades antiinflamatorias.

Además, otros compuestos lípidos solubles, que incluyen pero no se limitan a los antioxidantes, que incluyen pero no se limitan a vitamina E, retinoides, compuestos polifenólicos, Coenzima Q10, u otros aditivos de los ingredientes activos puede añadirse a la formulación. En algunos casos, pueden ser necesarios aditivos necesarios para la estabilidad y la preservación del portador, como se describe en el epígrafe "Otros Componentes" en el presente documento.

Una formulación de ese tipo como se describió anteriormente tiene las ventajas de proporcionar una cantidad segura y eficaz del ingrediente activo mientras que se hace de pocos componentes y con un uso mínimo de otros compuestos portadores que son necesarios para las formulaciones más complejas, tales como las emulsiones. Por ejemplo, los

agentes antimicrobianos no son típicamente necesarios si una fase acuosa no está presente. Del mismo modo, los emulsionantes no son necesarios si la formulación es de una sola fase. Además, la presencia de una emulsión de fase bivalente o la presencia de otros compuestos pueden alterar el transporte y/o la afinidad de las cetolactama derivadas de fullereno de la presente invención, y así es deseable preservar la solubilidad inherente y la afinidad de los compuestos de la presente invención sin ningún tipo de alteración en estas propiedades que pueden ser causados por la presencia de otros compuestos. Así, esta formulación para el cuidado de la piel proporciona para la aplicación tópica sólo los eliminadores de radicales libres de la presente invención con necesidad de menos de otros compuestos que pueden no proporcionar beneficios o incluso pueden proporcionar efectos secundarios no deseados. Una formulación de ese tipo proporciona una entrega eficiente de los compuestos de la presente invención más allá de la barrera del estrato córneo, que es principalmente lipofílica.

Alternativamente, las versiones solubles en agua del ingrediente activo pueden usarse para formar soluciones simples ópticamente densas como se describió anteriormente, donde el portador es acuoso o polar, tal como agua o alcoholes, y el ingrediente activo está presente como partículas en suspensión, o disueltas en el portador acuoso.

Otros portadores adecuados comprenden una emulsión tal como las emulsiones de aceite en agua (por ejemplo, silicona en agua) y emulsiones de agua en aceite, (por ejemplo, emulsiones de agua en silicona). Como se comprenderá por el experto en la técnica, un componente dado se distribuirá principalmente en la fase acuosa u oleosa, en función de la solubilidad en agua/dispensabilidad del componente en la composición.

Las emulsiones de conformidad con la presente invención generalmente contienen una fase acuosa y un lípido o aceite. Las emulsiones pueden contener, además, de aproximadamente 0,1% (en peso) a aproximadamente 10% (en peso), o de aproximadamente 0,2% (en peso), a aproximadamente 5% (en peso), de un emulsionante, basado en el peso de la composición. Los emulsificantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Los emulsionantes adecuados se describen en, por ejemplo, McCutcheon's Detergents y Emulsifiers, North American Edition, páginas 317-324 (1986). Las emulsiones adecuadas pueden tener un amplio intervalo de viscosidades, en dependencia de la forma de producto deseada, para formar lo que se conoce en la técnica como lociones o cremas.

Los portadores aceptables de la presente invención además pueden contener una variedad de otros ingredientes que se usan convencionalmente en los tipos de producto dado, siempre que no alteren de forma inaceptable los beneficios de la invención.

Los componentes opcionales, cuando se incorporan en la composición, deben ser adecuados para uso en el contacto con tejido queratinoso humano sin toxicidad indebida, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica, y similares dentro del alcance del buen criterio. El CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, Segunda Edición (1992) describe una amplia variedad de ingredientes cosméticos y farmacéuticos no limitativos comúnmente usados en la industria del cuidado de la piel, que son adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención. Ejemplos de estas clases de ingredientes incluyen: abrasivos, absorbentes, componentes estéticos, tales como fragancias, pigmentos, coloración/colorantes, aceites esenciales, sensibilizadores de la piel, astringentes, etc. (por ejemplo, aceite de clavo, mentol, alcanfor, aceite de eucalipto, eugenol, lactato de mentilo, destilado de olmo escocés), agentes anti acné, agentes antiaglomerantes, antiespumantes, agentes antimicrobianos (por ejemplo, yodopropilo de butilcarbamato), antioxidantes, aglutinantes, aditivos biológicos, agentes de tamponamiento, agentes de carga, agentes quelantes, aditivos químicos, colorantes, astringentes cosméticos, biocidas cosméticos, desnaturalizantes, astringentes de fármacos, analgésicos externos, formadores o materiales de película, por ejemplo, polímeros, para ayudar a las propiedades formadoras de película y sustantividad de la composición (por ejemplo, copolímero de eicoseno y vinilpirrolidona), agentes opacificantes, ajustadores del pH, propelentes, agentes reductores, secuestrantes, agentes para el blanqueamiento y brillo de la piel, agentes acondicionadores de la piel, agentes y derivados calmantes de la piel y/o curativos, agentes de tratamiento de la piel, espesantes y vitaminas y sus derivados.

Las formulaciones que contienen los compuestos de la presente invención destinados para uso tópico en el cuidado de la piel pueden contener de 0,001% (en peso) o menos hasta un máximo de 20% (en peso) o más de los compuesto (s) de la presente invención, dependiendo del uso destinado y/o compuesto específico.

El estrés oxidativo causado por los radicales libres de las fuentes ambientales, tales como la exposición a la luz, contaminación, humo del cigarrillo, ozono atmosférico, etc. puede prevenirse o remediarse mediante el uso de los presentes compuestos.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse como agentes para mejorar las respuestas del sistema inmune a varias afecciones que implican la generación de especies de radicales libres, tales como  $\cdot\text{NO}$ , que se genera por el sistema inmune para combatir la infección bacteriana, en respuesta a sustancias irritantes, etc. Por ejemplo, el rojo, el aspecto hinchado de las lesiones de acné puede reducirse a través de la aplicación de los presentes compuestos.

Del mismo modo, pueden ser reducidas las respuestas inflamatorias coincidentes con la psoriasis, el eczema, la rosácea y otras afecciones que son el resultado de la respuesta del sistema inmunológico.

Los compuestos de la presente invención además se contemplan para mejorar la salud general y la apariencia de la

piel, especialmente de la cara. Las mejoras en la salud en general pueden obtenerse a través de la reducción de las arrugas, regulación de la sequedad y lo grasiento, mejora en el espesor de la piel, reducción de la hiperpigmentación (manchas con la edad, lunares, u otra decoloración), reducción de cicatrices causadas por heridas en la piel, lesiones de acné, u otras afecciones que llevan a la cicatrización, y otras mejoras en la salubridad general de la piel.

5

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para minimizar los efectos de la exposición al sol, por ejemplo, la aplicación después de la exposición al sol para minimizar la quemadura por el sol y exfoliación. Los compuestos de la presente invención además pueden usarse para prevenir el daño oxidativo causado por la exposición a la luz solar.

10

Los compuestos de la presente invención pueden usarse cuando no existe una afección pre existente, para proporcionar beneficios de humectación y/o para la prevención de afecciones relacionadas con radicales libres, tales como el acné, fotoenvejecimiento, etc.

15

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para mejorar los efectos de los tratamientos de "exfoliación química", tales como el realizado comúnmente usando ácidos  $\alpha$ -glicólicos, ácidos beta-glicólicos, ácidos lácticos, u otros agentes químicos, lo que permite la reparación acelerada de la piel sana, reducción de la sensibilidad, o de otros efectos de los tratamientos de exfoliación química.

20

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para mejorar los efectos de los tratamientos con láser de la piel, tales como el realizado comúnmente para la reducción de arrugas, eliminación de tatuajes, eliminación de crecimientos anormales, eliminación de hiperpigmentación u otros usos, lo que permite la reparación acelerada de una piel sana, disminución de la sensibilidad, u otros efectos de los tratamientos con láser.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para acelerar la curación de heridas en la piel.

25

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para prevenir, mejorar o remediar crecimientos anormales de la piel, tales como crecimientos no cancerosos o cancerosos, tales como melanoma, verrugas, o quistes.

30

En general, cualquier afección donde los radicales libres conducen a un daño u otro perjuicio de la piel puede mejorarse mediante el uso de los presentes compuestos, tales como eritema causado por el tratamiento de radiación o la quimioterapia, las quemaduras solares y exfoliación, quemaduras químicas o térmicas, trastornos inflamatorios, fotoenvejecimiento, arrugas, pérdida de espesor de la piel, el envejecimiento extrínseco que conduce a la flacidez de la piel, color pálido, etc.

35

Los presentes compuestos además se prevén para acelerar la curación natural de tales afecciones, tales como, pero no limitado a: daño a la piel causado por las respuestas inflamatorias, tales como acné, psoriasis, eczema, heridas de la piel, tratamiento con láser, exfoliantes químicos, tratamiento de radiación, quimioterapia, quemaduras térmicas, u otras afecciones poco saludables de la piel.

40

Los presentes compuestos se contemplan para usarse como un componente en o aditivo para formulaciones de pantalla solar o bloqueador solar para prevenir o mejorar los efectos de la exposición al sol, tales como eritema.

45

Los compuestos de la presente invención además pueden usarse solos o en combinación con otros ingredientes nutricionales o farmacéuticos en formulaciones que son bien conocidas en la técnica, tales como agentes de suministro de fármacos, agentes excipientes, etc., para métodos de dosificación oral, intravenosa, sublingual, intramuscular u otros en seres humanos o animales para la prevención o mejora de afecciones, tales como afecciones neurológicas deteriorantes, tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, u otras afecciones neurológicas donde ROS se implican como agentes causantes o de exacerbación. Además, los compuestos de la presente invención puede usarse para mejorar o prevenir la aterosclerosis, aumentar la salud general, aumentar la duración de la vida, o para otras afecciones donde se usan o prescriben antioxidantes.

50

Los compuestos de la presente invención pueden usarse como agentes eliminadores de radicales en aplicaciones no biológicas donde se desea la eliminación de radicales, tales como conservantes de alimentos, conservantes de polímeros, conservantes de formulación de cuidado personal, u otras aplicaciones donde se usan comúnmente antioxidantes.

55

Además, los derivados de cetolactamas derivadas de fullereno exhiben menores niveles LUMO que el fullereno parental, que puede ser conveniente en diversas aplicaciones de la electrónica orgánica para su uso como una de tipo n o semiconductor ambipolar. Las aplicaciones electrónicas orgánicas incluyen pero no se limitan a los fotodiodos orgánicos (fotovoltaicos, fotodetectores), o transistores orgánicos. Los niveles LUMO inferiores de la cetolactama derivada de fullereno en comparación con el fullereno parental pueden ser particularmente aplicable para su uso como un tipo n o semiconductor ambipolar en aplicaciones de transistores orgánicos.

60

#### Definiciones

65

Por conveniencia, ciertos términos empleados en la descripción, ejemplos, y reivindicaciones anexas se recogen aquí.

- 5 El término "aducto" es reconocido en la técnica y se refiere a una nueva especie molecular (AB) formada por la combinación directa de dos entidades moleculares separadas (A + B). El término "bisaducto" se refiere a las especies moleculares AB<sub>2</sub>. El término "trisaducto" se refiere a las especies moleculares AB<sub>3</sub>. Los términos "aducto" y "derivados" se usan indistintamente en la presente descripción. En ciertas modalidades, la especie A representa el núcleo de fullereno y la especie B un aditivo.
- 10 El término "aditivo" se refiere a un producto químico que se une al núcleo fullereno. Por ejemplo, a la porción metil-éster de ácido fenil pentanoico de PCBM se conoce como una porción aditivo.
- 15 El término "cetolactama derivada de fullereno" se refiere a un producto químico con la estructura de la Molécula de 1 (Figura 1), donde R puede ser cualquier grupo químico. Dichas cetolactamas derivadas de fullereno pueden alterarse además por la modificación de la estructura de fullereno para incluir uno o más porciones de cetolactama, y/o la adición de uno o más aditivos de productos químicos, como se describió anteriormente.
- 20 El término "animal" como se usa en la presente descripción puede significar peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos, tales como ratones, ratas, conejos, cabras, gatos, perros, vacas y monos.
- 25 El término "heteroátomo" es reconocido en la técnica y se refiere a un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los ejemplos ilustrativos de heteroátomos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio.
- 30 El término "alquilo" es reconocido en la técnica e incluye grupos alifáticos saturados que incluyen grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En ciertas modalidades, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene aproximadamente 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> para cadena lineal, C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> para cadena ramificada), y alternativamente, aproximadamente 20 o menos. Del mismo modo, los cicloalquilo tienen de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en su estructura anular, y alternativamente aproximadamente 5, 6 o 7 carbonos en la estructura anular.
- 35 A menos que se especifique de otro modo el número de carbonos, "alquilo inferior" significa un grupo alquilo, como se define anteriormente, pero que tiene de uno a aproximadamente diez carbonos, alternativamente de uno a aproximadamente seis átomos de carbono en su estructura de la cadena principal. Del mismo modo, "alqueno inferior" y "alquino inferior" tienen longitudes de cadena similares.
- 40 El término "aralquilo" es reconocido en la técnica y se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).
- 45 Los términos "alqueno" y "alquino" son reconocidos en la técnica y se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilo descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple, respectivamente.
- 50 El término "arilo" es reconocido en la técnica y se refiere a grupos aromáticos de un solo anillo con 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, naftaleno, antraceno, pireno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Aquellos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura anular además pueden ser denominados como "heterociclos de arilo" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede sustituirse en una o más posiciones del anillo con tales sustituyentes como se describió anteriormente, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfidrido, imino, amido, fosfato, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, porciones aromáticas o heteroaromáticas, -CF<sub>3</sub>, -CN, o similares. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos fusionados") en donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, cicloalquino, arilo y/o heterociclilo.
- 55 Los términos orto, meta y para son reconocidos en la técnica y se refieren a 1,2-, 1,3- y 1,4-bencenos disustituidos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.
- 60 Los términos "heterociclilo", "heteroarilo", o "grupo heterocíclico" son reconocidos en la técnica y se refieren a estructuras de anillo de 3 a aproximadamente 10 miembros, alternativamente anillos de 3 a aproximadamente 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen uno a cuatro heteroátomos. Los heterociclos además pueden ser policiclos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxanteno, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina fenotiazina, furazan, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidionas, sultamas, sultonas, y similares. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más
- 65

posiciones con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, una porción aromática o heteroaromática,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ , o similares.

5 Los términos "policiclilo" o "grupo policíclico" son reconocidos en la técnica y se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclilos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados". Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan anillos "puenteados". Cada uno de los anillos del policiclo puede sustituirse con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, una porción aromática o heteroaromática,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ , o similares.

15 El término "carbociclo" es reconocido en la técnica y se refiere a un anillo aromático o no aromático en el que cada átomo del anillo es carbono.

20 El término "nitro" es reconocido en la técnica y se refiere a  $-\text{NO}_2$ ; el término "halógeno" es reconocido en la técnica y se refiere a  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  o  $-\text{I}$ ; el término "sulfidrilo" es reconocido en la técnica y se refiere a  $-\text{SH}$ ; el término "hidroxilo" significa  $-\text{OH}$ ; y el término "sulfonilo" es reconocido en la técnica y se refiere a  $-\text{SO}_2$ . "Haluro" designa el anión correspondiente de los halógenos, y "pseudohaluro" tiene la definición recogida en el 560 de "Advanced Inorganic Chemistry" por Cotton y Wilkinson.

25 Los términos "amina" y "amino" son reconocidos en la técnica y se refieren tanto a aminas no sustituidas y sustituidas, por ejemplo, una porción que se puede representar por las fórmulas generales:



35 en donde R50, R51 y R52 cada uno independientemente representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo,  $-(\text{CH}_2)_m$ -R61, o R50 y R51 en conjunto con el átomo de N al cual se unen completo un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular; R61 representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un entero en el intervalo de 1 a 8. En ciertas modalidades, sólo uno de R50 o R51 puede ser un carbonilo, por ejemplo, R50, R51 y el nitrógeno juntos no forman una imida. En otras modalidades, R50 y R51 (y opcionalmente R52) cada uno independientemente representan un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, o  $-(\text{CH}_2)_m$ -R61. Así, el término "alquilamina" incluye un grupo amina, tal como se define anteriormente, que tiene un alquilo sustituido o no sustituido unido a él, es decir, al menos uno de R50 y R51 es un grupo alquilo.

45 El término "acilamino" es reconocido en la técnica y se refiere a una porción que puede ser representada por la fórmula general:



en donde R50 es como se define anteriormente, y R54 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, o  $-(\text{CH}_2)_m$ -R61, donde m y R61 son como se definen anteriormente.

