

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 478**

51 Int. Cl.:

A61Q 17/04 (2006.01)

A61K 8/85 (2006.01)

C08G 63/16 (2006.01)

C08G 63/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2013 PCT/US2013/046348**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14004176**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2013 E 13731628 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2866898**

54 Título: **Polímeros de absorción de la radiación ultravioleta**

30 Prioridad:

28.06.2012 US 201261665430 P
13.03.2013 US 201313799193

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.05.2018

73 Titular/es:

JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US

72 Inventor/es:

LEVINS, CHRISTOPHER G.;
NATHAN, ARUNA y
DALY, SUSAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 668 478 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

Polímeros de absorción de la radiación ultravioletaCAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a polímeros que llevan un cromóforo adecuado para la absorción de la radiación ultravioleta.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

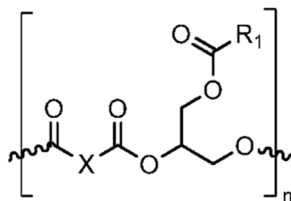
El cáncer de piel es un problema importante de salud pública que representa el 50% de los casos diagnosticados de cáncer en los Estados Unidos. La radiación ultravioleta (UV) puede causar daños a nivel molecular y celular, y se considera el principal factor ambiental responsable del cáncer de piel. La exposición prolongada a la radiación UV, como la del sol, puede conducir a la formación de dermatosis y eritemas livianos, así como aumentar el riesgo de cáncer de piel, como el melanoma, y acelerar los procesos de envejecimiento de la piel, como pérdida de elasticidad de la piel y arrugas.

Los efectos dañinos de la exposición UV pueden suprimirse mediante la aplicación tópica de filtros solares que contienen compuestos que absorben, reflejan o dispersan UV, típicamente en el rango UVA (longitudes de onda de aproximadamente 320 a 400 nm) o UVB (longitud de onda de aproximadamente 290 a 320 nm) rango del espectro. Numerosos compuestos de protección solar están disponibles comercialmente con una capacidad variable para proteger al cuerpo de la luz ultravioleta.

Se ha sugerido el uso de moléculas de protección solar que tienen pesos moleculares altos para reducir la penetración de la molécula de protección solar a través de la epidermis. Sin embargo, los inventores han reconocido que sería deseable tener compuestos de protección solar poliméricos completamente nuevos (polímeros que absorban la radiación ultravioleta) con el fin de proporcionar cualquiera de los diversos beneficios tales como la protección mejorada contra los rayos UV.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención incluye polímeros que absorben radiación ultravioleta que induce una unidad de repetición como se muestra a continuación:

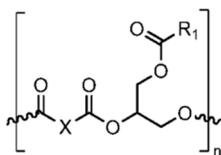


donde X comprende un cromóforo que absorbe UV, y R₁ es un resto hidrocarbonado saturado o insaturado que tiene un número de átomos de carbono entre 4 y 30; polímeros que absorben radiación ultravioleta que incluyen el producto de reacción de un monoglicérido y un monómero de poli-ácido que contiene un cromóforo UV y composiciones que incluyen polímeros que absorben radiación ultravioleta de la presente invención y un vehículo cosméticamente aceptable.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION**POLIMERO ABSORBENTE DE UV**

Las realizaciones de la invención se refieren a composiciones poliméricas que incluyen un polímero absorbente de radiación ultravioleta (es decir, polímero absorbente de UV), significa un polímero que absorbe radiación en alguna porción del espectro ultravioleta (longitudes de onda entre 290 y 400 nm). La composición de polímero absorbente de UV tiene un peso molecular (M_w), que puede ser adecuado para reducir o evitar que el cromóforo UV se absorba a través de la piel. De acuerdo con una realización, un peso molecular adecuado para el polímero absorbente de UV es M_w mayor que 500. En una realización, M_w está en el rango de aproximadamente 500 a aproximadamente 50,000. En otra realización, la composición del polímero absorbente de UV tiene un M_w de aproximadamente 4000 a aproximadamente 12,000.

De acuerdo con un aspecto de la invención, la composición polimérica incluye un polímero absorbente de UV que tiene una unidad de repetición como se muestra a continuación en la Fórmula 1A:



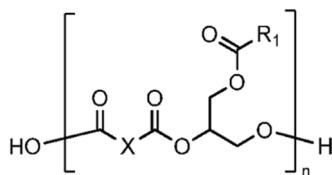
FORMULA IA

Una "unidad de repetición", como se define aquí y conocida en la técnica, es el átomo o grupo de átomos más pequeño (con átomos o grupos colgantes, si los hay) que comprende una parte de la estructura esencial de una macromolécula, oligómero, bloque o cadena, cuya repetición constituye una macromolécula regular, una molécula de oligómero regular, un bloque regular o una cadena regular.

En la Fórmula IA, X comprende un resto absorbente de UV, o una estructura con un resto pendiente colgante de UV (cromóforo UV), tal como un resto absorbente de UVA. R₁ es un resto hidrocarbonado saturado o insaturado que tiene un número de átomos de carbono entre 4 y 30; en una realización, el número de átomos de carbono está entre 12 y 18. El subíndice "n" adicional indica el número de unidades repetidas en la cadena del polímero.

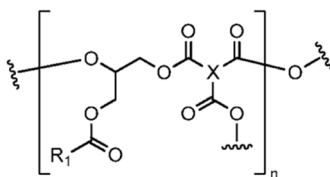
El cromóforo UV puede ser parte de la cadena principal del polímero, o puede estar pendiente de la cadena principal del polímero. Como reconocerán los expertos en la materia, la "cadena principal" se refiere generalmente a la parte de la molécula del polímero que tiene el mayor número de átomos contiguos y enlazados covalentemente. Otros grupos más pequeños de átomos unidos covalentemente se consideran grupos pendientes que se ramifican desde la red troncal.

De acuerdo con una realización, la composición de polímero absorbente de UV incluye un polímero que tiene una estructura como se muestra a continuación en la FÓRMULA I.



FORMULA I

Según otra realización, la composición del polímero absorbente de UV incluye un polímero ramificado, que se muestra a continuación en la FÓRMULA II.



FORMULA II

Algunos cromóforos UV tienen un solo grupo funcional adecuado para la unión covalente a un polímero. Los ejemplos de estos grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a, ácidos carboxílicos, aminas, alcoholes, tioles e isocianatos. Estos cromóforos UV se pueden unir covalentemente como grupos colgantes a polímeros como los ilustrados en FORMULA I y FORMULA II usando varios enfoques. En la presente se describen dos realizaciones: la unión covalente de un cromóforo UV a una cadena principal del polímero, y la polimerización de monómeros con cromóforos UV colgantes.

De acuerdo con otra realización, la composición polimérica absorbente de UV es el producto de reacción de un monoglicérido y un monómero de poli-ácido que contiene un cromóforo UV. En una realización, el cromóforo UV contiene un único grupo funcional unido covalentemente a grupos funcionales complementarios en el polímero. En una realización, se sintetiza un polímero mediante policondensación de un monoglicérido con un monómero poliácido, es decir, tiene al menos dos grupos ácido carboxílico, que contiene un grupo funcional adicional. El grupo funcional adicional se incorpora al polímero y proporciona un sitio para la unión covalente del cromóforo UV al polímero. Los ejemplos de grupos funcionales que son sitios para la unión covalente de cromóforos UV incluyen,

pero sin limitación, alquenos, aminas, alcoholes y ácidos carboxílicos conjugados.

Un monoglicérido se define aquí como un derivado de glicerol que contiene una única cadena larga. p.ej. desde 4 hasta e incluyendo 30 átomos de carbono, tales como desde 12 hasta e incluyendo 18 átomos de carbono, éster alquílico. Los monoglicéridos adecuados incluyen, pero sin limitación, monoestearato de glicerol, monopalmitato de glicerol, monomiristato de glicerol, monocapato de glicerol, monodecanoato de glicerol, monolaurato de glicerol, monolinoleato de glicerol, monooleato de glicerol y combinaciones de los mismos. En una realización, el monoglicérido es monolaurato de glicerol.

Ejemplos de monómeros poliácidos con grupos funcionales alquenos conjugados incluyen ácidos maleico, fumárico, itacónico y citracónico. Los cromóforos UV funcionalizados con aminas o tioles, por ejemplo, pueden unirse covalentemente a estos grupos alqueno en polímeros a través de reacciones de adición conjugada. Los polímeros que contienen aminas o grupos hidroxilo se sintetizan por policondensación de monoglicéridos con monómeros poliácidos que contienen grupos funcionales amina o hidroxilo. Los grupos amina o hidroxilo están enmascarados para evitar la interferencia con la reacción de polimerización usando grupos protectores conocidos por los expertos en la técnica. Los grupos protectores se eliminan después de la polimerización. En el caso de polímeros que contienen grupos hidroxilo o amina libres, un cromóforo UV que contiene un grupo carboxilato puede unirse covalentemente al polímero usando un número de métodos familiares para los expertos en la técnica. Los reactivos de condensación se pueden usar para formar enlaces covalentes entre cromóforos UV con ácidos carboxílicos y grupos amina o hidroxilo en polímeros, generando enlaces amida y éster, respectivamente; en una realización, el reactivo de condensación es hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida. El ácido carboxílico del cromóforo UV también se puede unir a grupos hidroxilos en el polímero a través de enlaces éster usando catalizadores de metal de transición. En una realización, el catalizador es etilhexanote de estaño (II). El cromóforo UV también se puede unir al polímero convirtiendo el ácido carboxílico cromóforo UV en el cloruro de ácido correspondiente. El cloruro de ácido reacciona con grupos amina o hidroxilo en el polímero funcional formando enlaces de amida o éster, respectivamente. En una realización, esta conversión en el ácido también puede convertirse en el isocianato mediante la redistribución de Curtius de una azida ácida intermedia. El isocianato de cromóforo UV reacciona con grupos amina o hidroxilo en el polímero funcional que forma enlaces de urea y uretano, respectivamente.

En la segunda realización, el cromóforo UV que contiene un grupo funcional individual está químicamente modificado. El producto de la modificación contiene dos o más grupos funcionales de ácido carboxílico y puede participar en la polimerización por policondensación con monoglicéridos. Las moléculas que pueden usarse para modificar químicamente los cromóforos UV para generar estructuras con múltiples grupos de ácido carboxílico incluyen, pero sin limitación, ácido iminodiacético, ácido aminoisoftálico, ácido glutámico y ácido aminomalónico. En una realización, la molécula que puede usarse para generar estructuras con múltiples grupos de ácido carboxílico es ácido iminodiacético. El producto de reacción de un cromóforo UV que contiene un ácido carboxílico y ácido iminodiacético se ilustra mediante la estructura "A" en la FÓRMULA III. Un experto en la técnica reconocerá que la molécula representada por la estructura "A" puede sintetizarse activando el ácido carboxílico en el cromóforo UV usando diversos medios, que incluyen reactivos de condensación, y activación usando reactivos de cloración tales como cloruro de tionilo. Alternativamente, el ácido carboxílico en el cromóforo UV puede convertirse en el isocianato con la amina del ácido iminodiacético que generaría un producto representado por la estructura "B" en la FÓRMULA III.