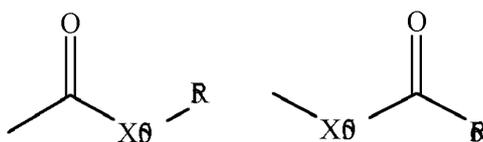
55 El término "amido" es reconocido en la técnica como un carbonilo amino sustituido e incluye una porción que puede ser representada por la fórmula general:



65 en donde R50 y R51 son como se definen anteriormente. Ciertas modalidades de la amida en la presente invención no incluirán las imidas las cuales pueden ser inestables.

El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, que tiene un radical de azufre unido a él. En ciertas modalidades, la porción de "alquiltio" se representa por uno de -S-alquilo, -S-alqueno, -S-alquino, y -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R61, en donde m y R61 se definen anteriormente. Los grupos alquiltio representativos incluyen metiltio, etil tio y similares.

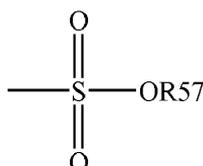
El término "carboxilo" es reconocido en la técnica e incluye tales porciones que puedan ser representados por las fórmulas generales:



en donde X50 es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R55 y R56 representa un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R61 o una sal farmacéuticamente aceptable, R56 representa un hidrógeno, un alquilo, un alqueno o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R61, donde m y R61 se definen anteriormente. Cuando X50 es un oxígeno y R55 o R56 no es hidrógeno, la fórmula representa un "éster". Cuando X50 es un oxígeno y R55 es como se define anteriormente, la porción se denomina en la presente descripción como un grupo carboxilo, y particularmente cuando R55 es un hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico". Cuando X50 es un oxígeno y R56 es hidrógeno, la fórmula representa un "formiato". Generalmente, cuando el átomo de oxígeno de la fórmula anterior se reemplaza por azufre, la fórmula representa un grupo "tiolcarbonylo". Cuando X50 es un azufre y R55 o R56 no es hidrógeno, la fórmula representa un "tioléster." Cuando X50 es un azufre y R55 es hidrógeno, la fórmula representa un "ácido tiolcarboxílico." Cuando X50 es un azufre y R56 es hidrógeno, la fórmula representa un "tioformiato." Por otra parte, cuando X50 es un enlace, y R55 no es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo "cetona". Cuando X50 es un enlace, y R55 es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo "aldehído".

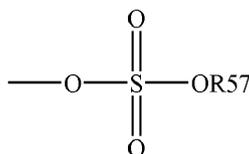
Los términos "alcoxilo" o "alcoxi" son reconocidos en la técnica y se refieren a un grupo alquilo, como se define anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido a él. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, terc-butoxi y similares. Un "éter" es dos hidrocarburos covalentemente enlazados por un oxígeno. En consecuencia, el sustituyente de un alquilo que hace que el alquilo un éter sea o se asemeje a un alcoxilo, tal como puede ser representado por uno de -O-alquilo, -O-alqueno, -O-alquino, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R61, donde m y R61 se describen anteriormente.

El término "sulfonato" es reconocido en la técnica y se refiere a un resto que puede ser representado por la fórmula general:



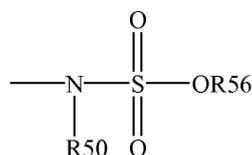
en la que R57 es un par de electrones, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o arilo.

El término "sulfato" es reconocido en la técnica e incluye una porción que puede ser representada por la fórmula general:



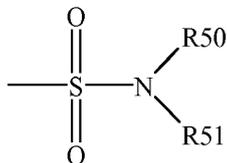
en la que R57 es como se define anteriormente;

El término "sulfonamido" es reconocido en la técnica e incluye una porción que puede ser representada por la fórmula general:



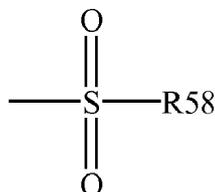
en la que R50 y R56 son como se definen anteriormente.

5 El término "sulfamoilo" es reconocido en la técnica y se refiere a una porción que puede ser representada por la fórmula general:



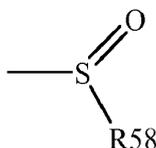
15 en la que R50 y R51 son como se definen anteriormente.

El término "sulfonilo" es reconocido en la técnica y se refiere a una porción que puede ser representada por la fórmula general:



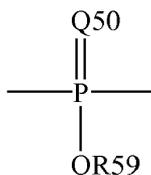
en la que R58 es uno de los siguientes: hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

30 El término "sulfóxido" es reconocido en la técnica y se refiere a una porción que puede ser representada por la fórmula general:

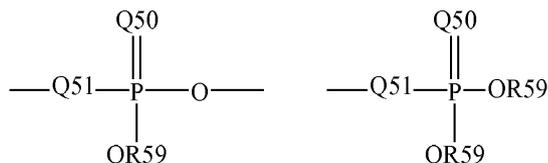


en la que R58 se define anteriormente.

El término "fosforilo" es reconocido en la técnica y puede en general ser representado por la fórmula:

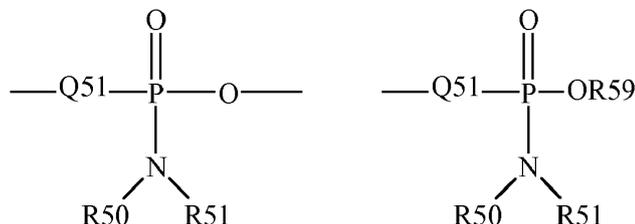


en donde Q50 representa S o O, y R59 representa hidrógeno, un alquilo inferior o un arilo. Cuando se usa para sustituir, por ejemplo, un alquilo, el grupo fosforilo del fosforialquilo pueden ser representado por las fórmulas generales:



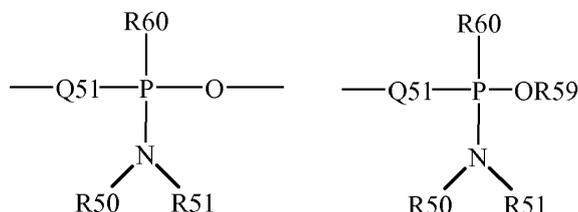
en donde Q50 y R59, cada uno independientemente, se han definido anteriormente, y Q51 representa O, S o N. Cuando Q50 es S, la porción fosforilo es un "fosforotioato".

El término "fosforamidita" es reconocido en la técnica y puede ser representado en las fórmulas generales:



en donde Q51, R50, R51 y R59 son como se definen anteriormente.

El término "fosfonamidita" es reconocido en la técnica y puede ser representado en las fórmulas generales:



en donde Q51, R50, R51 y R59 son como se definen anteriormente, y R60 representa un grupo alquilo inferior o un arilo.

Sustituciones análogas pueden hacerse a grupos alquenoilo y alquinoilo para producir, por ejemplo, aminoalquenoilos, aminoalquinoilos, amidoalquenoilos, amidoalquinoilos, iminoalquenoilos, iminoalquinoilos, tioalquenoilos, tioalquinoilos, alquenoilos o alquinoilos carbonilo sustituido.

La definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, y similares, cuando se produce más de una vez en cualquier estructura, pretende ser independiente de su definición en otra parte en la misma estructura.

El término "selenoalquilo" es reconocido en la técnica y se refiere a un grupo alquilo que tiene un grupo seleno sustituido unido al mismo. "Selenoéteres" ilustrativos que pueden sustituirse en el alquilo se seleccionan de uno de -Se-alquilo, -Se-alquenoilo, -Se-alquinoilo, y -Se-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R61, estando m y R61 definidos anteriormente.

Los términos triflilo, tosilo, mesilo, y nonaflilo son reconocidos en la técnica y se refieren a grupos trifluorometanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, metanosulfonilo, y nonafluorobutanosulfonilo, respectivamente. Los términos triflato, tosilato, mesilato, y nonaflato son reconocidos en la técnica y se refieren a grupos funcionales de éster de trifluorometanosulfonato, éster *p*-toluenosulfonato, éster de metanosulfonato, y éster de nonafluorobutanosulfonato y moléculas que contienen dichos grupos, respectivamente.

Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts y Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más completa de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos de experiencia ordinaria en la técnica aparece en el primer número de cada volumen del Journal of Organic Chemistry; esta lista se presenta típicamente en una tabla titulada Lista Estándar de Abreviaturas.

Pueden existir ciertos compuestos contenidos en las composiciones de la presente invención, en particular, formas geométricas o estereoisómeras. Además, los polímeros de la presente invención además pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla todos estos compuestos, que incluyen isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), sus mezclas racémicas, y otras de sus mezclas, que caen dentro del alcance de la invención. Átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como sus mezclas, se pretenden que se incluyan en esta invención.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular del compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, donde se separa la mezcla diastereómera resultante y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, las sales diastereoméricas se forman con un ácido o base ópticamente activo adecuado, seguido por la resolución de los

diastereómeros así formados por cristalización fraccional o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

5 Se debe entender que la "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que la sustitución es de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución resulta en un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta espontáneamente ninguna transformación tal como mediante reorganización, ciclización, eliminación, u otra reacción.

10 El término "sustituido" se contempla además para incluir todos los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos anteriormente en la presente descripción. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y el mismo o diferente para los compuestos orgánicos adecuados. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquiera de los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos descritos en la presente descripción que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Esta invención no pretende estar limitada de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos.

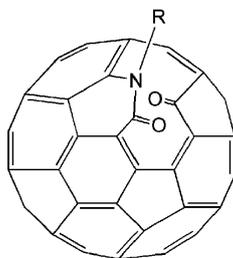
20 La frase "grupo protector" como se usa en la presente descripción significa sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. Ejemplos de tales grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, silil éteres de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. El campo de la química del grupo protector ha sido revisado (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2da ed.; Wiley: Nueva York, 1991). Las formas protegidas de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de esta invención.

25 Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry y Physics, 67ma Ed., 1986-87, cubierta interior.

30 Ciertas composiciones y Usos de la Invención

Fórmula I

35 Un aspecto de la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno seleccionada del grupo que consiste en compuestos cetolactama derivados de C<sub>60</sub> de la Fórmula I:



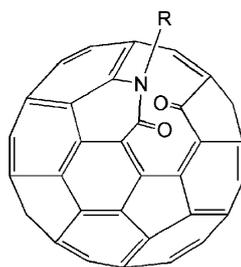
45

I

50 o compuestos de la Fórmula I en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos C<sub>70</sub>, C<sub>76</sub>, C<sub>78</sub>, C<sub>84</sub>, o C<sub>90</sub>, en donde R es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, estando dicho alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, grupo arilo, grupo heteroarilo, átomo de halógeno, o grupo hidroxilo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> lineal, o un grupo -O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'; n es 1 a 100 inclusive, y R' es hidrógeno, arilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno seleccionada del grupo que consiste en compuestos cetolactama derivada de C<sub>60</sub> de la Fórmula I:

60



I

5

10

15

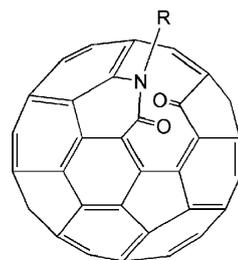
20

o compuestos de la Fórmula I en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$ , o  $C_{90}$ , en donde R es un alquilo  $C_1-C_{30}$ , alquenilo  $C_1-C_{30}$ , o alquinilo  $C_1-C_{30}$ , estando dicho alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo  $C_1-C_{20}$ , grupo arilo, grupo heteroarilo, átomo de halógeno, o grupo hidroxilo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con dos o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, grupos alquilo  $C_1-C_{30}$ , grupos alcoxi  $C_1-C_{30}$ , y grupos  $O(CH_2CH_2O)_nR'$ ; n es 1 a 100 inclusive, y R' es hidrógeno, arilo, alquilo  $C_1-C_{30}$ , alquenilo  $C_1-C_{30}$  o alquinilo  $C_1-C_{30}$ . En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi  $C_9-C_{50}$  ramificado.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno seleccionada del grupo que consiste en compuestos cetolactama derivados de  $C_{60}$  de la Fórmula I:

25

30



I

35

40

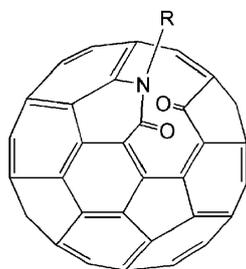
o compuestos de la Fórmula I en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$ , o  $C_{90}$  en donde R es un alquilo  $C_1-C_{30}$ , alquenilo, o alquinilo, estando dicho alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con dos o más grupos independientemente seleccionado del grupo que consiste en grupos alquilo  $C_1-C_{20}$ , arilos, heteroarilos, halógenos, y grupos hidroxilos, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, grupos alquilo  $C_1-C_{30}$ , grupos alcoxi  $C_1-C_{30}$ , y grupos  $O(CH_2CH_2O)_nR'$ ; n es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, alquilo  $C_1-C_{30}$ , alquenilo  $C_1-C_{30}$  o alquinilo  $C_1-C_{30}$ . En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi  $C_9-C_{50}$  ramificado.

45

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno seleccionada del grupo que consiste en compuestos cetolactama derivada de  $C_{60}$  de la Fórmula I:

50

55



I

60

65

o compuestos de la Fórmula I en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$ , o  $C_{90}$  f, en donde R es arilo o heteroarilo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, grupos alquilo  $C_1-C_{30}$ , grupos alcoxi  $C_1-C_{30}$ , y grupos  $O(CH_2CH_2O)_nR'$ ; n es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, alquilo  $C_1-C_{30}$ , alquenilo  $C_1-C_{30}$  o alquinilo  $C_1-C_{30}$ . En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi  $C_9-C_{50}$  ramificado.

En ciertas modalidades, R es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, estando dicho alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, grupo arilo, grupo heteroarilo, átomo de halógeno, o grupo hidroxilo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> lineal, o un grupo -O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'; n es 1 a 100 inclusive y R' es hidrógeno, arilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

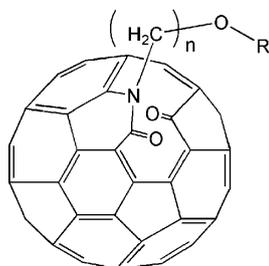
En otras ciertas modalidades, R es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, estando dicho alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, grupo arilo, grupo heteroarilo, átomo de halógeno, o grupo hidroxilo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con dos o más grupos independientemente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógenos, o grupos hidroxilo, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, y grupos O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'; n es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificada.

Todavía en otras modalidades, R es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquenilo, o alquinilo, estando dicho alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con dos o más grupos independientemente seleccionado del grupo que consiste en grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, arilos, heteroarilos, halógenos, y grupos hidroxilo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, y grupos O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'; n es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

Todavía en otras modalidades, R es arilo o heteroarilo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupo hidroxilo, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, y grupos O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'; n es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

### 30 Fórmula II

Un aspecto de la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno seleccionada del grupo que consiste en compuestos cetolactama derivadas de fullereno C<sub>60</sub> de la Fórmula II:



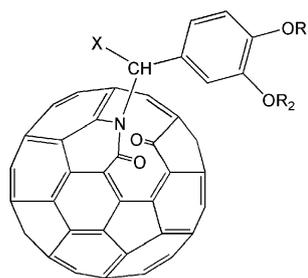
II

o compuestos de la Fórmula II en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos C<sub>70</sub>, C<sub>76</sub>, C<sub>78</sub>, C<sub>84</sub>, o C<sub>90</sub>, en donde n es incluso 2 a 30; R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, arilo, y heteroarilo, estando dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, y grupos O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'; n es 1 a 100 inclusive; y R' es H o arilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

En ciertas modalidades, n es incluso 2 a 30; R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, arilo, y heteroarilo, estando dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, y grupos O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'; n es 1 a 100 inclusive; y R' es H o arilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

### Fórmula III

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno seleccionada del grupo que consiste en compuestos cetolactama derivadas de C<sub>60</sub> de la Fórmula III:



III

5

10

15

20

25

o compuestos de la Fórmula III en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos C<sub>70</sub>, C<sub>76</sub>, C<sub>78</sub>, C<sub>84</sub>, o C<sub>90</sub>, en donde X se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, arilo, y heteroarilo, estando dicho alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilos, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, y grupos O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'; n es 1 a 100 inclusive; R' es H o arilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>; R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> y alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, estando dicho alquilo, alquenilo, o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilos, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, y grupos O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>R"; m es 1 a 100 inclusive; R" es H o arilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>; R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> y alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, estando dicho alquilo, alquenilo, o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> y grupos O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R"; p es 1 a 100 inclusive; y R" es hidrógeno, arilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

30

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la antes mencionada cetolactama derivada de fullereno, en donde X es H o alquilo; R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>10</sub>-C<sub>24</sub>; y R<sub>2</sub> es CH<sub>3</sub>.

35

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la antes mencionada cetolactama derivada de fullereno, en donde X es H; R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>22</sub>; y R<sub>2</sub> es CH<sub>3</sub>.

40

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la antes mencionada cetolactama derivada de fullereno, en donde X es H; R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>16</sub>; y R<sub>2</sub> es CH<sub>3</sub>.