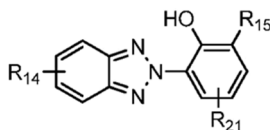


FORMULA III

Cromóforos UV adecuados incluyen aquellos que tienen absorbancia de radiación UVA; otros cromóforos UV adecuados son aquellos que tienen absorbancia en la región UVB. En una realización, el cromóforo UV absorbe tanto en la región UVA como en la UVB. En una realización, cuando el poliéter que absorbe UV se vierte en una película, es posible generar un coeficiente de extinción molar medido para al menos una longitud de onda en este intervalo de longitud de onda de al menos aproximadamente $1000 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, preferiblemente al menos aproximadamente $2000 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, más preferiblemente al menos aproximadamente $4000 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. En una realización, el coeficiente de extinción molar de al menos el 40% de las longitudes de onda en esta porción del espectro es de al menos aproximadamente $100 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Los ejemplos de cromóforos UV que son absorbentes de UVA incluyen triazoles tales como benzotriazoles; cazadores tales como benzilideno alcanfor y sus derivados (tales como ácido tereftalilideno dicampor sulfónico); dibenzoilmetanos y sus derivados. Por triazol, se entiende un resto que contiene un anillo heterocíclico de cinco miembros con dos átomos de carbono y tres de nitrógeno.

En una realización, el cromóforo UV es un benzotriazol, tal como un benzotriazol que proporciona tanto

fotoestabilidad como una fuerte absorbancia UV-A con una estructura representada en la FÓRMULA IV:



FORMULA IV

5 donde en R₁₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀,
 10 alcoxi, acilo alquiloxi, alquilamino, halógeno; R₁₅ seleccionado independientemente del grupo que consiste en
 hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, alcoxi, acilo, alquiloxi, y alquilamino; y R₂₁ se selecciona entre alquilo C₁-C₂₀, alcoxi, acilo,
 alquiloxi y alquilamino. Los grupos R₁₅ o R₂₁ pueden incluir grupos funcionales que permiten la unión a un polímero,
 o permiten la participación en reacciones de polimerización por condensación. El compuesto monomérico de
 15 FÓRMULA IV se describe en la patente de EE.UU. N° 5.869.030, e incluyen, pero no se limitan a, metileno-bis-
 benzotriazolil-tetrametil-butilfenol (un compuesto vendido con el nombre comercial TINSORB M por BASF
 Corporation, Wyandotte, Michigan). En una realización, el triazol absorbente de UV es un producto de
 transesterificación de 3-(3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-5-(terc-butil)-4-hidroxifenilo) ácido propanoico con
 polietileno de BAS. En otra realización, el cromóforo UV es un resto de triazina. Por triazina, se entiende un
 heterociclo de seis miembros que contiene tres átomos de nitrógeno y tres átomos de carbono. Un ejemplo de
 20 triazina es 6-octil-2-(4-(4,6-di([1,1'-bifenil]-4-il)-2,3,5-triazin-2-il)-3-hidroxifenoxi)propanoato (un compuesto vendido
 con el nombre comercial TINUVIN 479 por BASF Corporation, Wyandotte, Michigan).

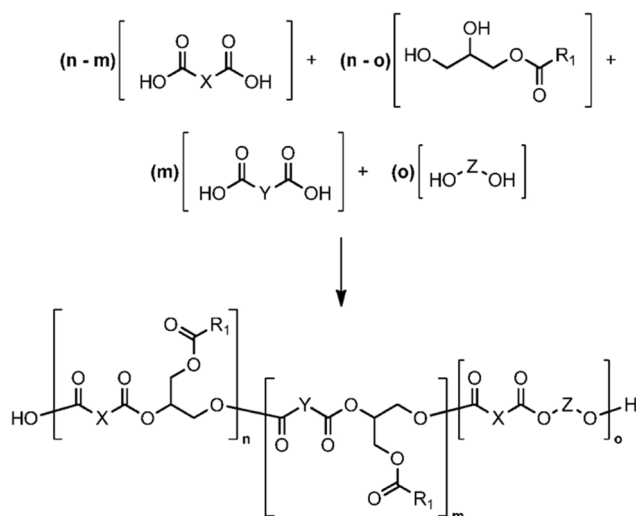
En otra realización, el cromóforo UV es un resto absorbente de UVB. Se entiende por absorción UV cuando
 el cromóforo UV tiene una absorbancia apreciable en la porción UVB (290 a 320 nm) del espectro ultravioleta. En
 25 una realización, los criterios para su consideración como cromóforo absorbente de UVB son similares a los descritos
 anteriormente para un cromóforo absorbente de UVA, excepto que el rango de longitud de onda es de 290 nm a 320
 nm. Ejemplos de cromóforos absorbentes de UVB adecuados incluyen ácido 4-aminobenzónico y ésteres alcano de
 los mismos; ácido antranílico y ésteres alcano de los mismos; dihidroxi-, dicarboxi-, e hidroxicarboxibenzenofonas
 y ésteres de alcano o derivados de haluro de ácido de los mismos; dihidroxi-, dicarboxy-, e hidroxicarboxilalconas
 30 y ésteres de alcano o derivados de haluro de ácido de los mismos; dihidroxi-, dicarboxy-, e hidroxicarboxicumarinas
 y ésteres de alcano o derivados de haluro de ácido de los mismos; benzalmalonato (bencilidenalmalonato); derivados de
 bencimidazol (tales como ácido fenil benzilimazol sulfónico, PBSA), derivados de benzoxazol, y otras especies
 funcionalizadas adecuadamente capaces de copolimerización dentro de la cadena polimérica.

En algunos casos, el cromóforo UV puede tener dos o más grupos funcionales de ácido carboxílico
 adecuados para la polimerización con monoglicéridos. En estos casos, el cromóforo UV se incorporará a la
 estructura del polímero. En la polimerización, se espera que los cromóforos UV que contienen tres o más ácidos
 35 carboxílicos generen estructuras ramificadas, como se ilustra en la FÓRMULA II. En una de las técnicas, el
 cromóforo UV es el producto de la hidrólisis promovida por bases de trioctilo 2,2',2''-(((1,3,5-triazina-2,4,6-triil) tris(3-
 hidroxibenceno)-4,1-diil)tris(oxi))tripropanoato (un cromóforo UV vendido con el nombre comercial TINUVIN 477 por
 la corporación BASF, Wyandotte, Michigan).

El polímero absorbente de UV puede incorporar opcionalmente otros poli-oles, es decir, restos que tienen al
 menos dos grupos hidroxilo, además del monoglicérido, con el interés de optimizar las propiedades del material.
 40 Poli-oles adecuados incluyen, pero no están limitados a, etilenglicol, 1,2-propilenglicol, 1,3-propanodiol, bis-2-
 hidroxietil-éter, 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,8-octanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol,
 otros dioles, poli (etilenglicol) lineal, poli(etilenglicol) ramificado, poli(propilenglicol) lineal, poli(propilenglicol)
 ramificado, poli (etileno-co-propilenglicol)s lineal, poli (etileno-co-propilenglicol)s ramificado, poligliceroles, ésteres de
 45 poliglicerol, glicerol, monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Polioles adecuados también incluyen polisiloxanos
 lineales funcionalizados en el extremo con grupos carbinol, el número de enlaces de siloxano (-Si-O-) en la cadena
 principal del polímero varía de 1 a aproximadamente 100. En una realización, el número de enlaces de siloxano está
 entre 5 y 50.

El polímero absorbente de UV puede incluir opcionalmente además otros poliácidos además del monómero
 50 de poli-ácido que contiene un cromóforo UV, con el interés de optimizar las propiedades del material. Los poli-ácidos
 adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos carboxílicos multifuncionales naturales, tales como ácidos
 diglicólico, málico, tartárico y cítrico; y ácidos insaturados, tales como ácidos fumárico y maleico. Los derivados de
 poli-ácido incluyen anhídridos, tales como anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico y anhídrido
 55 maleico, anhídridos mixtos, ésteres, ésteres activados y haluros de ácido. En una realización, el poliácido es ácido
 succínico. En otra realización, el poliácido es ácido sebácico.

Las realizaciones alternativas del polímero absorbente de UV se muestran en la FÓRMULA V:



FORMULA V

En donde X y R₁ se definen como se describió anteriormente para la FÓRMULA I y la FÓRMULA II; n, m y o son números reales que indican el número de cada una de las unidades de repetición mostradas en la FÓRMULA V anterior, donde (nm), (no), (m) y (o) representan, por ejemplo, la relación de alimentación molar del varios componentes; el monómero que contiene la estructura Y que representa la estructura de poliacidos adicionales tales como los definidos anteriormente; el monómero que contiene la estructura Z que representa la estructura resultante del uso de poli-ols adicionales como se definió anteriormente. En una realización, se prepara una composición de polímero absorbente de UV mediante la policondensación del monoglicérido con el poliácido que contiene un cromóforo UV mediante polimerización en estado fundido. La polimerización del monoglicérido, poliácido que contiene un cromóforo UV, y en algunos casos con otros polioles y poliacidos, se realiza en presencia de un catalizador organometálico a temperaturas elevadas. En una realización, el catalizador es un catalizador a base de estaño, p. hexanoato de etilo de estaño (II). En una realización, las relaciones de alimentación molar del poliácido que contiene un cromóforo UV, monoglicérido, otro poliácido y otro poliol son tales que n es igual a 1, y m y o (FÓRMULA V) son iguales o entre 0 y 0.9. En otra realización, n es igual a 1, y tanto m como o son iguales a 0. El catalizador está en el intervalo de aproximadamente 100/1 a 100.000/1. En una realización, el catalizador estará presente en el intervalo de 1000/1 a 10.000/1. La reacción de polimerización en estado fundido se realiza a una temperatura entre 120°C y 240°C. En una realización, la polimerización se realiza a aproximadamente 180°C. La reacción de polimerización se deja preceder a esta temperatura desde aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 72 horas. En una realización, la reacción se realiza durante aproximadamente 4 horas.

En otra realización, la polimerización del monoglicérido, poliácido que contiene un cromóforo UV, y en algunos casos otros poli-oles y poli-ácidos, se prepara mediante polimerización en solución usando reactivos de condensación. Los reactivos de condensación incluyen, pero no están limitados a, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato, O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio Hexafluorofosfato, 1,1'-carbonildimidazol, 1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)oxi) dimetilaminomorfolino] hexafluorofosfato de uronio, 3-(dietoxi-fosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-uno, carbonato de N,N'-disuccinimidilo, hexafluorofosfato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de 6-cloro-benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio, y tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio. En una realización, el reactivo de condensación es diisopropilcarbodiimida.

La polimerización de condensación se realiza en solución usando un catalizador nucleofílico orgánico. En una realización, el catalizador es dimetilaminopiridina. En otra realización, el catalizador es la sal 1:1 de dimetilaminopiridina y ácido paratoluensulfónico.

La reacción se realiza en el rango de -20° a 100°. En una realización, la reacción se realiza entre 25°C y 50°C. Los disolventes adecuados para la reacción incluyen, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, benceno, diclorometano, diglmetato de etilo, glicina, piridina, tetrahidrofurano y triglicina. En una realización, el disolvente de reacción es acetona. Los polímeros absorbentes de UV descritos en este documento son útiles en aplicaciones en las que se desea la absorción de UV. Por ejemplo, el polímero puede ser útil para combinarse con un vehículo cosméticamente aceptable adecuado para aplicaciones cosméticas. El vehículo tópico cosméticamente aceptable es adecuado para la aplicación tópica a la piel humana y puede incluir, por ejemplo, uno o más vehículos tales como agua, etanol, isopropanol, emolientes, humectantes y/o uno o más tensioactivos/emulsionantes, fragancias, conservantes, polímeros a prueba de agua e ingredientes similares comúnmente usados en formulaciones

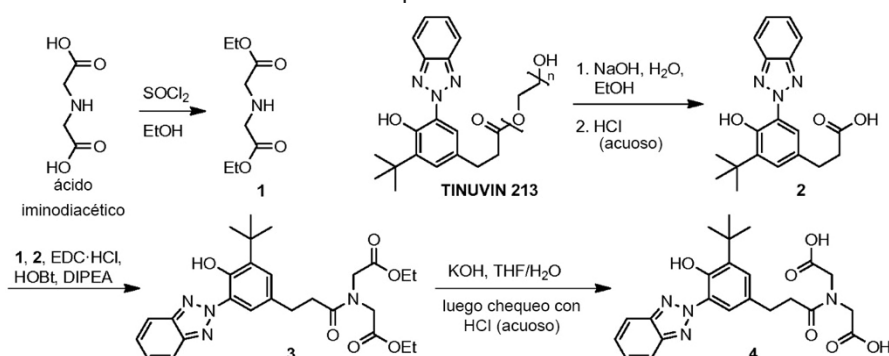
cosméticas. Como tal, el polímero absorbente de UV puede formularse usando ingredientes conocidos en la técnica en forma de aerosol, loción, gel, barra u otras formas de producto. De forma similar, de acuerdo con ciertas realizaciones, se puede proteger la piel humana de la radiación UV aplicando tópicamente una composición que comprende el polímero absorbente de UV.

Además, los polímeros absorbentes de UV pueden combinarse con otros materiales (por ejemplo, plásticos, caucho u otros materiales sólidos) para reducir la degradación por UV de estos materiales (por ejemplo, mezclar en estado fundido el material con el polímero absorbente de UV o recubrir el material con UV polímero absorbente). La incorporación de polímeros de la presente invención en tales composiciones puede proporcionar SPF mejorado (principalmente absorbancia de UVB), PFA potenciada (principalmente absorbancia de UVA) o potenciación de ambos.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los principios y la práctica de esta invención.

15 EJEMPLOS

Ejemplo 1. Síntesis de un monómero diácido que contiene un cromóforo UV



FORMULA VI. SINTESIS DE MONOMERO QUE CONTIENE DIACIDO CON CROMOFORO UV COLGANTE

La síntesis de un monómero de diácido **4** que contiene un cromóforo UV (2-[3-[3-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-il)-5-*tert*-butil-4-hidroxifenil]-*N*-(carboximetil)propanamido]ácido acético) se realizó como se ilustra en la FÓRMULA VI. Las reacciones se realizaron en material de vidrio secado al horno. Los solventes y reactivos se compraron de fuentes comerciales y se usaron tal como se recibieron, a menos que se indique lo contrario. El análisis de RMN se realizó en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 MHz (¹H) a 30°C; los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (ppm) en la escala δ, y se mencionaron como picos de disolvente protonado residual o tetrametilsilano. Los espectros obtenidos en DMSO-*d*₆ se referenciaron a (CHD₂) (CD₃) SO a δ_H 2,50.

El dietiliminodiacetato **1** se adquirió en Aldrich o se preparó usando un procedimiento adaptado de la bibliografía (Kuehn, T., Schwalbe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6169). Una matraz de fondo redondo de 2 bocas secado al horno que contenía una barra de agitación magnética se equipó con un embudo de adición igualador de presión y se equipó con reflujo que contenía una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo con un adaptador de entrada de nitrógeno. Se añadió etanol anhidro (EtOH, 750 ml) a la matraz; la matraz se sumergió en un baño de agua helada. El embudo adicional se cargó con cloruro de tionilo (SOCl₂, 110 ml, 1503 mmol); se añadió SOCl₂ gota a gota al EtOH con agitación. Una vez que se completó la adición de SOCl₂, se añadió ácido iminodiacético (50 g, 376 mmol) a la mezcla de reacción. La matraz se transfirió a un baño de aceite caliente; la suspensión se calentó a reflujo; la suspensión blanca se volvió gradualmente más translúcida, finalmente se volvió transparente e incolora. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La matraz se retiró del baño de aceite, y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió 2.5% aq. bicarbonato de sodio (NaHCO₃, 200 ml) con precaución a la mezcla de reacción con agitación vigorosa. Luego se agregaron pequeñas porciones de NaHCO₃ anhidro a la mezcla agitada hasta que cesó la evolución del gas. La mezcla se filtró al vacío a través de papel y se concentró por evaporación rotatoria produciendo un aceite flotando en una solución acuosa transparente. La mezcla bifásica se transfirió a un embudo de decantación con saturada 1:1. aq. NaCl (salmuera) / H₂O (200 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (CH₂Cl₂, 1 x 100 ml, luego 2 x 50 ml). Las capas de CH₂Cl₂ se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron a través de papel y se concentraron por evaporación rotatoria hasta un aceite de color tostado pálido. Este aceite se destiló a presión reducida (~95°C de destilado a 0,65 torr) proporcionando dietiliminodiacetato (**1**, 44,7 g) en forma de un aceite transparente. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 4 H), 3.46 (s, 4 H), 2.04 (br. s, 1 H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H).

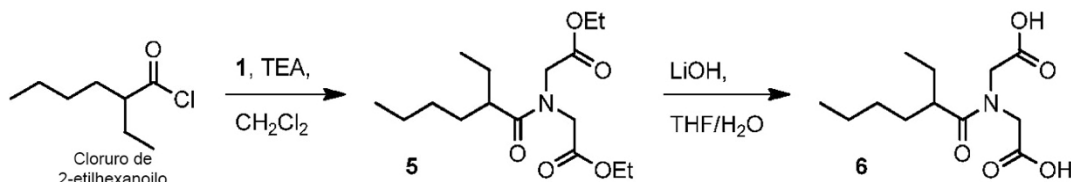
El éster de polietilenglicol del 3-[3-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-il)-5-*tert*-butil-4-hidroxifenil]propanoato (un cromóforo UV vendido con el nombre comercial TINUVIN 213 por BASF Corporation, Wyandotte, Michigan) (81.0 g) se añadió a una matraz de fondo redondo de 2 L que contenía una barra de agitación magnética. Se añadió EtOH

(600 mL) al matraz mediante un embudo, y la mezcla se agitó hasta que fue homogénea. Se disolvió hidróxido sódico (NaOH, 30,8 g) en H₂O (400 ml); la solución básica se transfirió a un embudo adicional sobre la matraz de 2L. La solución de NaOH se añadió lentamente a la mezcla agitada; la solución turbia de color ámbar claro se volvió inmediatamente clara y de color naranja oscuro. Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró por evaporación rotatoria para eliminar la mayor parte del EtOH. El aceite naranja resultante se diluyó a 1400 mL con H₂O. La mezcla se agitó mecánicamente y se acidificó a ~pH 1 mediante la adición de 1 M ac. HCl (~700 mL). El precipitado blanco resultante se filtró y prensó para eliminar el agua, luego se recrystalizó en EtOH. La primera cosecha de cristales eran agujas largas, finas e incoloras. El sobrenadante se eliminó y se concentró por evaporación rotatoria; una segunda cosecha de material se aisló como un sólido amorfo blanco. Los dos cultivos se combinaron y se secaron en un horno de vacío durante la noche proporcionando 3-(3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-5-(tert-butil)-4-hidroxifenilo) ácido propanoico (**2**, 37,2 g) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.25 (br. s, 1 H), 8.00 - 8.20 (m, 2 H), 7.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.50 - 7.67 (m, 2 H), 7.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 2.87 (t, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.50 - 7.67 (m, 2 H), 7.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 2.87 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 1,45 (s, 9 H).

Una matraz de fondo redondo de 1000 ml secado al horno que contenía una barra de agitación magnética se cargó con **2** (35,00 g, 103,1 mmol) y **1** (23,42 g, 123,8 mmol). Se añadió dimetilformamida anhidra (DMF, 344 ml) a la matraz mediante cánula bajo presión de nitrógeno; la suspensión resultante se agitó vigorosamente hasta homogeneidad. Se añadieron hidrocloreto de N-(3-dimetiliminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC·HCl, 23,72 g, 123,8 mmol) e hidroxibenzotriazol monohidrato (HOBt·H₂O, 3,16 g, 20,6 mmol) a la suspensión. La suspensión comenzó a desaparecer con la adición del reactivo de acoplamiento. Se añadió lentamente diisopropiletilamina (DIPEA, 18,0 ml, 103 mmol) a la mezcla de reacción mediante una jeringa. La matraz se selló con un tapón de goma y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después de retirar la barra de agitación magnética, la mezcla se concentró por evaporación rotatoria, comenzando a una temperatura de baño de agua de 50°C y aumentando a 90°C. El aceite resultante se transfirió a un embudo de decantación junto con acetato de etilo (las capas de EtOAc se lavaron con HCl ac. 1 M (2 x 200 mL) y salmuera (2 x 200 mL). La capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró a través de papel y concentrado mediante evaporación rotatoria que proporciona 2,2'-((3-(3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-5-(terc-butil)-4-hidroxifenil) propanoil) azanediil) diacetato (**3**, 52,23 g) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. En reposo, el aceite se solidificó en cristales blancos estrellados. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.78 (s, 1 H), 8.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 2 H), 7.43 - 7.51 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 4.14 - 4.27 (m, 8 H), 2.98 - 3.07 (m, 2H), 2.62 - 2.73 (m, 2H), 1.50 (s, 9 H), 1.17 - 1.33 (m, 6H).