45

En ciertas modalidades, X se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, arilo, y heteroarilo, estando dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, y grupos O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'; n es 1 a 100 inclusive; R' es H o arilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>; R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> y alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, estando dicho alquilo, alquenilo, o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, y grupos O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>R"; m es 1 a 100 inclusive; R" es H o arilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>; R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> y alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, estando dicho alquilo, alquenilo, o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, y grupos O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R"; p es 1 a 100 inclusive y R" es hidrógeno, arilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> o alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

50

En otras modalidades, X es H o alquilo; R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>10</sub>-C<sub>24</sub>; y R<sub>2</sub> es CH<sub>3</sub>.

Todavía en otras modalidades, X es H; R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>22</sub>; y R<sub>2</sub> es CH<sub>3</sub>.

55

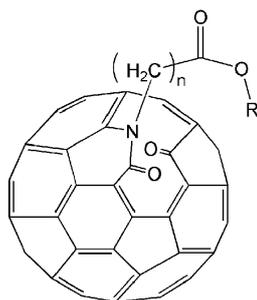
Aún en otras modalidades, X es H; R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>16</sub>; y R<sub>2</sub> es CH<sub>3</sub>.

#### Fórmula IV

60

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno seleccionada del grupo que consiste en compuestos cetolactama derivadas de C<sub>60</sub> de fórmula IV:

65



IV

5

10

15 o compuestos de la Fórmula IV en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$ , o  $C_{90}$ , en donde n es incluso 1 a 30; R se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_{30}$ , alquenilo  $C_1-C_{30}$ , alquinilo  $C_1-C_{30}$ , arilo y heteroarilo, estando dicho alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilos, grupos alquilo  $C_1-C_{30}$ , grupos alcoxi  $C_1-C_{30}$ , y grupos  $O(CH_2CH_2O)_mR'$ ; m es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, alquilo  $C_1-C_{30}$ , alquenilo  $C_1-C_{30}$  o alquinilo  $C_1-C_{30}$ . En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi  $C_9-C_{50}$  ramificado.

20

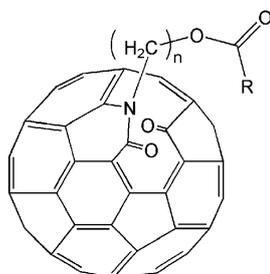
En ciertas modalidades, n es incluso 1 a 30; R se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_{50}$ , alquenilo  $C_1-C_{50}$ , alquilino  $C_1-C_{50}$ , arilo y heteroarilo, estando dicho alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, o alquilino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo  $C_1-C_{50}$ , grupos alcoxi  $C_1-C_{50}$ , y grupos  $O(CH_2CH_2O)_mR'$ ; m es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, alquilo  $C_1-C_{50}$ , alquenilo  $C_1-C_{50}$  o alquilino  $C_1-C_{50}$ . En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi  $C_9-C_{50}$  ramificado.

25

### 30 Fórmula V

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno seleccionado del grupo que consiste en compuestos cetolactamas derivadas de  $C_{60}$  de la Fórmula V:

35



V

40

45

o compuestos de la Fórmula V en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$ , o  $C_{90}$ , en donde n es incluido 2 a 30; R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_{30}$ , alquenilo  $C_1-C_{30}$ , alquilino  $C_1-C_{30}$ , arilo y heteroarilo, estando dicho alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, o alquilino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo  $C_1-C_{30}$ , grupos alcoxi  $C_1-C_{30}$  y grupos  $O(CH_2CH_2O)_mR'$ ; m es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, alquilo  $C_1-C_{30}$ , alquenilo  $C_1-C_{30}$  o alquilino  $C_1-C_{30}$ . En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi  $C_9-C_{50}$  ramificado.

50

En ciertas modalidades, n es incluso 2 a 30; R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_{50}$ , alquenilo  $C_1-C_{50}$ , alquilino  $C_1-C_{50}$ , arilo, y heteroarilo, estando dicho alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, o alquilino opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo  $C_1-C_{50}$ , grupos alcoxi  $C_1-C_{50}$ , y grupos  $O(CH_2CH_2O)_mR'$ ; m es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, alquilo  $C_1-C_{50}$ , alquenilo  $C_1-C_{50}$  o alquilino  $C_1-C_{50}$ . En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi  $C_9-C_{50}$  ramificado.

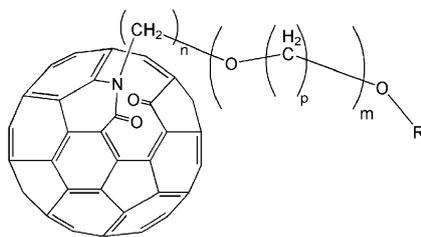
55

60

### Fórmula VI

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno seleccionada del grupo que consiste en compuestos cetolactama derivada de  $C_{60}$  de fórmula VI:

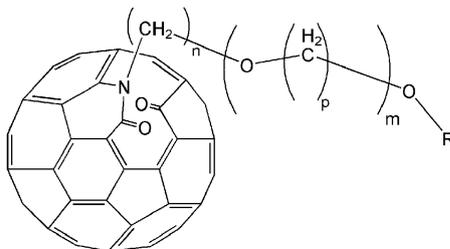
65



VI

o compuestos de la Fórmula V en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos C<sub>70</sub>, C<sub>76</sub>, C<sub>78</sub>, C<sub>84</sub>, o C<sub>90</sub>, en donde n es incluso 2 a 30; m es 1 a 100 inclusive; p es 2 o 3; R se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alquilino C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, arilo y heteroarilo, estando dicho alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, o alquilino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, y grupos O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>R'; q es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> o alquilino C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno seleccionada del grupo que consiste en compuestos cetolactama derivada de C<sub>60</sub> de la Fórmula VI:



VI

o compuestos de la Fórmula VI en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos C<sub>70</sub>, C<sub>76</sub>, C<sub>78</sub>, C<sub>84</sub>, o C<sub>90</sub>, en donde n es incluso 2 a 30; m es 1 a 100 inclusive; p es 2 o 3; R es -C(O)-X; X se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alquilino C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, arilo, y heteroarilo, estando dicho alquilo, alqueno, alquilino, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, y grupos O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>R'; q es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> o alquilino C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la antes mencionada cetolactama derivada de fullereno, en donde el compuesto se basa en C<sub>60</sub>. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la antes mencionada cetolactama derivada de fullereno, en donde el compuesto se basa en C<sub>70</sub>. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la antes mencionada cetolactama derivada de fullereno, en donde el compuesto se basa en C<sub>76</sub>. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la antes mencionada cetolactama derivada de fullereno, en donde el compuesto se basa en C<sub>78</sub>. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la antes mencionada cetolactama derivada de fullereno, en donde el compuesto se basa en C<sub>84</sub>. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la antes mencionada cetolactama derivada de fullereno, en donde el compuesto se basa en C<sub>90</sub>.

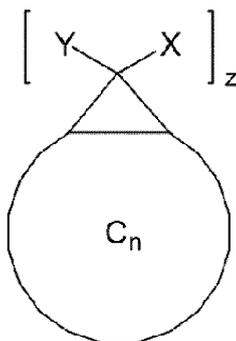
En otras modalidades, n es incluso 2 a 30; m es 1 a 100 inclusive; p es 2 o 3; R se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquilino C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, arilo, y heteroarilo, estando dicho alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, o alquilino opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, y grupos O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>R'; q es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> o alquilino C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

En otras ciertas modalidades, n es incluso 2 a 30; m es 1 a 100 inclusive; p es 2 o 3; R es -C(O)-X; X se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alquilino C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, arilo, y heteroarilo, estando dicho alquilo, alqueno, alquilino, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, y grupos O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>R'; q es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> o alquilino C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

Otros Derivados de Fullereno

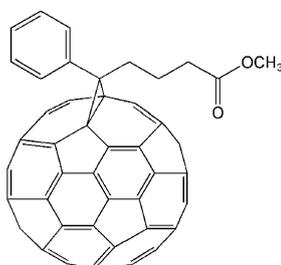
En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la antes mencionada cetolactama derivada de fullereno, en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la antes mencionada cetolactama derivada de fullereno, en donde dichos aditivos adicionales son puentes de metano, pirrolidinas, epóxidos, o una de sus mezclas.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a los aductos de puente de metano antes mencionados (además denominado como derivados de metanofullereno). Un ejemplo de un derivado de metanofullereno es un metanofullereno que tiene la estructura general:



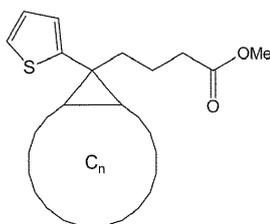
El grupo  $-C(X)(Y)$  se une al fullereno a través de un puente de metano, que puede obtenerse a través de la bien conocida química de la adición de diazoalcano (W. Andreoni (ed.), *The Chemical Physics of Fullerenes 10 (y 5) Years Later*, 257 - 265, Kluwer, 1996.). X y Y son arilo, alquilo, u otras porciones químicas que pueden unirse convenientemente a través de la adición de diazoalcano ya sea por la modificación del precursor de diazoalcano o después de la adición de diazoalcano por modificación del derivado de fullereno. En el derivado monoadducto z es 1; en el derivado bisadducto, z es 2, y así sucesivamente.

Un ejemplo es la molécula donde X es un arilo no sustituido, y Y es metil-éster del ácido-butírico. Esta molécula se denomina comúnmente metil-éster del ácido fenil- $C_n$ -butírico (PCBM):



$[C_n]$ PCBM

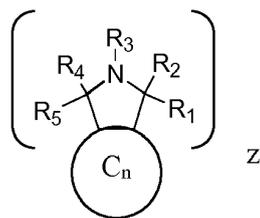
Otro ejemplo es la molécula donde X es un tiofenilo, y Y es metil-éster del ácido-butírico. Esta molécula se denomina comúnmente metil-éster del ácido tienil- $C_n$ -butírico ( $[C_n]$ ThCBM):



$[C_n]$ ThCBM

En los dos ejemplos anteriores, n representa el número de carbonos que comprende el fullereno y es 60, 70, 76, 78, 84, 90, o mayor.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a los antes mencionados derivados de pirrolidina de fullereno. Un ejemplo es el derivado de fullereno Prato, representado por la estructura general:



5

10 en donde

$C_n$  es un fullereno unido a  $-C(R_4R_5)-N(R_3)-C(R_1R_2)-$ ;

15

$n$  es 60, 70, 76, 78, 84, 90, o mayor;

$R_1$  es opcionalmente sustituido arilo o aralquilo;

20

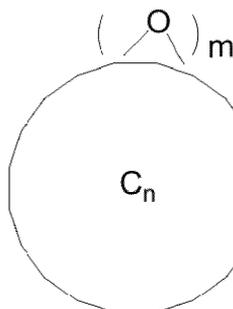
$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , y  $R_5$  son independientemente alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido; y

$z$  es 1 a 6.

25

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a los epóxidos antes mencionados, en donde un fullereno, derivado de fullereno, o cetolactama derivada de fullereno tiene uno o más epóxidos unidos a la estructura de fullereno o cetolactama derivada de fullereno, como se representa en las estructuras más abajo. Tales derivados pueden usarse en las formulaciones como un único ingrediente, o como un aditivo para las formulaciones que comprende uno o más fullerenos, derivados de fullereno, o cetolactamas derivada de fullereno como ingredientes activos. El fullereno, derivado de fullereno o cetolactama derivada de fullereno al que uno o más epóxidos se unen puede ser  $C_{60}$ ,  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$ , o  $C_{90}$  y  $m$  puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 20. Tales epóxidos actúan para inactivar los estados fotoexcitados de un fullereno, derivado de fullereno, o cetolactama derivada de fullereno, y así pueden usarse como un aditivo en el intervalo de 0,001% (en peso) a 20% (en peso) para una formulación, por ejemplo útil en el cuidado de la piel, que comprende uno o más fullerenos, derivados de fullereno, o cetolactamas derivadas de fullereno. Uno o más de los epóxidos descritos en la presente descripción además pueden usarse como un antioxidante activo solo, en el intervalo de 0,001% (en peso) a 20% (en peso), 0,01% (en peso) a 10% (en peso), 0,1% (en peso) a 0,5% (en peso) en una formulación para el cuidado de la piel como se describe en la presente descripción. Sin pretender ser limitativos, los ejemplos de epóxidos unidos a la estructura de un fullereno, cetolactama derivada de fullereno, y derivados de fullerenos se representan más abajo.

40



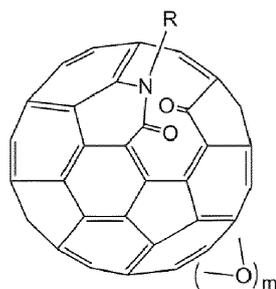
45

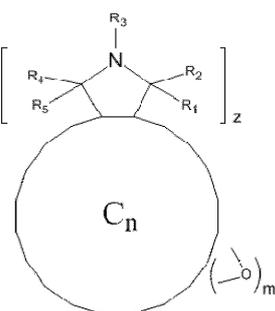
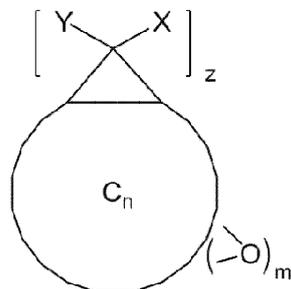
50

55

60

65





Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición cosmética o dermatológica que comprende: al menos una cetolactama derivada de fullereno seleccionada de las cetolactamas derivadas de los fullerenos antes mencionadas (es decir, compuestos de cetolactamas derivadas de C<sub>60</sub> de la Fórmula I-VI, compuestos de la Fórmula I-VI en donde uno o más aductos adicionales se unen a la estructura de fullereno y los análogos correspondientes de estos C<sub>70</sub>, C<sub>76</sub>, C<sub>78</sub>, C<sub>84</sub>, o C<sub>90</sub>); y un portador cosméticamente o dermatológicamente aceptable.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, que comprende además uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en abrasivos, absorbentes, componentes estéticos, tales como fragancias, pigmentos, colorantes, aceites esenciales, sensibilizadores de la piel, astringentes, aceite de clavo, mentol, alcanfor, aceite de eucalipto, eugenol, lactato de mentilo, destilado de olmo escocés, agentes anti-acné, agentes antiaglutinantes, agentes antiespumantes, agentes antimicrobianos, yodopropilo butilcarbamato, antioxidantes, aglutinantes, aditivos biológicos, agentes de tamponamiento, agentes de carga, agentes quelantes, aditivos químicos, colorantes, astringentes cosméticos, biocidas cosméticos, desnaturalizantes, astringentes de fármacos, analgésicos externos, materiales o formadores de película, polímeros para ayudar a las propiedades formadoras de película y sustantividad de la composición, copolímero de eicoseno y vinil pirrolidona, agentes opacificantes, ajustadores del pH, propelentes, agentes reductores, secuestrantes, agentes para el blanqueamiento y brillo de la piel, agentes acondicionadores de la piel, agentes o derivados calmantes de la piel, agentes y derivados curativos, agentes de tratamiento de la piel, espesantes, vitaminas y sus derivados.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, que comprende además aceite de lavanda.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, en donde la concentración de dicho aceite de lavanda en dicha composición está entre aproximadamente 0,00001% (en peso) y aproximadamente 0,001% (en peso).

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, que comprende además al menos dos cetolactamas derivadas de fullereno seleccionadas de cetolactamas derivadas de fullereno antes mencionadas (es decir, compuestos cetolactama derivadas de C<sub>60</sub> de formulas I-VI, compuestos de la Fórmula I-VI en donde uno o más aductos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los correspondientes análogos de estos C<sub>70</sub>, C<sub>76</sub>, C<sub>78</sub>, C<sub>84</sub>, o C<sub>90</sub>).

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, en donde el portador cosmético o dermatológicamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en aceites naturales, aceites sintéticos, ceras, y cera-ésteres.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, en donde la composición tiene un valor de absorbancia a la longitud de onda 570 nm de más de aproximadamente 0,1.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, en donde la composición tiene un valor de absorbancia a la longitud de onda 570 nm de más de aproximadamente 0,25.

5 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, en donde la composición tiene un valor de absorbancia a la longitud de onda 570 nm de más de aproximadamente 0,5.

10 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, en donde el portador cosmético o dermatológicamente aceptable es una emulsión seleccionada del grupo que consiste en emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, emulsiones de agua en aceite en agua, y emulsiones de aceite en agua en silicona.

15 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, en donde el portador cosmético o dermatológicamente aceptable es una sola fase, líquida.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, en donde el portador cosmético o dermatológicamente aceptable es un portador oleoso de una sola fase, líquida.

20 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, en donde el portador cosmético o dermatológicamente aceptable se deriva de las plantas.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, en donde el portador cosmético o dermatológicamente aceptable es el aceite de semilla de uva.

25 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, en donde dicha cetolactama derivada de fullereno se disuelve en el portador cosmético o dermatológicamente aceptable.

30 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, en donde la concentración de dicha cetolactama derivada de fullereno en dicha composición está entre aproximadamente 0,001% (en peso) y aproximadamente 20% (en peso).