Tetrahidrofurano (THF, 800 ml) se transfirió a una matraz de fondo redondo de 1000 mL que contenía **3** (52.23 g, 103.1 mmol teórico de la reacción previa) y una barra de agitación magnética. La mezcla se agitó hasta que **3** se disolvió por completo. Luego se añadió agua (200 mL) a la matraz. Se añadió lentamente hidróxido de litio (12.34 g, 515.7 mmol) a la mezcla de reacción agitada durante la noche, la solución se concentró a un volumen de 300 mL mediante evaporación rotatoria para eliminar la mayoría de THF. La solución naranja oscura resultante se transfirió a un embudo de separación de 2 L con 1300 mL adicionales de H₂O. La solución acuosa se extrajo con diisopropil éter (1 x 250 ml); la capa de éter se volvió a extraer con agua (1 x 200 ml). Las capas de acuosas combinadas se transfirieron a un matraz Erlenmeyer de 4 l. Con agitación mecánica vigorosa, la solución se acidificó a ~pH 1 con 1M aq. HCl (~750 mL); esto generó un precipitado blanco. Se añadió EtOAc a la suspensión agitada hasta que se disolvió todo el precipitado (el volumen final de EtOAc añadido fue de 750 mL). Las capas orgánica y acuosa se separaron; la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de EtOAc (1 x 200 ml). Las capas de EtOAc se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron a través de papel y se concentraron por evaporación rotatoria proporcionando una pasta blanca. El pasta se trituroó con EtOAc/hexanos 2:3(500 mL). El precipitado se filtró, luego se secó en un horno de vacío produciendo 2,2'-3((3-(3-(2H-benzo [d] [1,2,3]triazol-2-il)-5-(terc-butil)-4-hidroxifenil) propanoil) azanediil) ácido diacético (**4**, 32.04 g) como un sólido blanco fino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.91 - 13.25 (br s, 1H), 11.24 (s, 1 H), 8.03 - 8.12 (m, 2 H), 2.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 2. Síntesis de un monómero diácido que contiene un resto solubilizante de aceite



FÓRMULA VII. SÍNTESIS DE **6**, UN MONÓMERO DIÁCIDO SOLUBILIZANTE

La síntesis de un monómero diácido que contiene un resto solubilizante de aceite se preparó como se ilustra en FORMUA VII. Se añadió dietiliminodiacetato (**1**, 13.42 g, 70.93 mmol) mediante una jeringa a un matraz de fondo redondo de 500 ml secado en horno equipado con un tapón de goma y que contenía una barra de agitación

magnética. Se añadió CH_2Cl_2 anhidro (200 mL) a la matraz mediante una cánula bajo presión de nitrógeno. Se añadió trietilamina (TEA, 8.2 ml, 59 mmol) a la matraz con una jeringa. El cloruro de 2-etilhexanoilo se añadió luego lentamente a la mezcla de reacción agitada mediante una jeringa. La mezcla se agitó durante 20 horas, durante cuyo tiempo se desprendió un precipitado blanco. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria; el aceite resultante se diluyó con EtOAc (250 mL) y se transfirió a un embudo de decantación. La solución de EtOAc se lavó con 1 M ac. HCl (2 x 100 mL) y luego con salmuera (1 x 250 mL). La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró a través de papel y se concentró por evaporación rotatoria proporcionando 2,2'-((2-athylhexanoyl) azanediyil) diacetato de dietilo (**5**, 19.45 g) como un aceite incoloro que se usó en reacciones posteriores sin más purificación. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.08 – 4.29 (m, 8 H), 2.44(tt, $J = 8.1, 5.4$ Hz, 1 H), 1.56 – 1.75 (m, 2 H), 1.36 – 1.55 (m, 2 H), 1.14 – 1.35 (m, 10 H), 0.79 – 0.94 (m, 6H).

Se transfirió THF (500 ml) a la matraz de fondo redondo de 1 litro que contenía **5** en bruto (19.5 g, 59.1 mmol; rendimiento teórico de la reacción previa) y una barra de agitación magnética por cánula bajo presión de nitrógeno. La mezcla se agitó hasta que **5** se disolvió por completo. Se añadió agua (100 mL) a la mezcla, seguido de hidróxido de litio (7.1 g, 296 mmol); la solución se volvió turbia y verde pálido. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria hasta un jarabe amarillo pálido. Esto se diluyó con agua (500 ml), se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con diisopropiléter (1 x 150 ml). La capa de éter se volvió a extraer con agua (1 x 100 ml) y luego se acidificó a $\sim\text{pH}$ 1 con 1M ac. HCl. La capa acuosa acidificada se extrajo a continuación con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron a través de papel y se concentraron por evaporación rotatoria hasta obtener un aceite transparente. El aceite se trituró en hexanos para eliminar el EtOAc residual. El hexano se decantó, dejando un semisólido que se calentó a 80°C en un horno de vacío durante la noche. Esto proporcionó el producto deseado 2,2'-((2-etilhexanoil)azanediyil)ácido diacético (**6**, 11.01 g) como un sólido cristalino blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.31 – 13.50 (m, 1H), 4.19 (dd, $J = 31.4, 18.6$ Hz, 2 H), 3.97 (dd, $J = 33.5, 17.9$ Hz, 2 H), 2.41 – 2.48 (m, 1 H), 1.40 – 1.55 (m, 2H), 1.33 – 1.40 (m, 1 H), 1.25 – 1.33 (m, 1 H), 1.07 – 1.25 (m, 4H), 0.68 – 0.93 (m, 6 H).

Ejemplo 3. Polimerización del monómero 4 con monoestearato de glicerilo

Una matraz de fondo redondo que contenía una barra de agitación magnética se cargó con monómero **4** (3.80 g, 8.37 mmol) y monoestearato de glicerilo (un monoglicérido vendido con el nombre comercial MYVEROL 18-06 por Kerry Group plc, Kerry, Irlanda, purificado por recristalización a partir de EtOAc; 3.00 g, 8.37 mmol). La matraz se equipó con un cabezal de destilación al vacío; el aire en la matraz se evacuó al vacío (0.2 a 1 torr) durante 1 hora. La matraz se rellenó luego con nitrógeno. Se retiró la cabeza de destilación, y se añadió catalizador de esterificación (II) 2-etilhexanoato de estaño (27 μL , 0.08 mmol) a la matraz mediante una jeringa. El aparato se reensambló y se sometió a 3 ciclos de purgas de vacío seguido de rellenos de nitrógeno. Después del relleno final de nitrógeno, la matraz de reacción se sumergió en un baño de aceite que se precalentó a 180°C . La mezcla se agitó en nitrógeno durante 4 horas, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. El polímero se eliminó del vaso de reacción congelando la matraz en nitrógeno líquido, luego fracturando el polímero en trozos más pequeños; el material se transfirió luego a un contenedor de almacenamiento. El recipiente se dejó calentar a temperatura ambiente al vacío. Esto proporcionó el polímero como un sólido amarillo pálido (4.73 g). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.51 – 11.90 (1 H), 7.97 – 8.25 (1 H), 7.67 – 7.97 (2 H), 7.31 – 7.60 (2 H), 7.06 – 7.25 (1H), 4.95 – 5.56 (1H), 4.15 (8 H), 2.80 – 3.14 (2 H), 2.47 – 2.88 (2 H), 2.17 (2H), 1.48 (11 H), 1.24 (28 H), 0.87 (3 H). Debido a la amplitud de las resonancias de protones de los espectros ^1H del polímero, las integrales se redondean al valor entero más cercano.

La cromatografía de permeación en gel para la determinación del peso molecular se realizó a 35°C en un Módulo de Separaciones Waters Alliance 2695 (Waters, Milford, MA) a una velocidad de flujo de 0.5 mL/min de THF (estabilizado con 0.025% de BHT). El 2695 estaba equipado con dos columnas GPC en serie (Waters Corp HR 0.5 y HR3) con dimensiones de 7.8 x 300 mm con un tamaño de partícula de 5 μm) y un detector de índice de refracción Waters modelo 410. Los pesos moleculares de las muestras se determinaron por comparación con poliestireno en un vial de 2 mL con disolvente de THF (2 patrones por vial); las muestras se filtraron (0,22 μm) antes del análisis. Los estándares de poliestireno abarcaron un rango entre 70,000 a 600 Daltons, y fueron fabricados por tres proveedores (Polymer Standards Service-USA, Phenomenex y Shodex). La curva de calibración resultante proporcionó un $r^2 = 0,9999$. Las muestras experimentales se disolvieron en THF a un peso molecular (M_n) y se informó el peso molecular promedio en peso (M_w) para cada material. Análisis de GPC (THF) para el polímero del Ejemplo 3: M_n 5078, M_w 10202.

El análisis por HPLC se usó para determinar el monómero residual que lleva cromóforo UV (por ejemplo, **4**) después de la polimerización; los resultados se informan como % en peso de monómero residual. Esta técnica usó un estándar externo del monómero apropiado. La solución estándar se preparó pesando 1 - 2 mg (\pm 0,1 mg) del monómero en una matraz aforada de 10 ml. El material se disolvió en metanol (MeOH) y se diluyó hasta la marca. Se disolvieron 8 - 10 mg de muestra de polímero en 1,0 mL de THF en un vial de 4 mL y luego se disolvieron mediante sonicación. Después de la disolución, se añadieron 2.0 mL de MeOH con agitación. La solución turbia se filtró después a través de un filtro de jeringa de 0.2 μm en un vial de HPLC. El análisis por HPLC se realizó a 50°C en un Agilent 1100 HPLC con una columna Discovery c18 (150 x 4,6 mm, tamaño de partícula 3 μm) y un detector

de conjunto de fotodiodos a 302 nm (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). El gradiente fue de 40:60 a 10:90 A/B durante 5.5 minutos, donde A = agua con ácido trifluoroacético al 0.1%, B = acetonitrilo, con un tiempo de ejecución total de 6.5 minutos. Análisis de HPLC para el polímero del Ejemplo 3: 0.16 en peso % residual **4**.

5 Las mediciones del factor de protección solar (SPF) para polímeros absorbentes de UV se realizaron usando el siguiente método de prueba de protección solar *in vitro*. Las muestras de polímero se midieron en viales de vidrio de 8 mL. Se añadieron benzoatos de alquilo C₁₂ a C₁₅ mezclados (un solvente de aceite cosmético vendido con el nombre comercial FINSOLV TN por Innospec, Newark, NJ) al vial para lograr la solución de polímero en porcentaje de peso deseado. Se añadió una barra de agitación magnética al vial, que luego se selló con un tapón de rosca revestido de teflón. La solución de polímero/aceite se agitó en un bloque de reacción de aluminio a 100°C hasta que fue homogénea. Una vez enfriado, se aplicaron 32 mg de solución de polímero a una placa de poli (metacrilato de metilo) (PMMA) (un sustrato de prueba vendido con el nombre comercial HELIOPATE HD6 por Helioscience, Marsella, Francia). La solución se extendió uniformemente sobre la placa con una cuna de látex hasta que el peso de la muestra en la placa disminuyó a 26 mg. La transmisión de referencia se midió usando una placa HD6 tal como se recibió del fabricante. La absorbancia se midió usando un analizador de transmisión UV Labsphere UV-1000S calibrado (Labsphere, North Sutton, N.H., EE. UU.). Las medidas de absorbancia se usaron para calcular los índices de SPF. El SPF se calculó usando métodos conocidos en la técnica. La ecuación 1 describe la ecuación utilizada para el cálculo de SPF.

$$20 \quad \text{SPF}_{\text{IN VITRO}} = \frac{[\int E(\lambda) I(\lambda) d\lambda]}{[\int E(\lambda) I(\lambda) 10^{-A_0(\lambda)} (d\lambda)]} \quad (1)$$

Donde:

E(λ) = espectro de acción eritema

I(λ) = irradiancia espectral recibida de la fuente UV

25 A₀(λ) = absorbancia monocromática media de la capa de producto de prueba antes de la exposición a los rayos UV

dλ = paso de longitud de onda (1 nm)

y las integraciones se realizan cada una en el rango de longitud de onda de 290 nm a 400 nm

30 Los resultados de la prueba de SPF *in vitro* se informan como [% en peso en FINSOLV TN, valor medio de SPF]. Los datos analíticos para el polímero del Ejemplo 3 son los siguientes: Ensayo SPF: [50%, 17.5], [40%, 12.7, 30%, 11.3], [20%, 10.7], [10%, 6.0]. En la Tabla 1 del Ejemplo 26 se proporciona un resumen de los resultados de SPF *in vitro* para todos los polímeros.

35 Ejempl 4. Polimerización del monómero **4** con monolaurato de glicerilo

Monómero **4** (3.00 g, 6.60 mmol), monolaurato de glicerilo (un monoglicérido vendido con el nombre comercial MONOMULS 90-L 12 por Cognis Corporation, Monheim, Alemania; 1.81 g, 6.60 mmol) y estaño (II) 2-etilhexanoato (21 μL, 0.07 mmol) se hicieron reaccionar como se describe en el Ejemplo 3 proporcionando un sólido amarillo (3.85 g). Análisis HPLC: 0.03% residual **4**. GPC (THF): M_n 3500, M_w 9600. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.47 – 12.05 (1 H), 7.97 – 8.24 (1H), 7.61 – 7.97 (2H), 7.28 – 7.61 (2 H), 7.21 (1H), 5.27 (1 H), 3.70 – 4.74 (8 H), 2.80 – 3.16 (2 H), 2.46 – 2.80 (2 H), 1.87 – 2.45 (2 H), 1.35 – 1.77 (11 H), 1.24 (18 H), 0.87 (3 H). Prueba SPF: [29%, 19.3], [40%, 29.0].

45 Ejemplo 5. Polimerización del monómero **4** con monooleato de glicerilo

Monómero **4** (3.00 g, 6.60 mmol), monolaurato de glicerilo (un monoglicérido vendido con el nombre comercial MONOMULS 90-O 18 por Cognis Corporation, Monheim, Alemania; 2.35 g, 6.60 mmol) y estaño (II) 2-etilhexanoato (21 μL, 0.07 mmol) se hicieron reaccionar como se describe en el Ejemplo 3 proporcionando una goma dura amarilla oscura (4.55 g). Analisis HPLC: 0.05 wt. % residual **4**. GPC (THF): M_n 3115, M_w 4148. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.80 (1 H), 7.99 – 8.31 (1 H), 7.68 – 7.97 (2 H), 7.31 – 7.59 (2 H), 7.03 – 7.24 (1 H), 4.84 – 5.62 (4 H), 3.55 – 4.77 (8 H), 2.83 – 3.11 (2 H), 2.49 – 2.83 (4 H), 2.11 – 2.48 (2 H), 2.03 (4 H), 1.39 – 1.70 (11 H), 0.99 – 1.38 (18 H), 0.72 – 0.99 (3 H). Prueba SPF: [19%, 16.0], [38%, 22.7].

55 Ejemplo 6. Polimerización del monómero **4** y ácido sebácico con monoestearato de glicerilo

Monómero **4** (1.90 g, 4.28 mmol), ácido sebácico (0.85 g, 4.18 mmol), monoestearato de glicerilo (MYVEROL 18-06; 3.00 g, 8.37 mmol), y estaño (II) 2-etilhexanoato (27 μL, 0.08 mmol) se hicieron reaccionar como se describe en el Ejemplo 3 proporcionando un sólido céreo, amarillo pálido (4.55 g). Analisis HPLC: 0.02 wt. % residual **4**. GPC (THF): M_n 3300, M_w 9500. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.03 – 12.14 (1 H), 7.99 – 8.26 (1 H), 7.69 – 7.97 (2 H), 7.32 – 7.62 (2 H), 7.02 – 7.25 (1 H), 4.80 – 5.50 (2H), 3.75 – 4.74 (12 H), 2.83 – 3.26 (2 H), 2.47 – 2.83 (2 H), 1.93 – 2.43 (8 H), 1.40 – 1.77 (17 H), 1.25 (64 H), 0.69 – 0.95 (6 H). Prueba SPF: [20%, 10.4].

65 Ejemplo 7. Polimerización del monómero **4** y ácido succínico con monoestearato de glicerilo

Monómero **4** (1.90 g, 4.18 mmol), ácido succínico (0.49 g, 4.18 mmol), monoestearato de glicerilo

(MYVEROL 18-06; 3.00 g, 8.37 mmol) y estaño (II) 2-etilhexanoato (21 μ L, 0.07 mmol) se hicieron reaccionar como se describe en el Ejemplo 3 proporcionando un sólido amarillo pálido (4.51 g). Analisis HPLC: 0.02 wt. %residual **4**. GPC (THF): M_n 3,300, M_w 9,100. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.46 – 11.99 (1 H), 7.72 – 7.99 (2 H), 7.30 – 7.63 (2 H), 7.08 – 7.25 (1 H), 4.82 – 5.66 (2 H), 3.50 – 4.73 (12 H), 2.84 – 3.40 (2 H), 2.45 – 2.83 (5 H), 2.03 – 2.43 (5 H), 1.40 – 1.87 (m, 13 H), 1.27 (56 H), 0.74 – 0.97 (6 H). Prueba SPF [20%, 10.6], [40%, 15.0].

Ejemplo 8. Polimerización de los monómeros **4** y **6** con monoestearato de glicerilo

Monómero **4** (3.00 g, 6.60 mmol), imilodiacetato de etil hexilo **6** (1.71 g, 6.60 mmol), monoestearato de glicerilo (MYVEROL 18-06; 4.73 g, 13.2 mmol) y estaño (II) 2-etilhexanoato (21 μ L, 0.07 mmol) se hicieron reaccionar como se describe en el Ejemplo 3 proporcionando un opaco amarillo pálido (8.15 g). Analisis HPLC: 0.01 wt. %residual **4**. GPC (THF): M_n 4200, M_w 11800. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.43 – 12.03 (1 H), 7.70 – 7.99 (2 H), 7.31 – 7.58 (2 H), 1.96 – 2.52 (5 H), 1.36 – 1.78 (17 H), 1.26 (60 H), 0.61 – 0.96 (9 H). Prueba SPF [10%,5], [21%,11], [29%, 14], [40%,17].

Ejemplo 9. Polimerización del monómero **4** y ácido maleico con monooleato de glicerol

Monómero **4** (2.00 g, 4.40 mmol), ácido maleico (0.51 g, 4.40 mmol), monooleato de glicerilo (MONOMULS 90-O 18; y estaño (II) 2-etilhexanoato (14 μ L, 0.04 mmol) se hicieron reaccionar como se describe en el Ejemplo 3 proporcionando un sólido amarillo naranja claro (8.15 g). Analisis HPLC: <0.01 wt. %residual **4**. GPC (THF): M_n 3044, M_w 8628. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.49 – 11.95, 8.00 – 8.24, 7.70 – 7.96, 7.46, 7.22, 5.27, 3.71 – 4.72, 2.45 – 3.16, 2.11 – 2.42, 2.04, 1.37 – 1.69, 1.24, 0.71 – 0.93. Prueba SPF: [20%, 13.7], [29%, 11.7], [34%, 14.7].

Ejemplo 10. Polimerización del monómero **4** y ácido maleico con monoestearato de glicerol

Monómero **4** (2.00 g, 4.40 mmol), ácido maleico (510 mg, 4.40 mmol), monoestearato de glicerilo (MYVEROL 18-06; 3.16 g, 8.80 mmol) y estaño (II) 2-etilhexanoato (29 μ L, 0.09 mmol) se hicieron reaccionar como se describe en el Ejemplo 3, luego bajo presión durante una hora de funcionamiento a 180°C, proporcionando un sólido opaco amarillo anaranjado (4.59 g). Analisis HPLC: <0.01 wt. %residual **4**. GPC (THF): M_n 3205, M_w 8605. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.47 – 11.99 (1 H), 7.97 – 8.26 (1 H), 7.70 – 7.97 (2 H), 7.33 – 7.62 (2 H), 7.10 – 7.24 (1 H), 6.56 – 6.94 (1 H), 4.84 – 5.50 (1 H), 3.87 – 4.67 (12 H), 2.83 – 3.15 (2 H), 2.48 – 2.83 (2 H), 2.32 (4 H), 1.37 – 1.70 (15 H), 1.26 (57 H), 0.70 – 0.95 (6 H). Prueba SPF:[25%,15], [35%,20],[40%,44].