35 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, en donde la concentración de dicha cetolactama derivada de fullereno en dicha composición está entre aproximadamente 0,001% (en peso) y aproximadamente 10% (en peso).

40 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica antes mencionada, en donde la concentración de dicha cetolactama derivada de fullereno en dicha composición está entre aproximadamente 0,1% (en peso) y aproximadamente 1% (en peso).

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una cetolactama derivada de fullereno antes mencionada (es decir compuestos cetolactama derivadas de  $C_{60}$  de la Fórmula I-VI, compuestos de la Fórmula I-VI en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$ , o  $C_{90}$ ) para eliminar radicales libres.

50 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una cetolactama derivada de fullereno antes mencionada (es decir compuestos cetolactama derivadas de  $C_{60}$  de la Fórmula I-VI, compuestos de la Fórmula I-VI en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$ , o  $C_{90}$ ) como antioxidantes.

55 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una cetolactama derivada de fullereno antes mencionada (es decir compuestos cetolactama derivadas de  $C_{60}$  de la Fórmula I-VI, compuestos de la Fórmula I-VI en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$ , o  $C_{90}$ ) como agentes antiinflamatorios internos o tópicos en animales o seres humanos.

60 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una cetolactama derivada de fullereno antes mencionada (es decir compuestos cetolactama derivadas de  $C_{60}$  de la Fórmula I-VI, compuestos de la Fórmula I-VI en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$ , o  $C_{90}$ ) en la piel de animales o seres humanos.

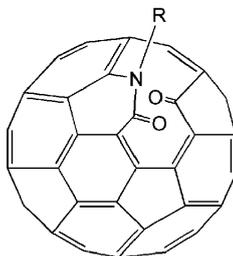
65 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una cetolactama derivada de fullereno antes mencionada (es decir compuestos cetolactama derivadas de  $C_{60}$  de la Fórmula I-VI, compuestos de la Fórmula I-VI en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$ , o  $C_{90}$ ) para la prevención, remediación, y/o para mejorar el aspecto de las afecciones inflamatorias de la piel en animales o seres humanos.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere al uso antes mencionado, en donde la afección inflamatoria es psoriasis, eczema, rosácea, quemaduras solares, respuesta alérgica, sepsis, dermatomiositis, eritema inducido por radiación, eritema inducido químicamente, o eritema inducido por láser.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una cetolactama derivada de fullereno antes mencionada (es decir compuestos cetolactama derivadas de  $C_{60}$  de la Fórmula I-VI, compuestos de la Fórmula I-VI en donde uno o más aditivos adicionales se unen a la estructura de fullereno, y los análogos correspondientes de estos  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$ , o  $C_{90}$ ) para mejorar la aparición de acné en los seres humanos, para la prevención del acné en los seres humanos, para la remediación de acné en los seres humanos, o para cualquiera de sus combinaciones.

Ciertas composiciones adicionales de la invención

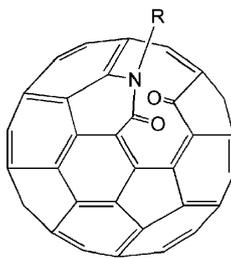
En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno  $C_x$  representada por la fórmula I:



I

en donde  $x$  es 60, 70, 76, 78, 84, o 90;  $R$  es una cadena de hidrocarburo de  $C_1$ - $C_{50}$  ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo, opcionalmente sustituida con un grupo arilo, grupo heteroarilo, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, o un grupo alcanoiloxi ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, estando dichos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, una cadena de hidrocarburo  $C_1$ - $C_{50}$ , grupo alquilo ramificado o no ramificado con insaturación desde cero hasta el máximo, un grupo alcoxi  $C_1$ - $C_{50}$ , lineal, un grupo alcoxi  $C_9$ - $C_{50}$  ramificado, un grupo alcoxi  $C_1$ - $C_{50}$ , ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, un grupo alcanoiloxi  $C_1$ - $C_{50}$ , ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, o un grupo  $-O(CH_2CH_2O)_nR'$ ;  $n$  es 1 a 100 inclusive; y  $R'$  es H, arilo, o una cadena de hidrocarburo  $C_1$ - $C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo.

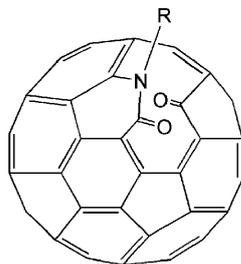
En otras ciertas modalidades, la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno de  $C_x$  representado por la Fórmula I:



I

en donde  $x$  es 60, 70, 76, 78, 84, o 90;  $R$  es una cadena de hidrocarburo  $C_1$ - $C_{50}$  ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo, opcionalmente sustituida con un grupo arilo, grupo heteroarilo, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, un grupo alcoxi ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, o un grupo alcanoiloxi ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, estando dichos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con dos o más grupos, independientemente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, cadenas de hidrocarburo  $C_1$ - $C_{50}$ , grupo alquilo ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcoxi  $C_1$ - $C_{50}$ , ramificados o no ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcanoiloxi  $C_1$ - $C_{50}$ , ramificados o no ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, o grupos  $-O(CH_2CH_2O)_nR'$   $n$  es 1 a 100 inclusive; y  $R'$  es H, arilo, o una cadena de hidrocarburo  $C_1$ - $C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo. En ciertas modalidades,  $R$  puede ser un grupo alcoxi  $C_9$ - $C_{50}$  ramificado.

Todavía en otras modalidades, la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno  $C_x$  representado por la fórmula I:



I

5

10

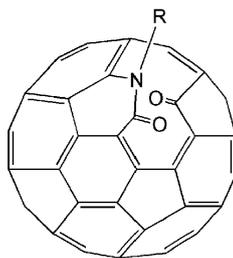
15

20

25

en donde x es 60, 70, 76, 78, 84, o 90; R es una cadena de hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo, opcionalmente sustituida con dos o más grupos arilo, grupos heteroarilo, átomos de halógeno, grupos hidroxilos, grupos alcoxi ramificados o no ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, o grupos alcanoiloxi ramificados o no ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, estando dichos arilos o heteroarilos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógenos, grupos hidroxilos, cadenas de hidrocarburos C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, grupo alquilo ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, ramificados o no ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, ramificados o no ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, o grupos -O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'; n es 1 a 100 inclusive; y R' es H, arilo, o una cadena de hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi ramificado C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub>.

Aún en otras modalidades, la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno C<sub>x</sub> representado por fórmula I:



I

30

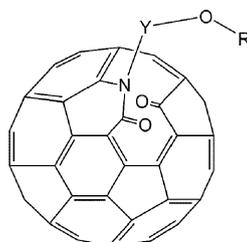
35

40

45

en donde x es 60, 70, 76, 78, 84, o 90; R es arilo o heteroarilo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo o grupos -O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'; n es 1 a 100 inclusive; y R' es H, arilo, o una cadena de hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

En otras modalidades, la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno C<sub>x</sub> representada por la Fórmula II:



II

50

55

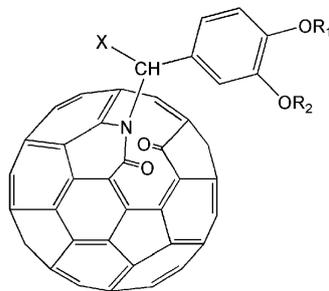
60

65

en donde x es 60, 70, 76, 78, 84, o 90; Y es una cadena de hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo; R es arilo o heteroarilo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, o grupos -O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'; n es 1 a 100 inclusive; y R' es

hidrógeno, arilo, o una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi  $C_9-C_{50}$  ramificado.

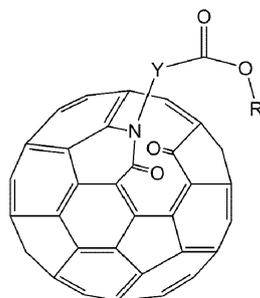
En algunas modalidades, la presente invención se refiere al compuesto representado por la Fórmula III:



III

en donde x es 60, 70, 76, 78, 84, o 90; X es H o un grupo alquilo  $C_1-C_{50}$  lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo;  $R_1$  es H, un grupo alquilo  $C_1-C_{50}$  lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, o  $O(CH_2CH_2O)_mR''$ ; m es 1 a 100 inclusive;  $R''$  es H, arilo, o una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , lineal o ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo;  $R_2$  es H, un grupo alquilo  $C_1-C_{50}$  lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, o  $O(CH_2CH_2O)_pR'''$ ; p es 1 a 100 inclusive; y  $R'''$  es H, arilo, o una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo. En algunas modalidades, X es H o alquilo;  $R_1$  es alquilo  $C_{10}-C_{24}$ ; y  $R_2$  es  $CH_3$ . En algunas modalidades, X es H;  $R_1$  es un alquilo  $C_{22}$ ; y  $R_2$  es  $CH_3$ . En algunas modalidades, X es H;  $R_1$  es un alquilo  $C_{16}$ ; y  $R_2$  es  $CH_3$ . En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi  $C_9-C_{50}$  ramificado.

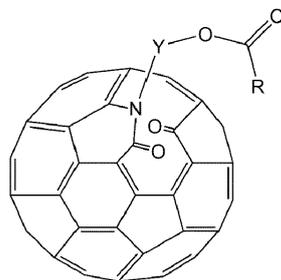
En otras modalidades, la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno  $C_x$  representado por la Fórmula IV:



IV

en donde x es 60, 70, 76, 78, 84, o 90; Y es una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo; R se selecciona del grupo que consiste en H, una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo; arilo, y heteroarilo, estando dicha cadena de hidrocarburo, arilo, o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, grupos alquilo  $C_1-C_{50}$  lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo; grupos alcoxi  $C_1-C_{50}$  lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo; grupos alcanoiloxi  $C_1-C_{50}$  ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo; o grupos  $-O(CH_2CH_2O)_nR'$ ; n es 1 a 100 inclusive; y  $R'$  es hidrógeno, arilo, o una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi  $C_9-C_{50}$  ramificado.

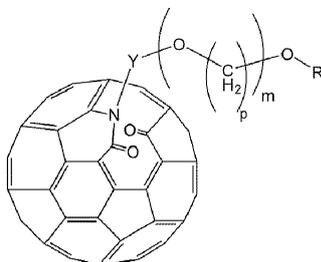
En otras ciertas modalidades, la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno  $C_x$  representado por la fórmula V:



V

20 en donde x es 60, 70, 76, 78, 84, o 90; Y es una cadena de hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo; R se selecciona del grupo que consiste en H, una cadena de hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo, arilo, y heteroarilo, estando dicha cadena de hidrocarburo, arilo, o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, o grupos -O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'; n es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, o una cadena de hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

30 Todavía en otras modalidades, la presente invención se refiere a una cetolactama derivada de fullereno C<sub>x</sub> representada por la Fórmula VI:



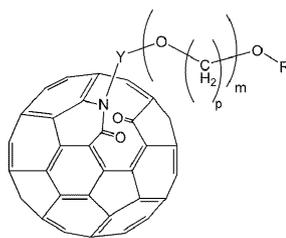
VI

45 en donde x es 60, 70, 76, 78, 84, o 90; Y es una cadena de hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo; m es 1 a 100 inclusive; p es 2 o 3; R es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, una cadena de hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo, arilo, y heteroarilo, estando dicha cadena de hidrocarburo, arilo, o heteroarilo, opcionalmente sustituida con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo; grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, o grupos -O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'; n es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, o una cadena de hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

60 En otras modalidades, la presente invención se refiere a cetolactama derivada de fullereno C<sub>x</sub> representado por la fórmula VI:

60

65



VI

en donde x es 60, 70, 76, 78, 84, o 90; Y es una cadena de hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo; m es 1 a 100 inclusive; p es 2 o 3; R es -C(O)-X; X se selecciona del grupo que consiste en H, una cadena de hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo, arilo, y heteroarilo, estando dicha cadena de hidrocarburo, arilo, o heteroarilo, opcionalmente sustituida con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, o grupos -O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'; n es 1 a 100 inclusive; y R' es hidrógeno, arilo, o una cadena de hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>, ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo. En ciertas modalidades, R puede ser un grupo alcoxi C<sub>9</sub>-C<sub>50</sub> ramificado.

### Ejemplificación

La presente invención se ilustra además por los ejemplos siguientes, los cuales no deben interpretarse como limitantes de cualquier forma.

#### Ejemplo 1 -- Síntesis de derivado de cetolactama derivada de fullereno HG2-V1

El derivado cetolactama derivada de fullereno HG2-V1 se sintetizó por la ruta como se representa en la Figura 9. La síntesis se basa en los procedimientos que se han publicado en la literatura para compuestos similares (ver, por ejemplo, a) P. Chritchley y G.J. Clarkson, *Organic y Biomolecular Chemistry* **2003**, 1, 4148; y b) C.J. Brabec y otros, *Advanced Functional Materials* **2001**, 11, 374).

[a] Síntesis de 4-hexadeciloxi-3-metoxi-benzaldehído. Una mezcla de 3,05 g de vainillina, 6,11 g de hexadecilbromuro, 30 mg de yoduro de tetrabutilamonio y 3,10 g de carbonato potásico en 35 mL de DMF se calentó a 65 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 66 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se mezcló con 120 mL de agua. La capa acuosa se extrajo con éter (1 x 150 mL, posteriormente 3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron posteriormente con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 mL), agua (25 mL), y salmuera (25 mL). Secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y eliminar el disolvente al vacío produjo 7,32 g de producto crudo. Este se recristalizó en 50 mL de metanol para producir 6,93 g de 4-hexadeciloxi-3-metoxi-benzaldehído como un polvo blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,85 (s, 1H); 7,45-7,40 (m, 2H); 6,96 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 4,10 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 3,93 (s, 3H); 1,92-1,82 (m, 2H); 1,52-1,20 (m, 26H); 0,88 (t, 3H, J = 7,0 Hz) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CRCl<sub>3</sub>): 190,90; 154,21; 149,86; 129,86; 126,80; 111,36; 109,26; 69,20; 56,03; 31,91; 29,68 (gran señal); 29,58; 29,52; 29,34; 28,90; 25,88; 22,69; 14,11 ppm. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3003 (m); 2913 (s); 2849 (s); 1676 (s); 1597 (m); 1585 (s); 1512 (s) 1273 (m); 1239 (m).

[b] Síntesis de alcohol 4-hexadeciloxi-3-metoxi-bencilo. A una solución de 3,01 g de 4-hexadeciloxi-3-metoxi-benzaldehído en una mezcla de 25 mL de metanol y 50 mL de tetrahidrofurano se añadió 310 mg de NaBH<sub>4</sub>. La reacción se agitó durante toda la noche y se inactivó en 350 mL de agua helada. El producto se aisló por filtración y se recristalizó en metanol. Se produjo 2,63 g de alcohol 4-hexadeciloxi-3-metoxi-bencilo como un polvo blanco fino. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CRCl<sub>3</sub>): δ 6,93 (s, 1H); 6,90-6,83 (m, 2H); 4,62 (s, 2H); 4,00 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 3,88 (s, 3H); 1,89-1,78 (m, 2H); 1,50-1,22 (m, 26 H); 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CRCl<sub>3</sub>): δ 149,43; 148,06; 133,46; 119,35; 112,70; 110,82; 69,07; 65,24; 55,87; 31,87; 29,63 (gran señal); 29,55; 29,52; 29,36; 29,31; 29,10; 25,90; 22,64; 14,07 ppm. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3350 (m, br.); 3008 (w); 2953 (m); 2917 (m); 2848 (m); 1612 (w); 1590 (m); 1518 (m); 1467 (m); 1254 (m); 1237 (m).

[c] Síntesis de cloruro de 4-hexadeciloxi-3-metoxi-bencilo. A una solución de 2,55 g de alcohol 4-hexadeciloxi-3-metoxi-bencilo en 40 mL de diclorometano se añadió 1,0 ml de cloruro de tionilo. La mezcla resultante se agitó durante 22 horas. La reacción se inactivó vertiendo la solución en 25 mL de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación de los disolventes al vacío produjo 3,3 g de un aceite oscuro que solidificó al dejarlo en reposo, produciendo un sólido marrón. La recristalización en acetonitrilo produjo 1,85 g de cloruro de 4-hexadeciloxi-3-metoxi-bencilo como un polvo color marrón claro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CRCl<sub>3</sub>): δ 6,93-6,80 (br. m, 3H); 4,57 (s, 2H); 4,01 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 1,87-1,79 (m, 2H); 1,49-1,21 (m, 26H); 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz) ppm. <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CRCl<sub>3</sub>): δ 149,50; 148,83; 129,83; 121,12; 112,59; 112,18; 69,07; 55,99; 46,70; 31,90; 29,66 (gran señal); 29,57; 29,35; 29,09;

25,92; 22,66; 14,08 ppm. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2997 (w); 2917 (m); 2849 (m); 1605 (w); 1591 (w); 1519 (m); 1465 (m); 1270 (m); 1240 (m).

5 [d] Síntesis de azida de 4-hexadeciloxi-3-metoxi-bencilo. Una mezcla de 1,78 g de cloruro de 4-hexadeciloxi-3-metoxi-bencilo, 293 mg de  $\text{NaN}_3$  y una cantidad catalítica de  $\text{Bu}_4\text{NI}$  en 20 mL de DMSO se calentó a 60 °C durante 42 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se mezcló con 75 mL de agua helada. El producto en crudo se aisló por filtración y se redisolvió en éter (50 mL). Esta solución se lavó con una pequeña cantidad de salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La eliminación del disolvente al vacío produjo 1,72 g de un aceite oscuro que solidificó al dejarlo en reposo, dando un sólido marrón. La cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/éter 95/5 (v/v)) se usó para  
10 aislar el producto. Todas las soluciones que contienen la azida de bencilo deseado se combinaron y la solución resultante se decoloró usando carbón activado. Secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y la eliminación de los disolventes al vacío produjo 1,70 g de azida de 4-hexadeciloxi-3-metoxi-bencilo en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,90-6,82 (m, 3H); 4,27 (s, 2H); 4,01 (t, 2H,  $J = 6,7$  Hz); 3,88 (s, 3H); 1,89-1,79 (m, 2H); 1,52-1,21 (m, 26H); 0,88 (t, 3H,  $J = 6,6$  Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149,57; 148,68; 127,63; 120,80; 112,64; 111,75; 69,04; 55,99; 54,81; 31,92; 29,69 (gran señal); 29,60; 29,40; 29,35; 29,13; 25,94; 22,69; 14,13 ppm. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2998 (w); 2916 (m); 2849 (m); 2099 (m); 1589 (w); 1517 (m); 1468 (m); 1267 (m); 1238 (m).

20 [e] Síntesis de HG2-V1. Una solución de  $\text{C}_{60}$  (2,17 g) en o-diclorobenceno (450 mL) bajo  $\text{N}_2$  se calentó a 150 °C. Posteriormente, se añadió azida de 4-hexadeciloxi-3-metoxi-bencilo (1,23 g) de una vez y la mezcla resultante se calentó a 170 °C, y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 2,5 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío

25 La mezcla de reacción se volvió a disolver en 200 mL de una mezcla 1:1 (v/v) de p-xileno y éter de petróleo (Bp 80-110 °C) y puso en una columna de gel de sílice (preparado con p.e 80-110). El azafulleroide deseado se aisló por cromatografía usando p-xileno/p.e. 80-110 (1:2 (v/v)). Se produjo una mezcla de azafulleroide crudo y  $\text{C}_{60}$  en una relación 57/43, que se usó directamente en la siguiente etapa de la síntesis.

30 El azafulleroide crudo se disolvió de nuevo en o-diclorobenceno (400 mL). Esta solución se colocó en un gran matraz de 3 bocas equipado con una entrada de gas, un condensador y un termómetro. Se burbujeó oxígeno a través de la solución, y la mezcla de reacción se iluminó con una lámpara de sodio 400 W, con agitación. La conversión del azafulleroide a cetolactama derivada de fullereno se monitoreó por HPLC. La conversión se completó después de irradiar durante 23 h, tiempo durante el cual la temperatura se elevó a 46 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el producto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, tolueno. El producto se suspendió en pentano y se aisló por centrifugación. Posteriormente, se lavó 2 veces con pentano. Secar al vacío produjo 0,69 g de  
35 producto como un sólido negro. De este material, se sometió a cromatografía 530 mg y se purificó una segunda vez, como se describió anteriormente. Esto produjo 435 mg de HG2-V1 puro como material negro, cristalino.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,11 (d, 1H,  $J = 1,5$  Hz); 7,08-7,03 (m, 1H); 6,82 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz); 6,34 (d, 1H,  $J = 15,0$  Hz); 5,36 (d, 1H,  $J = 14,7$  Hz); 3,98 (t, 2H,  $J = 6,9$  Hz); 3,86 (s, 3H); 1,84-1,78 (m, 2H); 1,50-1,22 (m, 26H); 0,88 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz) ppm. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2922 (s); 2850 (s); 2337 (w); 1728 (s); 1688 (s); 1515 (m); 1463 (m); 1261 (m); 1036 (m); 769 (m); 522 (m).

Ejemplo 2 -- Síntesis de cetolactama derivada de fullereno HG2-V2

45 HG2-V2 (CAS# 943912-75-2; Nombre de archivo CA: 2a-Aza-1,2(2a)-homo-1,9-seco[5,6]fullereno- $\text{C}_{60}$ -1h-1,9-diona,2a-[[4-docosiloxi]-3-metoxifenil]metilo] se preparó con un método directamente análogo al HG2-V1, siendo la única diferencia la sustitución de  $\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{Br}$  en lugar de  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{Br}$ . Se obtuvieron rendimientos comparables.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,11 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz); 7,08-7,03 (m, 1H); 6,82 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz); 6,34 (d, 1H,  $J = 14,6$  Hz); 5,36 (d, 1H,  $J = 15,0$  Hz); 3,97 (t, 2H,  $J = 6,8$  Hz); 3,86 (s, 3H); 1,84-1,78 (m, 2H); 1,50-1,22 (m, 38H); 0,88 (t, 3H,  $J = 6,6$  Hz) ppm. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2922 (s); 2851 (s); 2336 (w); 1728 (s); 1688 (s); 1515 (m); 1463 (m); 1261 (m); 1037 (m); 769 (m); 522 (m).

50 Los Ejemplos 1 y 2 describen la síntesis de dos moléculas de cetolactamas derivadas de fullereno. Como se ha descrito a lo largo de toda la especificación, se contemplan otras moléculas cetolactama derivadas de fullereno. Además se contemplan las moléculas cetolactama derivadas de fullereno, donde uno o más aditivos se unen químicamente a la estructura de fullereno de la cetolactama derivada de fullereno. Los ejemplos no limitantes de tales derivados de  
55 cetolactama derivadas de fullereno son derivados de metano de cetolactama derivada de fullereno, derivados de pirrolidina de cetolactama derivada de fullereno, y derivados de epóxido de cetolactama derivada de fullereno.

60 En algunas modalidades, el aditivo puede unirse químicamente a una cetolactama derivada de fullereno. En otras modalidades, el aditivo puede unirse químicamente a un fullereno, que puede después usarse como un reactivo para la producción de un derivado de cetolactama derivada de fullereno.

Ejemplo 3 -- Comparación de la velocidad de generación de  $^1\text{O}_2$  y Superóxido de derivados de fullereno y cetolactamas derivadas de fullereno: fotooxidación de adamantilidenoadamantano

65 Los fullerenos se conocen por producir  $^1\text{O}_2$  tras la iluminación por la secuencia de reacción:

Fullereno + luz → fullereno excitado, singlete

Fullereno excitado, singlete → fullereno excitado, triplete

5 Fullereno excitado, triplete + O<sub>2</sub> → fullereno + oxígeno singlete (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)

10 El <sup>1</sup>O<sub>2</sub> así generado puede reaccionar con un fullereno, produciendo un fullereno oxidado, o con otras moléculas que pueden reaccionar con <sup>1</sup>O<sub>2</sub>. Una molécula de ese tipo es adamantilidenoadamantano (ad=ad), que se conoce que reaccionan con <sup>1</sup>O<sub>2</sub>, produciendo un 1,2-dioxetano estable, peróxido de adamantilidenoadamantano, como el producto (J.H. Wieringa y otros, *Tetrahedron Letters* **1972**, 2, 169). Esta reacción se representa en la Figura 11. Esta oxidación de ad=ad puede usarse para monitorear la formación de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> por fullerenos o derivados de fullereno.

15 En una primera serie de experimentos, se compararon, metil-éster del ácido Fenil-C<sub>61</sub>-butírico (PCBM) y HG2-V1. Una solución diluida de ad=ad en clorobenceno (1,5 mg/mL) que contiene una pequeña cantidad de derivado de fullereno se irradiaó con una lámpara de Na, mientras se burbujea aire a través de la solución. Los detalles se describen en los Experimentos 1 y 2 más abajo. Después de la reacción durante toda noche, el disolvente se eliminó al vacío y el material residual se analizó por <sup>1</sup>H NMR. Esto mostró la formación del compuesto de dioxetano, como se evidenció a partir de la aparición de una señal a 2,65 ppm. La cantidad de peróxido de adamantilidenoadamantano formado cuando se usó PCBM fue mucho más grande que el formado al usar HG2-V1. Dado que las cantidades molares de derivado de fullereno usados son comparables, este resultado indica que HG2-V1 genera menos <sup>1</sup>O<sub>2</sub> que PCBM. En ambos casos, la mayor parte del material de fullereno había sido fotoblanqueado después de la iluminación.

25 En un segundo conjunto de experimentos, la reacción anterior se realizó a una alta concentración (20 mg/mL) de ad=ad, esta vez usando CCl<sub>4</sub> como el disolvente. La ventaja de CCl<sub>4</sub> es que este disolvente no muestra señales en el espectro de <sup>1</sup>H NMR. La alta concentración de ad=ad permite mediciones fáciles y hace que sea posible ver los pequeños porcentajes de dioxetano que se forman. Así, las muestras de la reacción pueden analizarse directamente mediante <sup>1</sup>H NMR, cuando se diluye con, por ejemplo CCl<sub>3</sub>. Esto permite monitorear la formación del compuesto de dioxetano en el tiempo.

30 Los resultados de estos experimentos (Experimentos 3 y 4 más abajo) muestran que la producción del producto peróxido de adamantilidenoadamantano procede mucho más rápido con PCBM en comparación con HG2-V1, y además que más del compuesto de dioxetano se produce al usar PCBM. Los resultados se representan en el gráfico más abajo. El gráfico muestra la relación del pico a 2,65 ppm y la señal a 2,88 ppm de ad=ad. Como antes, los fullerenos se oxidaron en gran medida después de la reacción, por lo que la formación del dioxetano casi se detiene en tiempos de irradiación largos. Estos resultados indican de nuevo que HG2-V1 produce menos <sup>1</sup>O<sub>2</sub> que PCBM.

35 [a] Experimento 1. Una solución de adamantilidenoadamantano (150 mg) y PCBM (4,9 mg) en clorobenceno (100 mL) se colocó en un matraz de 3 bocas equipado con un termómetro, una entrada de gas, una barra de agitación magnética, y un condensador. Después, la solución se iluminó (con agitación) durante 17 h usando una lámpara de sodio de 400W a corta distancia, mientras se burbujea aire a través de la solución. Durante este tiempo, la temperatura de la solución se elevó a 37 °C.

45 La lámpara se apagó y la mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanquecino. Posteriormente, parte de este material sólido se raspó usando una espátula, se disolvió en CDCl<sub>3</sub> y se investigó por <sup>1</sup>H NMR. Esto mostró la formación de una cantidad sustancial de peróxido de adamantilidenoadamantano, como se evidencia por la señal ancha a 2,65 ppm.

50 [b] Experimento 2. Una solución de adamantilidenoadamantano (152 mg) y HG2-V1 (5,8 mg) en clorobenceno (100 mL) se colocó en un matraz de 3 bocas equipado con un termómetro, una entrada de gas, una barra de agitación magnética, y un condensador. Después, la solución se iluminó (con agitación) durante 16,5 h usando una lámpara de sodio de 400W a corta distancia, mientras se burbujea aire a través de la solución. Durante esta reacción, la temperatura de la solución se elevó a 45 °C.

55 La lámpara se apagó y la mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío para producir un sólido de color blanquecino. Posteriormente, parte de este material sólido se raspó usando una espátula, se disolvió en CDCl<sub>3</sub> y se investigó por <sup>1</sup>H NMR. Este mostró la formación de peróxido de adamantilidenoadamantano, como se evidencia por la señal ancha a 2,65 ppm. La cantidad relativa de peróxido formado fue, sin embargo, considerablemente más pequeña que la obtenida al usar PCBM como el colorante generando <sup>1</sup>O<sub>2</sub> (ver Experimento 1 anteriormente).

60 [c] Experimento 3. Una solución de adamantilidenoadamantano (403 mg) y PCBM (2,1 mg) en tetraclorometano (20 mL) se colocó en un matraz de 3 bocas equipado con un termómetro, una entrada de gas, una barra de agitación magnética, y un condensador. Después, se iluminó la solución (con agitación) usando una lámpara de sodio de 150W a corta distancia (~ 6 cm de distancia), mientras se burbujea aire a través de la solución. Durante esta reacción, la temperatura de la solución se elevó a 36°C.

65 Las muestras de 150-200 µL se tomaron de la reacción y se diluyeron con ~ 400 µL de CDCl<sub>3</sub>. Posteriormente estas

soluciones se investigaron por  $^1\text{H}$  NMR. Así, la formación de peróxido de adamantilidenoadamantano se monitoreó durante el tiempo, siguiendo la aparición de la señal a 2,65 ppm.

[d] Experimento 4. Una solución de adamantilidenoadamantano (402 mg) y HG2-V1 (2,7 mg) en tetraclorometano (20 mL) se colocó en un matraz de 3 bocas equipado con un termómetro, una entrada de gas, una barra de agitación magnética, y un condensador. Después, se iluminó la solución (con agitación) usando una lámpara de sodio de 150W a corta distancia (~ 6 cm de distancia), mientras se burbujea aire a través de la solución. Durante esta reacción, la temperatura de la solución se elevó a 37 °C. El (ajuste del) equipo usado para esta reacción fue el mismo que el usado en el Experimento 3.

Las muestras de 150-200  $\mu\text{L}$  se tomaron de la reacción y se diluyeron con ~400  $\mu\text{L}$  de  $\text{CDCl}_3$ . Posteriormente estas soluciones se investigaron por  $^1\text{H}$  NMR. Así, la formación de peróxido de adamantilidenoadamantano se controló durante el tiempo, siguiendo la aparición de la señal a 2,65 ppm.

En el punto de datos inicial de 13 minutos (PCBM) y 14 minutos (HG2-V1), se observó que ambas soluciones fueron todavía claras, sin sólidos visibles o cambio de color, lo que indica que había ocurrido poco fotoblanqueamiento de cualquiera de los compuestos. Las concentraciones de cada una pueden asumirse como constantes e iguales a las concentraciones de partida, que fueron de igual molaridad. Dado que ad=ad está en gran exceso, su concentración además puede suponerse que es constante. La Figura 12 muestra la relación entre el producto dioxetano con el reactivo ad=ad. Se puede ver que mucho menos producto de oxidación de la reacción ad=ad + oxígeno singlete se forma por el HG2-V1 en comparación con PCBM. A medida que ad=ad y las concentraciones de PCBM o HG2-V1 pueden suponerse todas que sean constantes, la relación de las pendientes de la velocidad inicial de formación del producto dioxetano puede usarse para dar una medida semicuantitativa de la capacidad de generación general de  $^1\text{O}_2$ . Dado que los coeficientes de extinción de PCBM y HG2-V1 son aproximadamente iguales para las longitudes de onda visibles usadas (de la lámpara de Na), entonces la relación de las pendientes es aproximadamente igual a la relación de la generación neta de  $^1\text{O}_2$ . Tomando esta relación se produce el resultado de que la generación neta  $^1\text{O}_2$  de HG2-V1 es aproximadamente 0,2 - 0,3 de la generación neta de  $^1\text{O}_2$  de PCBM.

[e] Dos vasos se irradiaron de manera simultánea con una fuente de luz UV (Philips HB 172, equipado con 4 tubos luminiscentes Philips Cleo de 15 W; UV de tipo 3). El vaso 1 contuvo una mezcla de 301,0 mg de adamantilidenoadamantano y 24,9 mg de  $\alpha$ -tocoferol (Aldrich, > 97%) en 100 mL de clorobenceno. Esta solución se colocó en un vaso de 250 mL, que se envolvió con papel y papel de aluminio para evitar a la luz pasar por el lado del vaso. La solución se agitó magnéticamente y se irradió 7 horas con una lámpara de UV (Philips HB 172, equipado con 4 tubos luminiscentes Philips Cleo 15W; UV de tipo 3), que se montó horizontalmente directamente por encima de los vasos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material sólido resultante se analizó por espectroscopía de  $^1\text{H}$  NMR como se describió anteriormente. Este mostró la formación de peróxido de adamantilidenoadamantano, como se evidencia por la señal ancha a 2,65 ppm. La relación de las integrales de adamantilidenoadamantano sin reaccionar (a 2,9 ppm) con peróxido de adamantilidenoadamantano fue 90:10.

El vaso 2 contuvo una mezcla de 301,2 mg de adamantilidenoadamantano y 25,0 mg de HG2-V2 en 100 mL de clorobenceno. Esta solución se colocó en un vaso de 250 mL, que se envolvió con papel y papel de aluminio para evitar a la luz pasar por el lado del vaso. La solución se agitó magnéticamente y se irradió 7 horas con una lámpara de UV (Philips HB172 equipado con 4 tubos luminiscentes Philips Cleo 15W; UV de tipo 3), que se montó horizontalmente directamente por encima de los vasos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material sólido resultante se analizó por espectroscopía de  $^1\text{H}$  NMR como se describió anteriormente. Esto mostró la formación de peróxido de adamantilidenoadamantano, como se evidencia por la señal ancha a 2,65 ppm. La relación de las integrales de adamantilidenoadamantano sin reaccionar (a 2,9 ppm) con peróxido de adamantilidenoadamantano fue 94:6.