Ejemplo 11. Polimerización del monómero **4** y ácido itacónico con monoestearato de glicerol

Monómero **4** (2.02 g, 4.44 mmol), ácido itacónico (715 mg, 5.50 mmol), monooleato de glicerilo (MYVEROL 18-06; 3.94 g, 11.00 mmol) y estaño (II) 2-etilhexanoato (38 μ L, 0.11 mmol) se hicieron reaccionar como se describe en el Ejemplo 3 proporcionando un sólido naranja opaco (5.92 g). Analisis HPLC: 0.01 wt. % residual **4**. GPC (THF): M_n 2498, M_w 4543. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.54 – 12.06 (1 H), 7.99 – 8.23 (1 H), 7.68 – 7.97 (2 H), 7.32 – 7.58 (2 H), 7.06 – 7.25 (1 H), 6.00 – 6.49 (1 H), 5.55 – 5.87 (1 H), 4.80 – 5.46 (1 H), 3.97 – 4.70 (11 H), 3.53 – 3.87 (1 H), 3.14 – 3.49 (1 H), 2.82 – 3.11 (2 H), 2.55 – 2.82 (2 H), 2.09 – 2.45 (5 H), 1.39 – 1.75 (14 H), 1.26 (58 H), 0.76 – 0.96 (6 H). Prueba SPF: [10%,6], [20%,9], [40%,22].

Ejemplo 12. Polimerización del monómero **4** con monolaurato de glicerol y silicona 1k

Monómero **4** (2.02 g, 4.44 mmol), monolaurato de glicerol (MONOMULS 90-L 12;974 mg, 3.55 mmol), monodicarbonil polidimetilsiloxano (un polidimetilsiloxano modificado con carbinol obtenido de Gelest, Morrisville, PA; catálogo número MCR-C61, ~ 1000 M.W., 903 mg, ~ 0,88 mmol) y estaño (II) 2-etilhexanoato (7 μ L, 0.02 mmol) se hicieron reaccionar como se describe en el Ejemplo 3, con un tiempo de reacción de 5 horas (en lugar de 4 horas) proporcionando un sólido amarillo pálido, claro y quebradizo (3,10 g). Analisis HPLC: 0.16 wt % residual **4**. GPC (THF): M_n 4100, M_w 11,900. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.52 – 11.91 (1 H), 7.97 – 8.22 (1 H), 7.93 (2 H), 7.48 (2 H), 7.04 – 7.26 (1 H), 4.96 – 5.49 (1 H), 3.81 – 4.70 (12 H), 3.11 – 3.44 (1 H), 2.81 – 3.10 (3 H), 2.48 – 2.81 (3 H), 2.07 – 2.45 (3 H), 1.49 (18 H), 0.98 – 1.37 (21 H), 0.66 – 0.98 (5 H), 0.28 – 0.61 (1 H), 0.00 – 0.15 (22 H). Prueba SPF:[40%,22], [75%, 155].

Ejemplo 13. Polimerización del monómero **4** con monolaurato de glicerol y silicona 5k

Monómero **4** (6.00 g, 13.2 mmol), monolaurato de glicerol (MONOMULS 90-L 12; 3.53 g, 12.89 mmol), polidimetilsiloxano terminado en hidroxil (un polidimetilsiloxano modificado con carbinol obtenido de Gelest, Morrisville, PA; catálogo DMS-C21, ~ 5000 M.W., 1,65 g, ~ 0,33 mmol) y estaño (II) 2-etilhexanoato (21 μ L, 0.07 mmol) se hicieron reaccionar como se describe en el Ejemplo 3, con un tiempo de reacción de 7 horas (en lugar de 4 horas) proporcionando un sólido amarillo opaco (10.10 g). Analisis HPLC: 0.04 wt % residual **4**. GPC (THF): M_n 3600, M_w 11700. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.31 – 11.97, 7.98 – 8.21, 7.87, 7.43, 6.88 – 7.25, 5.02 – 5.53, 3.82 – 4.71, 3.63 – 3.78, 3.50 – 3.59, 3.35 – 3.49, 2.99, 2.49 – 2.82, 1.97 – 2.44, 1.71 – 1.92, 1.37 – 1.68, 1.25, 0.87, 0.03 – 0.15. Prueba SPF: [63%, 76].

Ejemplo 14. Polimerización del monómero **4** con monolaurato de glicerol y silicona <1k

Monómero **4** (6.00 g, 13.2 mmol), monolaurato de glicerol (MONOMULS 90-L 12; 3.26 g, 11.9 mmol),
 5 polidimetilsiloxano terminado en hidroxilo (un polidimetilsiloxano modificado con carbinol obtenido de Gelest,
 Morrisville, PA; catálogo DMS-C16, ~ 725 M.W., 0.96 g, ~ 1,32 mmol) y estaño (II) 2-etilhexanoato (21 μ L, 0.07
 mmol) se hicieron reaccionar como se describe en el Ejemplo 3 proporcionando un sólido semi-transparente amarillo
 palido (8.43 g). Analisis HPLC: 0.21 wt % residual **4**. GPC (THF): M_n 3300, M_w 9200. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ
 10 ppm 11.14 – 12.07 (1 H), 7.99 – 8.29 (1 H), 7.63 – 7.96 (2 H), 7.31 – 7.57 (2 H), 7.06 – 7.25 (1 H), 4.96 – 5.43 (1 H),
 3.67 – 4.71 (12 H), 2.83 – 3.13 (3 H), 2.45 – 2.83 (3 H), 2.00 – 2.43 (3 H), 1.35 – 1.85 (20 H), 1.24 (23 H), 0.74 –
 1.01 (4 H), 0.40 -0.67 (1 H), -0.01 – 0.18 (33 H). Prueba SPF: [58%,118];[40%,16].

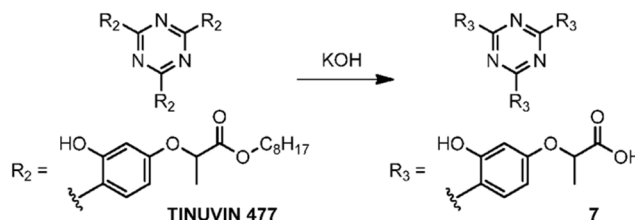
Ejemplo 15. Polimerización del monómero **4** con monolaurato de glicerol y dodecanodiol

Monómero **4** (6.00 g, 13.2 mmol), monolaurato de glicerol (MONOMULS 90-L 12; 3.26 g, 11.9 mmol),
 15 1, 12-dodecanodiol (267 mg, 1.32 mmol) y estaño (II) 2-etilhexanoato (21 μ L, 0.07 mmol) se hicieron reaccionar como se
 describe en el Ejemplo 3, con un tiempo de reacción de 6 horas (en lugar de 4 horas) proporcionando un sólido
 transparente amarillo (8.43 g). Analisis HPLC: 0.02 wt % residual **4**. GPC (THF): M_n 3600, M_w 9800. $^1\text{H NMR}$ (400
 20 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.53 – 11.90 (1 H), 1.97 – 8.26 (1 H), 7.59 – 7.97 (2 H), 7.22 (1 H), 5.27 (1 H), 3.70 – 4.73 (7
 H), 2.83 – 3.16 (2 H), 2.43 – 2.81 (2 H), 2.11 – 2.40 (3 H), 2.04 (3 H), 2.04 (1 H), 1.79 (1 H), 1.36 – 1.66 (14 H), 1.24
 (20 H), 0.66 -0.98 (4 H).

Ejemplo 16. Polimerización del monómero **4** con monolaurato de glicerol y monoestearato de triglicerol

Monómero **4** (6.00 g, 13.2 mmol), monolaurato de glicerol (MONOMULS 90-L 12; 3.26 g, 11.9 mmol),
 25 monoestearato de triglicerol (un derivado de poliglicerol vendido con el nombre comercial TGMS-KFG por Lonza,
 Allende, NJ; 0,335 g, 0,66 mmol) y estaño (II) 2-etilhexanoato (21 μ L, 0.07 mmol) se hicieron reaccionar como se
 describe en el Ejemplo 3, con un tiempo de reacción de 6 horas (en lugar de 4 horas) proporcionando un sólido
 transparente amarillo (7.53 g). Analisis HPLC: 0.08 wt % residual **4**. GPC (THF): M_n 3500, M_w 11600. $^1\text{H NMR}$ (400
 30 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.48 – 11.99 (2 H), 7.98 – 8.22 (2 H), 7.68 – 7.98 (4 H), 7.22 (2 H), 5.28 (2 H), 3.79 – 4.81 (17
 H), 2.81 – 3.16 (5 H), 2.50 – 2.81 (4 H), 1.99 – 2.45 (4 H), 1.36 – 1.74 (23 H), 1.25 (34 H), 0.88 (6 H).

Ejemplo 17. Síntesis de un monómero triácido que contiene un UV-chormophore



35 FORULA VIII. REACCIÓN DE HIDROLISIS PARA GENERAR TRI-ACIDO FUNCIONAL

La síntesis del monómero **7** de triácido se ilustra en la Fórmula VIII. Trioctil 2,2',2''-(((1,3,5-triazin-2,4,6-
 triil)tris(3-hidroxibencen-4,1-diil))tris(oxi)) tripropanoato (un cromóforo UV vendido con el nombre comercial TINUVIN
 477 por BASF Corporation, Wyandotte, Michigan, número de material 55430622, 42,2 g) se transfirió a un matraz de
 40 fondo redondo de 500 mL que contenía una barra de agitación magnética. Se añadió MeOH (300 mL) a la matraz;
 agitando la mezcla generada de amarillo a blanco. Se agregaron gránulos de hidróxido de potasio (33.1 g)
 lentamente a la suspensión agitada, causando un cambio de color inmediato a amarillo; la adición adicional de KOH
 produjo un color naranja oscuro. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y luego
 se concentró por evaporación rotatoria para eliminar la mayoría de MePH. La solución de color naranja oscuro
 45 resultante se diluyó a 600 mL con agua y se transfirió a un embudo de separación. La solución acuosa se separó
 con diisopropil éter (2 x 125 mL) y luego se acidificó a ~ pH 1 con la adición de 6 M ac. HCl, causando la formación
 de un precipitado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 300 mL, 1 x 100 mL y luego 1 x 50 mL). Las capas de
 EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron a través de un cono de
 papel acanalado. La solución se concentró por evaporación rotatoria proporcionando una pasta amarilla; la pasta se
 50 trituró con hexanos (~400 mL) y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos filtrados se secaron a vacío a ~80°C,
 proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo (22,4 g). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.27 (s,
 1 H), 13.10 (br.s., 3 H), 12.79 (br.s., 2 H), 7.98 – 8.48 (3 H), 6.26 – 6.82 (6 H), 4.84 – 5.20 (3 H), 1.46 – 1.67 (9 H).

Ejemplo 18. Polimerización del monómero **7** con monoestearato de glicerilo (ratio 1:1,5)

55 Las polimerizaciones en solución del compuesto **7** se realizaron usando una variación de un procedimiento

de la bibliografía (Moore, J. S. Stupp, S. I. *Macromolecules* **1990**, 23, 65-70). El monómero **7** (1,00 g, 1,61 mmol), el monoestearato de glicerol (MYVEROL 18-06, 865 mg, 2,41 mmol) y la sal del catalizador 4-dimetilaminopiridina / p-tolueno sulfónico 1:1 (DPTS; 284 mg, 0,97 mmol) fueron añadidos a una matraz de fondo redondo de 100 mL de secado al horno que contiene una barra de agitación magnética. La matraz se selló con un tapón de goma y se purgó con nitrógeno gaseoso. Se introdujo CH₂Cl₂ anhidro (40 mL) en la matraz mediante una jeringa; la suspensión resultante se agitó mientras se calentaba en un baño de aceite a 50°C. Luego se añadió piridina (3 mL) a la matraz con agitación, haciendo que la mayoría de los sólidos en suspensión se disolvieran en la solución. La matraz se retiró entonces del baño de aceite y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió diisopropilcarbodiimida (1.24 mL, 8.04 mmol) a la solución agitada mediante una jeringa. La solución quedó brevemente clara, y luego se formó un precipitado. La mezcla de reacción se agitó durante 26 horas y luego se vertió en MeOH generando un precipitado amarillento. El precipitado se filtró de la suspensión y se secó en un horno de vacío a ~50°C, proporcionando el polímero en forma de un polvo blanco con un ligero color amarillo (1.57 g). GPC (THF): *M_n* 11,200, *M_w* 21,700. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.83 – 13.82 (3 H), 7.32 – 9.02 (4 H), 5.68 – 7.15 (9 H), 5.12 – 5.68 (2 H), 3.45 – 5.12 (17 H), 2.00 – 2.71 (6 H), 1.42 – 2.00 (26 H), 0.95 – 1.42 (92 H), 0.87 (10 H). Prueba SPF: [20%, 23].

Ejemplo 19. Polimerización del monómero **7** con monolaurato de glicerilo (ratio 1:1)

El monómero **7** (1.00 g, 1.61 mmol), monolaurato de glicerilo (MONOMULS 90-L 12; 441 mg, 1.61 mmol) y catalizador de CPTS (284 mg, 0.97 mmol) se añadieron a una matraz de fondo redondo de 100 ml de secado al horno que contenía una barra de agitación magnética. La matraz se selló con un tapón de goma y se purgó con nitrógeno. Se añadió piridina (6 mL) a la matraz mediante una jeringa, seguido de CH₂Cl₂ (30 mL). Con agitación, la mezcla de reacción se convirtió en una solución ligeramente turbia. Mientras se agitaba la mezcla a temperatura ambiente, se añadió diisopropilcarbodiimida (1.25 mL, 8.04 mmol) a la mezcla de reacción. La matraz se sumergió en un baño de aceite a 50°C que se enfrió gradualmente a 35°C. La mezcla se agitó en nitrógeno a 35°C durante 26 horas, luego se vertió en 100 mL de MeOH vigorosamente agitado. El volumen de la suspensión se ajustó a 500 mL con MeOH adicional; el sólido se aisló mediante filtración a vacío y luego se secó durante la noche en un horno de vacío a ~50°C. El polímero resultante fue un sólido amarillo pálido (1.20 g). GPC (THF): *M_n* 19,100, *M_w* 45,233. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.05 – 13.64 (m, 1 H), 7.46 – 8.95 (3 H), 5.83 – 7.20 (6 H), 2.94 – 5.83 (12 H), 1.98 – 2.69 (5 H), 1.54 (21 H), 0.95 – 1.41 (37 H), 0.85 (7 H).

Ejemplo 20. Polimerización del monómero **7** con monolaurato de glicerol (ratio 1:1.5)

El monómero **7** (1.00 g, 1.61 mmol), monolaurato de glicerilo (MONOMULS 90-L12, 662 mg, 2.41 mmol) y catalizador de DPTS (284 mg, 0.97 mmol) se añadieron a una matraz de fondo redondo de 100 mL secado al horno que contenía una barra de agitación. La matraz se selló con un tapón de goma, se enjuagó con nitrógeno y se sumergió en un baño de aceite a 50°C. Piridina (6 mL) y CH₂Cl₂ anhidro (40 mL) se añadieron a la matraz con una jeringa. La matraz se retiró entonces del baño de aceite y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Luego se añadió diisopropilcarbodiimida (1.25 mL, 8.04 mmol) a la mezcla de reacción agitada con una jeringa. La mezcla se agitó durante 21 horas y luego se vertió en MeOH agitado vigorosamente (300 mL). El volumen de la suspensión se ajustó a 500 mL con MeOH, el precipitado se aisló mediante filtración al vacío y se secó durante la noche en un horno de vacío a ~50°C. El polímero resultante fue un sólido amarillo pálido (1.19 g). GPC (THF): *M_n* 9,957, *M_w* 18,661. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.08 – 13.78 (2 H), 7.33 – 9.29 (3 H), 5.83 – 6.95 (2 H), 3.16 – 5.74 (6 H), 1.99 – 2.68 (2 H), 1.54 (9 H), 1.24 (13 H), 0.71 – 0.98 (3 H). Prueba SPF: [39%, <500].

Ejemplo 21. Polimerización del monómero **7** con monoestearato de glicerol (ratio 1:1)

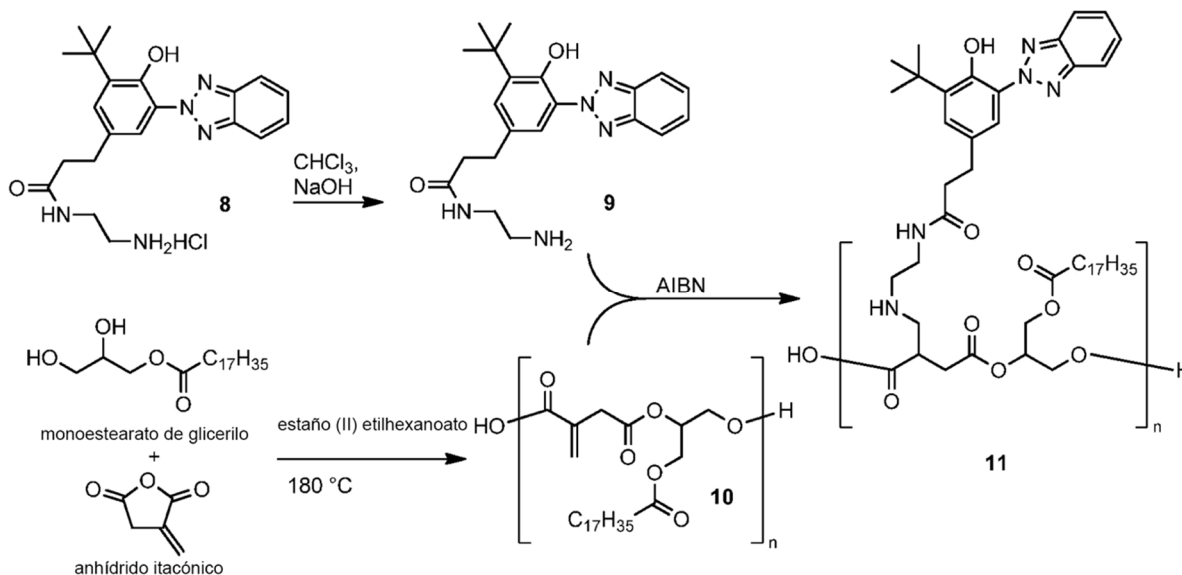
El monómero **7** (1.00 g, 1.61 mmol), monoestearato de glicerilo (MYVEROL 18-06, 577 mg, 1.61 mmol) y catalizador de DPTS (284 mg) se añadieron a una matraz de fondo redondo de secado al horno de 100 mL que contenía un baño magnético en 50°C. Se añadió CH₂Cl₂ anhidro (40 mL) por jeringa, seguido de piridina (6 mL); con agitación, la mayoría de los sólidos se disolvieron en el solvente, formando una solución clara. La matraz se retiró del baño de aceite y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió diisopropilcarbodiimida a la mezcla de reacción agitada mediante una jeringa. La mezcla se agitó durante 25 horas, luego se vertió en MeOH agitado vigorosamente (500 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío y se secó durante la noche en un horno de vacío a ~50°C. El polímero resultante era un sólido de color crema (1.34 g). Análisis por HPLC: 0.01% en peso del monómero residual **7**. GPC (THF): *M_n* 13,036, *M_w* 24,948. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.53 – 13.89 (3 H), 7.40 – 9.02 (4 H), 5.71 – 7.23 (9 H), 3.54 – 5.58 (7 H), 2.06 – 2.58 (5 H), 1.00 – 2.03 (108 H), 0.88 (10 H).

Ejemplo 22. Polimerización del monómero **7** con monolaurato bajo condiciones de fusión

El monómero triácido **7** (3.51 g), ácido adípico (1.15 g), monolaurato de glicerol (MONOMULS 90-L 12; 3.48 g) y alcohol estearílico (2.86 g) se pesaron en una matraz de fondo redonda de 2 bocas de 100 mL. La matraz estaba equipada con una entrada de nitrógeno en el cuello lateral y un adaptador de destilación en el cuello central que conducía a una matraz de recepción enfriada con hielo. Se añadió una barra de agitación magnética a la matraz de fondo redondo, que luego se sumergió en un baño de aceite en la parte superior de una placa de agitación

magnética. Se estaba iniciando la mezcla, y la mezcla se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura interna de 161°C. Inicialmente, la mezcla de reacción parecía ser una suspensión amarilla pastosa del triácido **7** en los otros componentes fundidos. Después de 50 minutos, se disolvió el monómero triácido **7** y la mezcla de reacción se convirtió en una solución amarilla transparente. Se añadió a la solución una solución al 4.97% de etilhexanoato de estaño (II) en THF (0.217 g). La mezcla de reacción se agitó durante 190 minutos en nitrógeno dando como resultado un líquido amarillo viscoso que se convirtió en un sólido pegajoso una vez enfriado a temperatura ambiente. Análisis por HPLC: <0.2% en peso del monómero residual **7**. GPC (THF): M_n 2,500, M_w 26,000. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 12.10 – 13.72 (1H), 7.29 – 8.69 (3H), 5.72 - 6.98 (5 H), 3.50 – 5.57 (14 H), 2.02 – 2.65 (8 H), 1.46 – 1.91 (18 H), 1.27 (65 H), 0.65 – 0.96 (9 H).

Ejemplo 23. Modificación posterior a la polimerización de poli (monoestearato de glicerilo / anhídrido itacónico) con benzotriazol UV cromóforo funcionalizado con amina



FORMULA IX. FUNCIONALIZACIÓN POST-POLIMERIZACIÓN

En este ejemplo, se describe la síntesis de un poliéster basado en monoglicéridos que contiene grupos vinílicos funcionalizables, y la unión covalente de un cromóforo UV a la cadena principal del poliéster. El enfoque se ilustra en la FÓRMULA IX.