Este ejemplo demuestra que la generación neta de  $^1\text{O}_2$  bajo la irradiación UV, de las formulaciones con porcentaje en peso iguales, es menor para HG2-V2 que  $\alpha$ -tocoferol.

[f] Dos vasos se irradiaron de manera simultánea por la luz solar natural. El vaso 2 contuvo una solución de 300,5 mg de adad y 17,9 mg de PCBM en 100 mL de clorobenceno. Esta solución se colocó en un vaso de 250 mL, se envolvió con papel y papel de aluminio para evitar a la luz pasar por el lado del vaso. La solución se agitó magnéticamente y se colocó fuera, en Groningen, Países Bajos, en un día soleado en Julio, de 13:40 pm a 16:30 pm. La solución resultante se puso en una botella de vidrio marrón para el transporte. El disolvente se eliminó al vacío y el material sólido resultante se analizó por espectroscopía de  $^1\text{H}$  NMR como se describió anteriormente. Esto mostró la formación de peróxido de adamantilidenoadamantano, como se evidencia por la señal ancha a 2,65 ppm. La relación de las integrales de adamantilidenoadamantano sin reaccionar (a 2,9 ppm) con peróxido de adamantilidenoadamantano fue 78:22.

El vaso 2 contuvo una mezcla de 300,7 mg de adad y 8,1 mg de azul de metileno (MB) en 100 mL de clorobenceno. Esta solución se colocó en un vaso de 250 mL, se envolvió con papel y papel de aluminio para evitar a la luz pasar por el lado del vaso. La solución saturada se agitó magnéticamente y se colocó afuera, en Groningen, Países Bajos, en un día soleado en Julio, de 13:40 pm a 16:30 pm. La solución resultante se colocó en una botella de vidrio marrón para el transporte. Aproximadamente 10 mL de la mezcla de reacción se filtró y se dejó a un lado. La cantidad restante se concentró al vacío y el material sólido resultante se analizó por espectroscopía de  $^1\text{H}$  como se describió anteriormente.

Esto mostró la formación de peróxido de adamantilidenoadamantano, como se evidencia por la señal ancha a 2,65 ppm. La relación de las integrales de adamantilidenoadamantano sin reaccionar (a 2,9 ppm) con peróxido de adamantilidenoadamantano fue 56:44.

5 La concentración final de MB en el clorobenceno se determinó mediante espectroscopía de UV-Vis, usando la solución filtrada mencionada anteriormente. Esta solución produjo una absorbancia de  $A = 0,14$  en 646 nm (contra clorobenceno puro). El coeficiente de extinción en 646 nm de MB en piridina es  $8 \times 10^4$  (R.B. McKay, *Nature* 1966, 210, 296-297), lo que significa que la concentración fue de aproximadamente  $1.8 \times 10^{-3}$  mmol/L, que corresponde a 0,67 mg/L (en comparación con 240 mg/L para HG2-V2 anteriormente).

10 Este experimento muestra que aunque el rendimiento cuántico  $^1O_2$  de MB es  $\sim 0,5$ , aproximadamente la mitad de PCBM ( $\sim 1,0$ ), la generación neta de  $^1O_2$  es 250 veces mayor para MB que para PCBM sobre una base equimolar. La absorción óptica promedio entre 400 nm y 700 nm es aproximadamente 10 veces mayor para MB en comparación con PCBM, por lo tanto, MB produce 25 veces la cantidad de  $^1O_2$  que PCBM en igual absorción y base equimolar, aunque tiene la mitad de un rendimiento cuántico  $^1O_2$  que del PCBM. Esto demuestra el efecto que la generación neta  $^1O_2$  de los fullerenos es de hecho mucho menor que la esperada, debido a los efectos de inactivación de los productos de reacción epóxido formados por la fotooxidación. Por lo tanto, la adición de fullerenos mono y multiepoxidados, derivados de fullereno, o cetolactamas derivadas de fullereno a una formulación pueden actuar para minimizar los productos de reacción de los estados fotoexcitados del fullereno, derivado de fullereno, o cetolactama derivada de fullereno.

20 [g] Se determinó la generación de superóxido por HG2-V2. Las pruebas de superóxido se basaron en la captura del radical superóxido,  $O_2^-$ , por NBT, dicloruro de nitroazul de tetrazolio. El superóxido formado reacciona con el NBT, que es amarillo claro en las soluciones acuosas, para formar (di) formazán, un colorante intensamente azul. La absorbancia alrededor de 550 nm del formazán puede medirse por espectroscopía UV-Vis, que es una medida de la cantidad de superóxido formado. Para obtener más información, ver: C. Auclair y E. Voisin, en *CRC Handbook of methods for oxygen radical research*, R.A. Greenwald, Eds., CRC Press, Boca Raton, FL, 1985, p 123-132.

25 Este sistema se ha usado para mostrar la formación del radical superóxido por los complejos de  $C_{60}$ -PVP tras la irradiación, en un modelo de un medio ambiente biológico (Y. Yamakoshi y otros, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 12803). En la prueba de superóxido NBT, una reacción en blanco tiene lugar debido al iniciador NADH usado, en dependencia de las condiciones exactas y reactivos usados. En el sistema usado por Yamakoshi y otros la reacción en blanco está presente. Por lo tanto, lo que se determina en realidad es la formación adicional de superóxido por el compuesto bajo investigación.

30 Los experimentos  $C_{60}$ /PVP como se reporta en la literatura se hicieron en pequeña escala, usando un volumen total de sólo 164  $\mu$ L. La reacción se escaló a 5 mL, de manera que puede realizarse en tubos de reactivos, con agitación magnética. En todas las reacciones, 600  $\mu$ L de una solución 1 mM EDTA, 0,60 mL de una solución 2,4 mM NBT, y 240  $\mu$ L de tampón fosfato (pH 7,2, Sigma-Aldrich) se colocaron en el tubo. Posteriormente, se añadieron las siguientes cantidades: Solución de NADH: 100  $\mu$ L;  $H_2O$ : 3,5 mL. La solución de NADH fue 1 mg/mL, y se preparó mediante la adición de 5,0 mL de  $H_2O$  a un vial que contiene 5 mg de NADH ( $\sim 98\%$ , Sigma). Dos experimentos se realizaron con esta preparación anterior. En la primera, que no contuvo HG2-V2, la mezcla se agitó magnéticamente (aproximadamente 900 rpm) y se iluminó durante 1 h. Posteriormente, se diluyó con 15 mL de tampón fosfato diluido (4:1 (v/v) de agua/tampón fosfato comercial (ver arriba)), se cerró, y se almacenó en la oscuridad hasta que se midió.

40 En el segundo experimento, 100  $\mu$ L de 0,3% (en peso) HG2-V2 en aceite de semilla de uva (que corresponde a 40  $\mu$ molar) se añadió y se sonicó durante una hora, lo que resulta en una solución ligeramente opaca indicando la formación de una solución coloidal fina de aceite en agua. Esta solución se iluminó después durante 1 h con agitación, como anteriormente. Después del experimento, se diluyó la solución, como anteriormente, se centrifugó y se separó dos veces para separar la fase de aceite de la fase acuosa. Las medidas de UV-Vis se realizaron contra agua.

45 En ambos experimentos, la refrigeración se proporcionó mediante la inmersión del tubo en un gran baño de enfriamiento con etanol (en un vaso de vidrio de 1 L) se mantuvo a  $17 \pm 1$  °C usando una barra de metal flexible de refrigeración (sistema de enfriamiento Julabo FT901) y agitación magnética. Para la irradiación, se usó un foco de luz blanca 60 W, montado horizontalmente sobre una placa de base. La superficie de la lámpara se colocó a una distancia de 6 cm desde el tubo. La lámpara se colocó de tal manera que estuvo al mismo nivel que la solución en el tubo de reactivo.

50 La Figura 13 muestra el espectro UV/Vis para la solución con y sin la formulación. Los resultados no indican formación adicional de superóxido en comparación con el blanco, y una reducción significativa en la formación de superóxido, que puede o no puede ser un resultado de la inactivación del superóxido por la formulación, como la opacidad ligeramente aumentada causada por la solución coloidal agua en aceite puede tener disminución de la luz absorbida por la solución. 40  $\mu$ molar  $C_{60}$ -PVP por el contrario produjo un aumento significativo en la absorción óptica medida causada por la reacción del tinte con el superóxido en Yamakoshi y otros.

55 Ejemplo 4 -- - Modalidad de un ingrediente activo de la presente invención en un portador aceptable.

65

400 mg de HG2-V2 se añadió a 100 g de aceite de semilla de uva líquida disponible en el mercado y se agitó con agitador mecánico durante 4 horas a 25 grados. C. El HG2-V2 se disolvió para producir una solución clara, oscura, de color ámbar de 0,4% (en peso) activa en una solución simple. La densidad óptica medida para esta solución fue más de 2 AU/cm, y después de la dilución con tolueno 10/1 fue más de 0,2. La formulación tuvo un aroma de hierba leve causado por el aceite de semilla de uva

Ejemplo 5 -- Modalidad de un ingrediente activo de la presente invención en un portador aceptable.

Para la formulación del Ejemplo 4, se añadió aproximadamente 300 microgramos de aceite de lavanda puro, proporcionando una concentración de aceite de lavanda puro de 0,0003% (en peso) La formulación resultante tuvo un aroma apenas detectable de lavanda, que sirve para enmascarar el aroma débil de aceite de semilla de uva.

Ejemplo 6 -- Tratamientos usando la Formulación de la Invención

[a] Sujeto 1, un varón de 38 años de edad, tuvo una afección de acné quístico ligero preexistente. El sujeto usó aproximadamente 8 gotas de una formulación que consiste en HG2-V1 disuelto en aceite de semilla de uva en una concentración de 0,4% (en peso), con ningún otro componente en la formulación, se aplicó a la cara cada noche antes de la hora de acostarse después de lavar la cara con jabón. El sujeto no usó otros productos sobre la piel. Además, 2-3 gotas se aplicaron a algunas lesiones de acné existentes una vez por la mañana. El sujeto aplicó la formulación durante un total de 3 meses. El sujeto observó un notable aumento en la velocidad de curación de las lesiones de acné en comparación con el no uso de la formulación, y las lesiones de acné fueron más pequeñas y de menor duración que sin la formulación. El sujeto notó un menor número de nuevas lesiones de acné después de usar la formulación. El sujeto notó menos cicatrices de las lesiones de acné en comparación con el no uso de la formulación. Además, el sujeto observó que las áreas de la piel de la cara no afectada por el acné se sintieron más saludables debido al aumento de grosor de la piel. El sujeto no observó aumento de la fotosensibilidad (es decir, no aumento de eritema o sensibilidad a la luz) en comparación con el no uso de la formulación. El sujeto repitió la prueba durante 2 meses con una formulación similar, donde la única diferencia fue que el ingrediente activo fue HG2-V2. Se observaron resultados similares para la formulación HG2-V2. Los resultados muestran que las cetolactamas derivadas de fullereno tienen propiedades antioxidantes y/o propiedades de mejoramiento de la inflamación del acné, mejoran la apariencia de acné quístico y la severidad de la cicatrización asociada con el acné quístico, así como evitan la aparición de nuevas lesiones de acné.

[b] Sujeto 2, una mujer de 34 años, tuvo una piel saludable en general, sin arrugas, y sólo apariencia periódica ligera de lesiones de acné (no quístico) pequeñas. El sujeto usó aproximadamente 8 gotas de una formulación que consiste en HG2-V1 disuelto en aceite de semilla de uva en una concentración de 0,4% (en peso), con ningún otro componente en la formulación, aplicó a la cara cada noche antes de la hora de acostarse después de lavar la cara con jabón. Además, aproximadamente 6 gotas se aplicaron a la cara cada mañana. El sujeto no usó otros productos sobre la piel. El sujeto usó la formulación durante un total de 3 meses. El sujeto antes de comenzar el uso de la formulación además tenía sequedad alrededor de la zona del mentón de la cara. El sujeto observó una disminución notable en la aparición de lesiones de acné pequeñas. La velocidad de curación de las lesiones de acné que no se produjeron aumentó en comparación con el no uso de la formulación. La sequedad de la zona de la barbilla se redujo. El sujeto además notó un estado de buena salud mejorada de la piel a través de la apariencia general de un brillo saludable. No se observó aumento en la fotosensibilidad. Los resultados muestran que los compuestos de la presente invención actúan como agentes antioxidantes, y/o de mejoramiento de la inflamación, no tienen ningún efecto fotosensibilizante notable u otro efecto secundario indeseable, y evitan y reducen la aparición de acné ligera común. La formulación además actuó como un agente humectante, así como que proporciona una mejora en el aspecto general y la salud de la piel.

[c] 25 sujetos humanos, para los que se había determinado la dosis mínima de eritema (MED) de la luz UV del espectro completo (Simulador multipuerto 601-300 de Solar Light Company, que emite luz de una lámpara xenón Shortarc), se trataron con 6 parches ocluidos (en la parte posterior) con una formulación de HG2-V2 (0,3% en peso) en aceite de semilla de uva. 24 horas después del tratamiento con parche, las regiones de aplicación se expusieron a 3x MED de la misma fuente de luz. Los sujetos tuvieron una respuesta eritémica promedio para todos los sujetos mayor de todos los puntos de datos de 0,77 en la escala de respuesta de eritema, donde 1 es el primer signo de eritema (correspondiente a 1x MED). Esto proporciona la evidencia que la formulación proporcionó un efecto antieritémico, ya que las puntuaciones de eritema de 3x MED deben oscilar entre 1 - 3. Además, estos resultados demuestran que la generación neta de  $^1O_2$  bajo condiciones de uso típico y la exposición UV no es significativa, y que HG2-V2 tiene el efecto de una reducción neta de especies reactivas de oxígeno que típicamente se forman en la piel tras la exposición de los rayos UV.

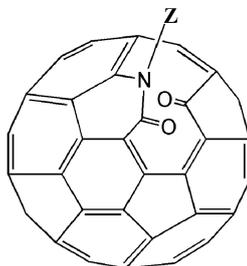
[d] Un estudio de absorción percutánea se realizó con 6 muestras de piel viables frescas a partir de un donante, donde se usó 20 veces el nivel de uso recomendado (el nivel de uso recomendado es de 6 - 8 gotas en la cara) de una formulación de 0,3% (en peso) de HG2-V2 en aceite de semilla de uva. Se realizó el análisis por extracción de fluido del receptor con tolueno y análisis con HPLC-MS (usando columna analítica Buckyprep). El fluido del receptor en los puntos de recogida a las 8 hr y 24 hr mostraron para todas las muestras no contener HG2-V2 en o por encima del límite de detección analítica, lo que corresponde a menos de 0,004% de absorción, mostrando que HG2-V2 no se absorbe en el torrente sanguíneo en cualquier cantidad significativa.

Ejemplo 7 -- Síntesis de Cetoéster1

- 5 Síntesis de metil 11-bromoundecanoato: Una mezcla de 13,25 g de ácido 11-bromoundecanoico, 100 mL de metanol y 10 gotas de ácido clorhídrico se agitó durante 3 días en un matraz cerrado. El disolvente se eliminó al vacío y el aceite residual se volvió a disolver en éter (100 mL). Esta solución se lavó posteriormente dos veces con 25 mL de una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , una vez con agua (25 mL) y una vez con salmuera (25 mL). Secar sobre sulfato de sodio y eliminar los disolventes al vacío produjo 13,32 g del producto como un aceite amarillento, que fue suficientemente puro para usar en la siguiente etapa.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ ):  $\delta$  3,65 (s, 3H); 3,39 (t, 2H); 2,28 (t, 2H); 1,90-1,78 (m, 2H); 1,70-1,50 (m, 2H); 1,50-1,21 (m, 12H) ppm. IR (neto,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2928 (m); 2855 (m); 1741 (s).
- 10 Síntesis de metil éster del ácido 11-azido-undecanoico: Una mezcla de 13,3 g de metil-11 bromoundecanoato y 3,12 g de azida de sodio en 50 mL de DMSO se calentó a 66 °C bajo nitrógeno durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió y se mezcló con 200 mL de agua helada. La capa acuosa se extrajo con éter (1x100 mL, posteriormente 3x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con 25 mL de salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La eliminación de los disolventes al vacío produjo 11,2 g de un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; éter de petróleo (40-60 °C)/éter = 9:1 (v/v)) produjo 10,94 g del producto puro como un aceite incoloro, que se almacenó a 4 °C para evitar la degradación.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,65 (s, 3H); 3,24 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 2,29 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 1,65-1,53 (m, 2H); 1,42-1,21 (m, 14H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ ):  $\delta$  174,24; 51,44; 51,37; 34,04; 29,35; 29,27; 29,15; 29,07; 28,80; 26,66; 24,89 ppm. IR (neto,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2929 (m); 2856 (m); 2096 (s); 1741 (s).
- 20 Síntesis de Cetoéster1: Una solución de 2,16 g de  $\text{C}_{60}$  en 200 mL de orto-diclorobenceno (ODCB) se calentó bajo  $\text{N}_2$  a 90 °C. Una solución de 730 mg de ácido 11-azido-undecanoico en 20 mL de ODCB se añadió gota a gota durante 1 h. La mezcla de reacción se mantuvo a 90 °C durante 2 h, posteriormente se calentó a 110 °C, y se dejó reaccionar durante toda la noche a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en 50 mL de ODCB y el derivado azafulleroide crudo se aisló por cromatografía en columna (gel de sílice; tolueno).
- 25 El azafulleroide crudo se disolvió de nuevo en 100 mL de ODCB y esta solución se iluminó durante toda la noche con una lámpara de inundación de sodio 150 W, mientras se burbujea oxígeno a través de la solución. El solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se aisló por cromatografía en columna (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo = 96/4 (v/v)) y se purificó además por una segunda cromatografía en columna (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo = 99/1 (v/v)). El material obtenido se disolvió de nuevo en tolueno, se precipitó en pentano y se aisló por centrifugación. El sólido marrón se lavó dos veces con pentano y se secó al vacío. Esto produjo 165 mg de Cetoéster1 (Figura 14).  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ ):  $\delta$  5,24-5,14 (m, 1H); 4,35-4,26 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 2,30 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 2,05-1,90 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 14H) ppm. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2924 (m); 2850 (m); 2366 (w); 1727 (s); 1687 (s); 1558 (m); 522 (m).
- 30 Un esquema de un posible protocolo de síntesis de Cetoéster1 se representa en la Figura 15.
- 35
- 40

Reivindicaciones

1. Una cetolactama derivada de fullereno  $C_x$  representada por la Fórmula I:



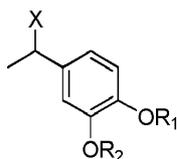
I

en donde: x es 60, 70, 76, 78, 84, o 90; y

Z se selecciona del grupo que comprende:

- R,

- YOR,



- YCOOR, o

- YOCOR,

en donde:

(i) cuando Z es -R:

R es una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo, opcionalmente sustituida con un grupo arilo, grupo heteroarilo, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, un grupo alcoxi ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, o un grupo alcanoiloxi ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , grupo alquilo ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, un grupo alcoxi  $C_1-C_{50}$ , lineal, un grupo alcoxi  $C_9-C_{50}$  ramificado, un grupo alcoxi  $C_1-C_{50}$ , ramificado o no ramificado, con insaturación desde uno hasta el máximo, un grupo alcanoiloxi  $C_1-C_{50}$ , ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, o un grupo  $-O(CH_2CH_2O)_nR'$  en donde n es 1 a 100 inclusive; y R' es H, arilo, o una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo; o

R es una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo, opcionalmente sustituida con un grupo arilo, grupo heteroarilo, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, o un grupo alcanoiloxi ramificado no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con dos o más grupos, independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, cadena de hidrocarburos  $C_1-C_{50}$ , grupo alquilo ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupo alcoxi  $C_1-C_{50}$ , ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupo alcanoiloxi  $C_1-C_{50}$ , ramificado o no ramificado con insaturación desde cero hasta el máximo, o grupos  $-O(CH_2CH_2O)_nR'$  en donde n es 1 a 100 inclusive; y R' es H, arilo, o una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo; o

R es una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo, opcionalmente sustituida con dos o más grupos arilo, grupos heteroarilo, átomos de halógenos, grupos hidroxilos, grupos alcoxi ramificados o no ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, o grupos alcanoiloxi ramificados o no ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, estando dichos arilos o heteroarilos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, independientemente seleccionados del grupo que

consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, cadenas de hidrocarburos  $C_1-C_{50}$ , grupo alquilo ramificado o no ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcoxi  $C_1-C_{50}$ , ramificados o no ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcanoiloxi  $C_1-C_{50}$ , ramificados o no ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, o grupos  $-O(CH_2CH_2O)_nR'$  en donde n es 1 a 100 inclusive: y R' es H, arilo, o una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo; o

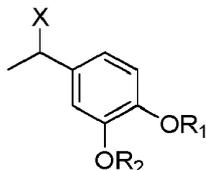
R es arilo o heteroarilo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, grupos alquilo  $C_1-C_{50}$  lineales o ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcoxi  $C_1-C_{50}$  lineales o ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcanoiloxi  $C_1-C_{50}$  ramificados no ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, o grupos  $-O(CH_2CH_2O)_nR'$  en donde n es 1 a 100 inclusive: y R' es H, arilo, o una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo;

(ii) cuando Z es -YOR:

Y es una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo,

R es arilo o heteroarilo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, grupos alquilo  $C_1-C_{50}$  lineales o ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcoxi  $C_1-C_{50}$  lineales o ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcanoiloxi  $C_1-C_{50}$  ramificados o no ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, o grupos  $-O(CH_2CH_2O)_nR'$  en donde n es 1 a 100 inclusive: y R' es H, arilo, o una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo;

(iii) cuando Z es



X es H o un grupo  $C_1-C_{50}$  alquilo lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo;

R<sub>1</sub> es H, un grupo alquilo  $C_1-C_{50}$  lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo, o  $O(CH_2CH_2O)_mR''$ ;

m es 1 a 100 inclusive;

R'' es H, arilo, o una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo;

R<sub>2</sub> es H, un grupo alquilo  $C_1-C_{50}$  lineal o ramificado, con insaturación desde cero hasta el máximo; o  $O(CH_2CH_2O)_pR'''$ ;

p es 1 a 100 inclusive;

R''' es H, arilo, o una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo;

(iv) cuando Z es -YCOOR:

Y es una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo,

R se selecciona del grupo que consiste en H, una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo, arilo, y heteroarilo, estando dicha cadena de hidrocarburo, arilo, o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, grupos alquilo  $C_1-C_{50}$  lineales o ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcoxi  $C_1-C_{50}$  lineales o ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcanoiloxi  $C_1-C_{50}$  ramificados o no ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, o grupos  $-O(CH_2CH_2O)_nR'$  en donde n es 1 a 100 inclusive: y R' es H, arilo, o a una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo; y

(v) cuando Z es -YOCOR:

Y es una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$  ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo;

5

R se selecciona del grupo que consiste en H, una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo, arilo, y heteroarilo, estando dicha cadena de hidrocarburo, arilo, o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógenos, grupos hidroxilos, grupos alquilo  $C_1-C_{50}$  alquilo lineales o ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcoxi  $C_1-C_{50}$  lineales o ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, grupos alcanoiloxi  $C_1-C_{50}$  ramificados o no ramificados, con insaturación desde cero hasta el máximo, o grupos  $-O(CH_2CH_2O)_nR'$  en donde n es 1 a 100 inclusive; y R' es H, arilo, o una cadena de hidrocarburo  $C_1-C_{50}$ , ramificada o no ramificada, con insaturación desde cero hasta el máximo.

10

15 2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde X es H o alquilo;  $R_1$  es  $C_{10}-C_{24}$  alquilo; y  $R_2$  es  $CH_3$ .

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde X es H;  $R_1$  es un alquilo  $C_{22}$ ; y  $R_2$  es  $CH_3$ .

20 4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde X es H;  $R_1$  es un alquilo  $C_{16}$ ; y  $R_2$  es  $CH_3$ .

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto comprende además uno o más aditivos adicionales unidos a la estructura de fullereno de la cetolactama derivada de fullereno, en donde los aditivos adicionales son epóxidos.

25

6. Una composición cosmética o dermatológica, que comprende: un primer compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5; y un portador cosméticamente o dermatológicamente aceptable.

30 7. La composición cosmética o dermatológica de la reivindicación 6, que comprende además un derivado de fullereno o fullereno.

8. La composición cosmética o dermatológica de la reivindicación 7, en donde el fullereno se selecciona del grupo que consiste en  $C_{60}$ ,  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$ , y  $C_{90}$ , o una de sus mezclas, preferentemente en donde el derivado de fullereno se selecciona del grupo que consiste en derivados de metanofullereno, derivados de pirrolidina de fullereno y derivados de epóxido de fullereno, o una de sus mezclas.

35

9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 6-8, que comprende además uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en abrasivos, absorbentes, componentes estéticos, fragancias, pigmentos, colorantes, aceites esenciales, sensibilizadores de la piel, astringentes, aceite de clavo, mentol, alcanfor, aceite de eucalipto, eugenol, lactato de mentilo, destilado de olmo escocés, agentes anti-acné, agentes antiaglutinantes, agentes antiespumantes, agentes antimicrobianos, butilcarbamato de yodopropilo, antioxidantes, aglutinantes, aditivos biológicos, agentes de tamponamiento, agentes de carga, agentes quelantes, aditivos químicos, colorantes, astringentes cosméticos, biocidas cosméticos, desnaturalizantes, astringentes de fármacos, analgésicos externos, materiales o formadores de película, polímeros para ayudar a las propiedades formadoras de película y sustantividad de la composición, copolímero de eicoseno y vinil pirrolidona, agentes opacificantes, ajustadores de pH, propelentes, agentes reductores, secuestrantes, agentes para el blanqueamiento y brillo de la piel, agentes acondicionadores de la piel, agentes o derivados calmantes de la piel, agentes y derivados curativos, agentes de tratamiento de la piel, espesantes, vitaminas y sus derivados.

50

10. La composición de conformidad con la reivindicación 9, que comprende además aceite de lavanda, preferentemente en donde la concentración de dicho aceite de lavanda está entre 0,00001% (en peso) y 0,001 % (en peso).

55 11. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, que comprende además un segundo compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

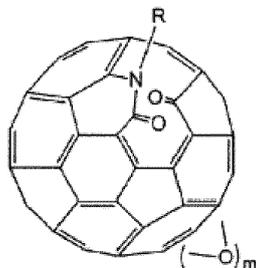
12. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde el portador cosméticamente o dermatológicamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en aceites naturales, aceites de origen natural, aceites sintéticos, ceras, y cera ésteres.

60

13. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, que comprende además un compuesto polar.

65 14. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde la composición tiene un valor de absorbancia de más de 0,1 a una longitud de onda de 570 nm.

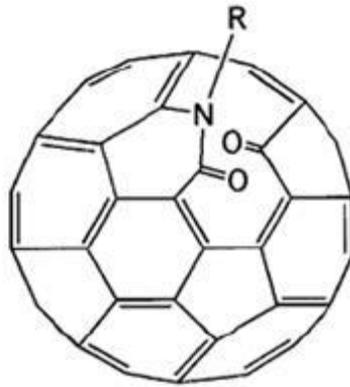
15. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde el portador cosméticamente o dermatológicamente aceptable es una emulsión seleccionada del grupo que consiste en emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, emulsiones de agua en aceite en agua, y emulsiones de aceite en agua en silicona, o una sola fase, portador líquido, preferentemente portador de una sola fase, líquido, oleoso y/o se deriva de plantas, preferentemente en donde el portador cosméticamente o dermatológicamente aceptable es el aceite de semilla de uva.
16. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde dicho primer compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 se disuelve en el portador cosméticamente o dermatológicamente aceptable.
17. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde la concentración de dicho primer compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 está entre 0,001% (en peso) y 20% (en peso), preferentemente en donde la concentración de dicho primer compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 es 0,3% (en peso).
18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en la eliminación de radicales libres y/o para su uso como un antioxidante y/o para su uso como un agente interno o tópico para mejorar los efectos de la inflamación de un animal o ser humano y/o para su uso en la prevención, la remediación, y/o mejora de la aparición de una afección inflamatoria de la piel en un animal o ser humano, preferentemente en donde la afección inflamatoria es psoriasis, eczema, rosácea, quemaduras solares, respuesta alérgica, sepsis, dermatomiositis, eritema inducido por radiación, eritema inducido químicamente, quemadura térmica o eritema inducido por láser.
19. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para la administración en la piel de un animal o ser humano.
20. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en la mejora de la aparición de acné en un ser humano, prevención del acné en un ser humano, remediación del acné en un ser humano, o para una de sus combinaciones.
21. Una forma mono o multi epoxidada de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 representado por la fórmula en donde m es de 1 a 20:



- para su uso en la mejora de las afecciones asociadas con la inflamación o para su uso en la prevención, remediación, y/o para mejorar el aspecto de las afecciones inflamatorias de la piel de animales o seres humanos, preferentemente en donde la afección inflamatoria es psoriasis, eczema, rosácea, quemaduras solares, respuesta alérgica, sepsis, dermatomiositis, eritema inducido por radiación, eritema inducido químicamente, quemadura térmica, o eritema inducido por láser.
22. La composición cosmética o dermatológica de conformidad con la reivindicación 6, en donde el primer compuesto es CAS # 943912-75-2, además conocido como 2a-Aza-1,2(2a)-homo-1,9-seco[5,6]fullereno-C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>-1,9-diona,2a-[[4-docosiloxi]-3-metoxifenil]metilo, y un portador cosméticamente o dermatológicamente aceptable, preferentemente en donde la concentración de 2a-Aza-1,2(2a)-homo-1,9-seco[5,6]fullereno-C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>-1,9-diona,2a-[[4-docosiloxi]-3-metoxifenil]metilo; está entre 0,001% (en peso) y 20% (en peso), con mayor preferencia en donde la concentración de 2a-Aza-1,2(2a)-homo-1,9-seco[5,6]fullereno-C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>-1,9-diona,2a-[[4-docosiloxi]-3-metoxifenil]metilo está entre 0,01% (en peso) y 10% (en peso), con preferencia superlativa en donde la concentración de 2a-Aza-1,2(2a)-homo-1,9-seco[5,6]fullereno-C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>-1,9-diona,2a-[[4-docosiloxi]-3-metoxifenil]metilo está entre 0,1% (en peso) y 1% (en peso).
23. La composición de conformidad con la reivindicación 22, en donde el portador cosméticamente o dermatológicamente aceptable es un aceite natural, preferentemente en donde el aceite natural es aceite de semilla de uva.

24. La composición de conformidad con la reivindicación 22, en donde la concentración de 2a-Aza-1,2(2a)-homo-1,9-seco[5,6]fullereno-C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>-1,9-diona, 2a-[[4-docosiloxi)-3-metoxifenil]metilo] es aproximadamente 0,3% (en peso).
- 5 25. La composición de conformidad con la reivindicación 22, que comprende además uno o más mono o multi epóxidos de 2a-Aza-1,2(2a)-homo-1,9-seco[5,6]fullereno-C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>-1,9-diona,2a-[[4-docosiloxi)-3-metoxifenil]metilo] entre 0,00001% (en peso) y 10% (en peso), acumulativo.

Figura 1



Molécula 1

Figura 2

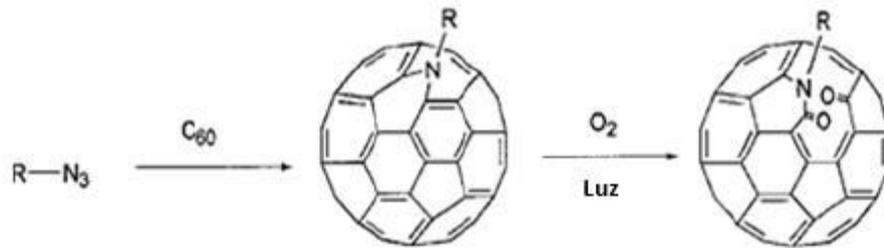


Figura 3

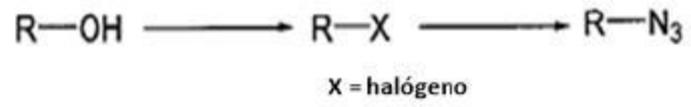


Figura 4

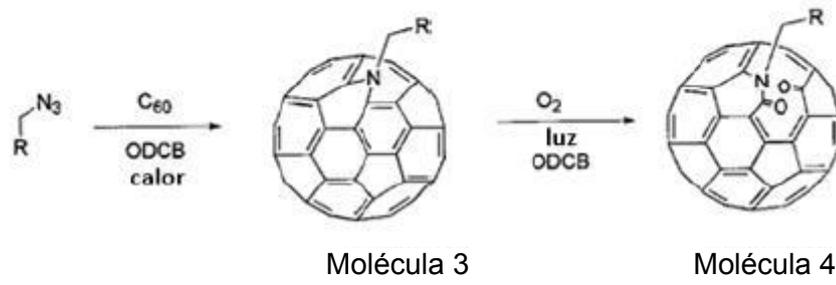
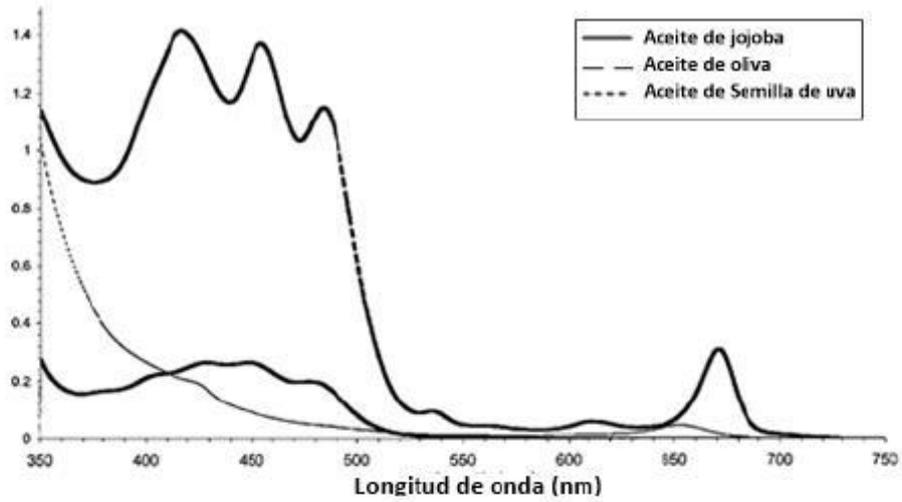
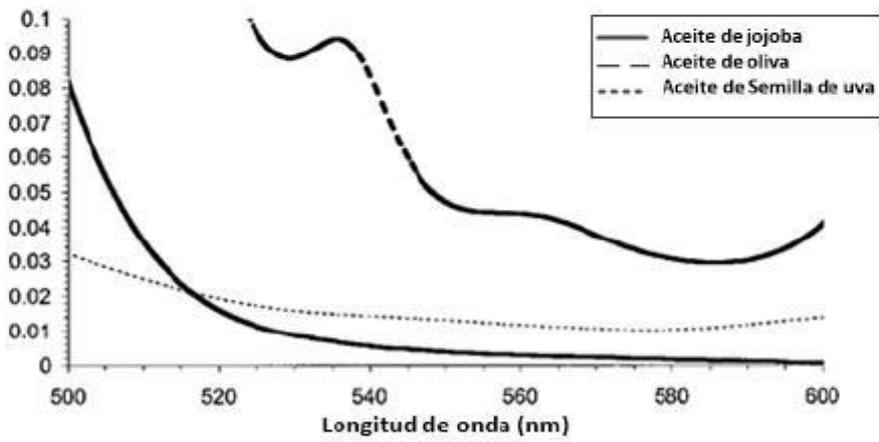


Figura 5



[a]



[b]

Figura 6

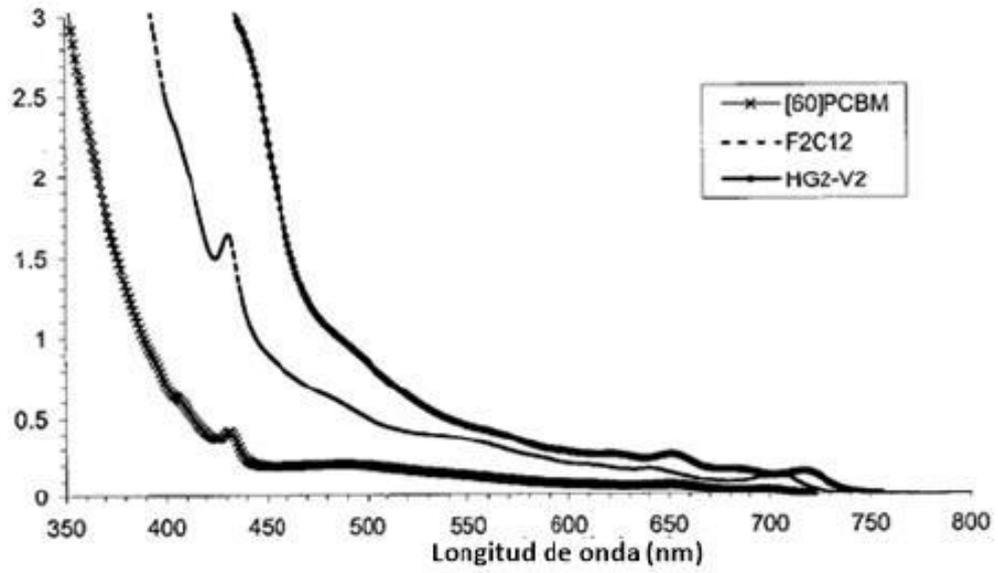
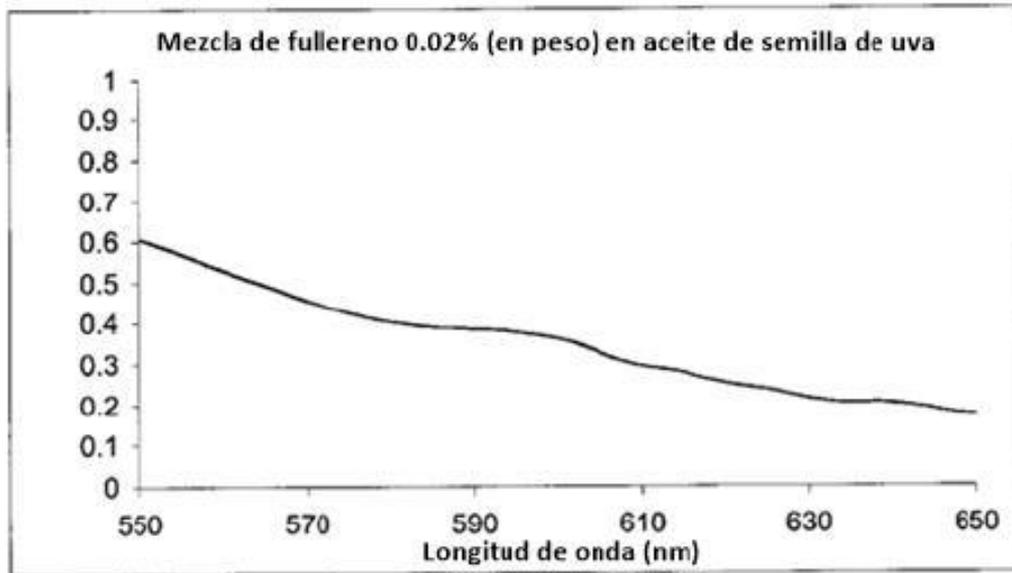
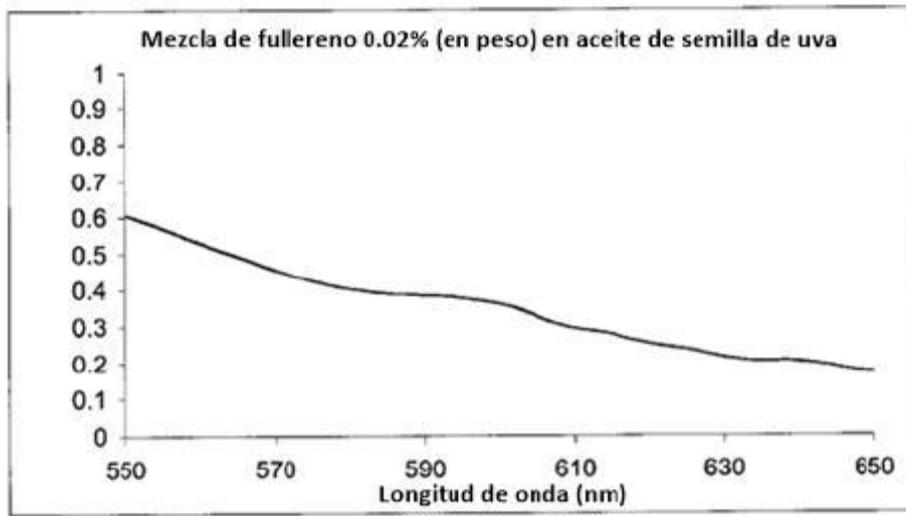


Figura 7



[B]

Figura 8



[B]

Figura 9

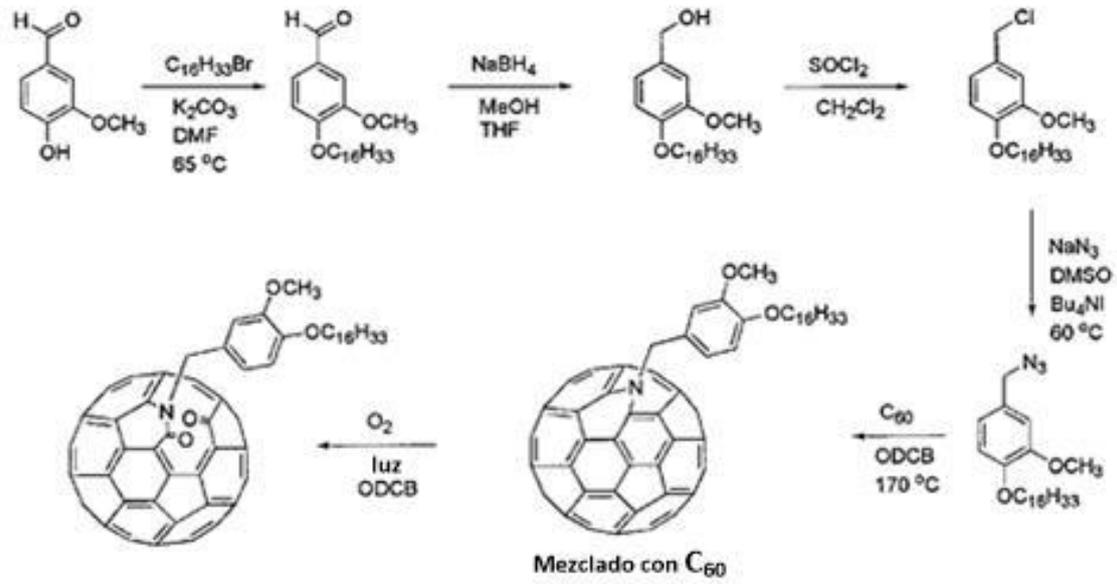


Figura 10

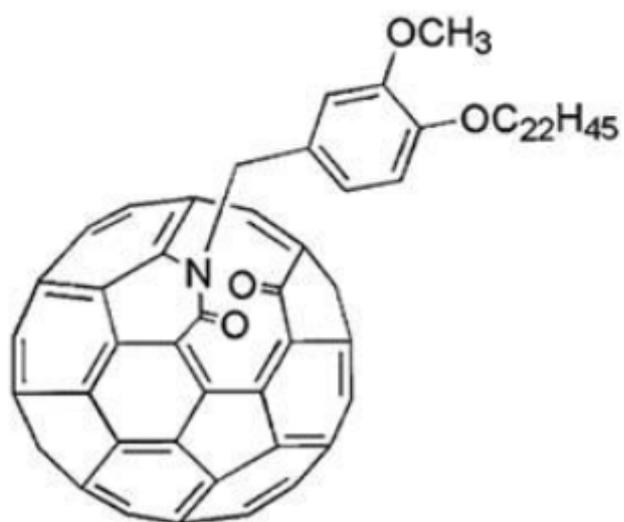


Figura 11

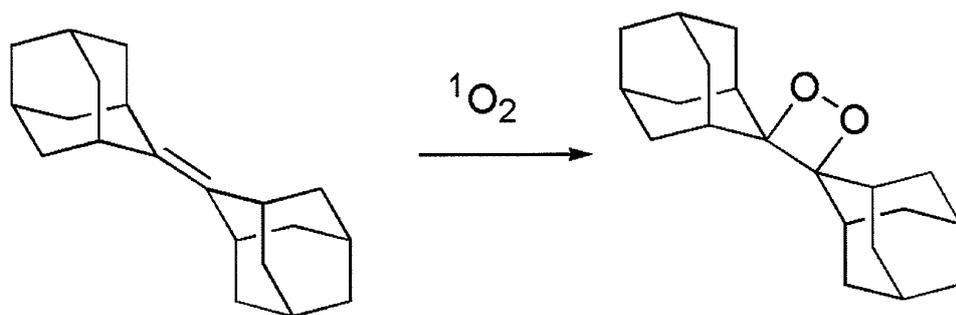


Figura 12

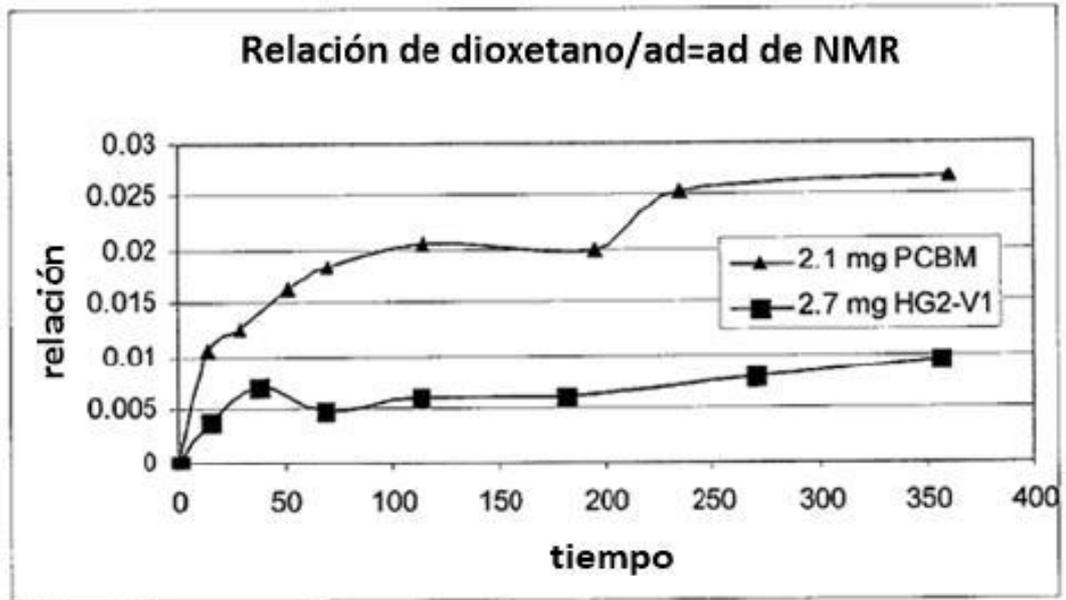


Figura 13

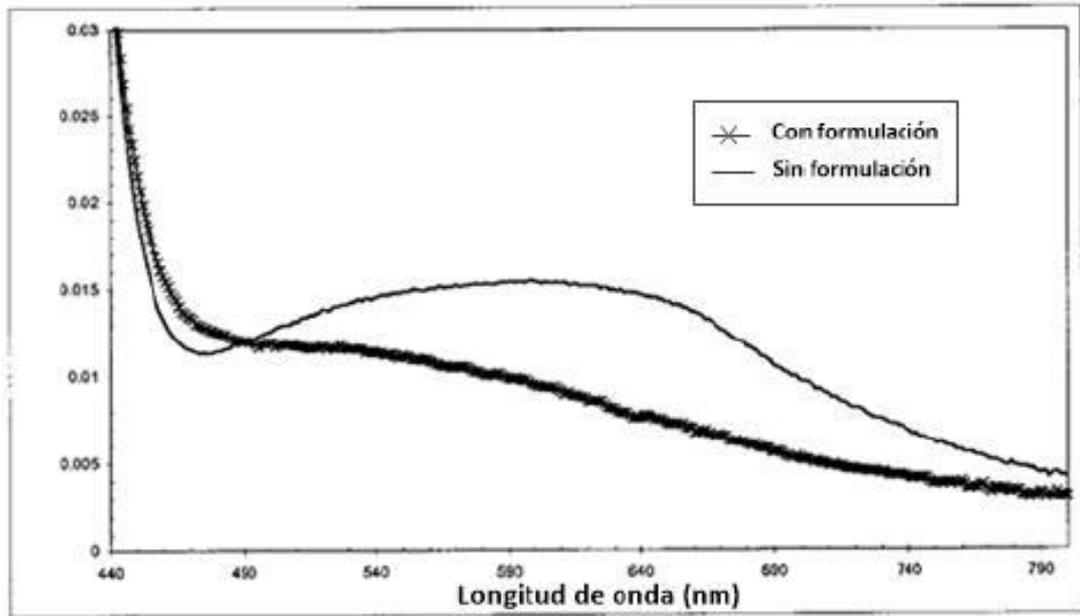
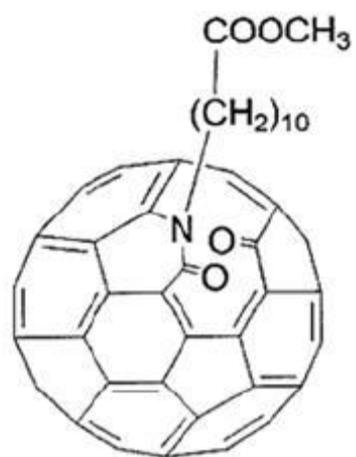


Figura 14



**CetoEster1**

Figura 15