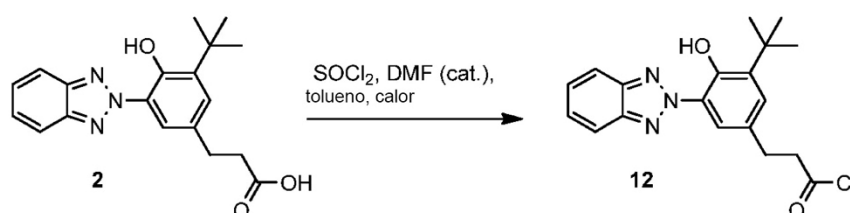
La síntesis de 3-(3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-5-(terc-butil)-4-hidroxifenil)-N-(2-aminoetil) propanamida hidrocloreto (compuesto **8**) ha sido descrito (documento US 5166234). La sal de hidrocloreto de **8** (5.0 g, 12.0 mmol) se añadió a un embudo de decantación de 250 mL con ~75 ml de cloroformo (CHCl_3). Se añadió una solución acuosa de NaOH (1 M, 50 mL) al embudo. Después de agitar la mezcla, la capa acuosa se eliminó, y la capa de CHCl_3 se separó con 2 porciones adicionales de solución de NaOH. La capa de CHCl_3 se lavó con poemas de salmuera; el pH de las capas acuosas resultantes se controló usando tiras indicadoras universales. Los lavados de salmuera se repitieron hasta que el pH de las soluciones acuosas fue ~7. La solución de CHCl_3 se secó sobre MgSO_4 , se filtró a través de papel y se concentró por evaporación rotatoria; el disolvente residual se eliminó a vacío proporcionando la base libre (compuesto **9**). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.03 – 8.11 (m, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.81 (t, 1 H), 7.53 – 7.63 (m, 2 H), 7.24 (d, 1 H), 4.73 (br. s., 3 H), 3.04 (q, 2 H), 2.87 (t, 2 H), 2.52 (t, 2 H), 1.37 – 1.49 (m, 9 H).

Monoestearato de glicerilo (un monoglicérido vendido con el nombre comercial MYVEROL 18-06 por Kerry Group plc, Kerry, Irlanda, purificado por recristalización en EtOAc; 14.34 g, 40.0 mmol), anhídrido itacónico (4.48 g, 40.0 mmol) y estaño (II) Se añadieron 2-etilhexanoato (3.6 μL de una solución 0.33 molar en tolueno) a un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 mL que contenía una barra de agitación magnética. La matraz se equipó con un adaptador de destilación con un recipiente de recogida de fondo redondo de 100 mL y una conexión a una línea de vacío / nitrógeno. La matraz se colocó a vacío y se llenó con nitrógeno. La matraz de reacción se sumergió en un baño de aceite precalentado a 185°C; la mezcla se agitó durante 24 horas. El material se enfrió y se retiró de la matraz de reacción por congelación-fractura, luego se calentó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. El polímero resultante (**10**) era un sólido opaco con un color canela claro y una consistencia cerosa. GPC (THF): M_n 3400, M_w 15700. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.70 – 6.86, 6.25 – 6.47, 5.66 – 6.02, 5.01 – 5.52, 3.94 – 4.68, 3.59 – 3.87, 3.21 – 3.47, 2.32, 2.18 – 2.23, 1.97 – 2.16, 1.49 – 1.71, 1.26, 0.77 – 0.98.

Se añadieron polímero **10** (5.00 g, 11.0 mmol), cromóforo UV 9 derivado de amina (2.11 g, 5.5 mmol) y 2,2'-

azobis (2-metilpropionitrilo) (AIBN; 82 mg, 0.5 mmol) a 250 mL a la matraz de fondo redondo que contiene una barra de agitación magnética. Se añadió THF (150 ml) a la matraz. La matraz se equipó con un condensador de reflujo y luego se sumergió un baño de aceite precalentado a 50°C; la mezcla de reacción se agitó durante 72 horas. La mezcla se añadió después gota a gota agitado con hielo agitado metanol (400 mL); la suspensión se colocó en un congelador a -20°C durante 30 minutos. El metanol luego se decantó de la matraz y se colocó con 200 mL de metanol fresco; la matraz se colocó en el congelador durante 15 minutos. La suspensión se filtró al vacío a través de papel; el precipitado se lavó con una porción adicional de metanol; el disolvente residual se eliminó a presión reducida a temperatura ambiente, proporcionando el conjugado **11** como un sólido. GPC (THF): M_n 900, M_w 5100. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.45 – 11.98 (1 H), 7.99 – 8.22 (1 H), 7.74 – 7.99 (2 H), 7.37 – 7.56 (2 H), 7.08 – 7.25 (1 H), 6.68 – 6.92 (1 H), 5.63 – 6.49 (2 H), 4.91 – 5.51 (3 H), 4.18 (22 H), 3.11 – 3.88 (16 H), 2.86 – 3.10 (5 H), 2.42 – 2.84 (10 H), 2.19 – 2.42 (15 H), 1.70 – 2.19 (6 H), 0.96 – 1.70 (193 H), 0.89 (19 H).

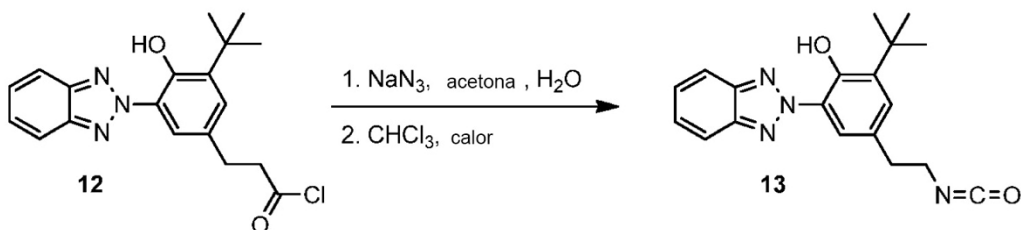
Ejemplo 24. Conversión de carboxilato de benzotriazol en cloruro de ácido **12** (cloruro de 3-(3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-5-(terc-butil)-4-hidroxifenil) cloruro de propanoilo)



FORMULA X. CONVERSIÓN DEL CARBOXILATO **2** AL CLORURO ÁCIDO **12**

La conversión del ácido carboxílico de benzotriazol **2** en el cloruro de ácido **12** correspondiente se ilustra en la FÓRMULA X. El compuesto **2** (50 g de 147 mmol, sintetizado como se describe en el Ejemplo 1) se añadió a una matraz de 1000 mL de 3 bocas que contiene una barra de agitación magnética; la matraz estaba equipada con un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y un tabique de caucho. Tolueno anhidro (~500 mL) se transfirió a la matraz mediante cánula a través de los septos. Se transfirió cloruro de tionilo (16,1 mL, 221 mmol) a la matraz mediante una jeringa; luego se añadió DMF (2,7 mL) a la matraz con una jeringa. La matraz se sumergió en un baño de aceite a 80°C; la suspensión se agitó; los sólidos comenzaron a dispersarse, dando finalmente una solución clara. Después de aproximadamente 4 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se transfirió a una matraz de fondo redondo y se concentró por evaporación rotatoria. El aceite resultante se trituró con hexanos, proporcionando un sólido beige. La suspensión de material se recristalizó añadiendo hexanos adicionales y calentándose a reflujo, filtrado a través de papel, y enfriado lentamente a temperatura ambiente con agitación. Los cristales beige resultantes se filtraron y secaron al vacío a 50°C. El filtrado se concentró, y la recristalización se realizó como una segunda vez proporcionando una segunda cosecha de cristales; la masa de los cultivos combinados del compuesto **12** fue de 44,7 gramos. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.88 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.91 – 7.98 (m, 2 H), 7.47 – 7.54 (m, 2 H), 7.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.50 – 1.53 (s, 9 H).

Ejemplo 25. Conversión del cloruro de ácido de benzotriazol **12** en isocianato **13** (2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-6-(terc-butil)-4-(2-isocianatoetil)fenol)



FORMULA XI. CONVERSIÓN DE CLORURO ACIDO **12** AL ISOCIANATO **13**

La azida sódica (NaN_3 , 2.5 g, 38 mmol: ¡PRECAUCIÓN!, el NaN_3 es un veneno violento) se transfirió cuidadosamente a una matraz de fondo redondo de 500 mL de cuello único que contenía una barra de agitación magnética. Se añadió agua desionizada (20 mL) a la matraz; el NaN_3 se disuelve con una mezcla proporcionando una solución clara. La matraz se sumergió en un baño de hielo. El cloruro de ácido **12** (7.0 g 20 mmoles) y acetona anhidra (45 mL) se transfirieron a un embudo de adición equalizador de presión en una caja de guantes con

atmósfera de N₂ a presión positiva. El cloruro de ácido se disuelve en la acetona con suaves remolinos, proporcionando una solución amarilla transparente. El embudo de adición que contenía **12** se ajustó a la matraz que contenía la solución acuosa de NaN₃; la parte superior del embudo de adición estaba equipada con un adaptador N₂ conectado a una línea Schlenk. La solución de **12** se añadió por vía oral a la solución de NaN₃. Después de la adición de varias gotas, comenzó a aparecer un precipitado blanco, suspendido en la solución acuosa. La adición completa de **12** se completó en 30 minutos; la mezcla se continuó durante 20 minutos en el baño de hielo. Se añadió agua (30 mL) a la suspensión blanca resultante; los sólidos se recogieron por filtración a través de una frita de vidrio al vacío. El sólido blanco se transfirió a un embudo de decantación seguido de CHCl₃ (185 mL). La matraz se agitó y las capas se dejaron separar. La fase orgánica inferior se eliminó de la capa acuosa pequeña y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se filtró; el filtrado se colocó en una matraz de cuello único y de fondo redondo de 500 mL que contenía una barra de agitación magnética; la matraz se equipó con un condensador de reflujo con adaptador de entrada de nitrógeno y se sumergió en un baño de aceite. La solución se calentó lentamente, con la mezcla, a reflujo, durante 30 minutos. La temperatura final del baño de aceite fue de 65°C. Como la temperatura del baño de aceite superó los 55°C, se evidenció burbujeo en la solución. La reacción se dejó a reflujo durante un total de 90 minutos. El CHCl₃ se eliminó después por evaporación rotatoria; el aceite resultante se cristalizó durante la noche en reposo proporcionando el producto **12** (5,8 g) como un sólido ligeramente gris. . ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.91 (s, 1 H), 8.18 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.92 – 7.98 (m, 2 H), 7.47 – 7.53 (m, 2 H), 7.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 3.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 2.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 1.52 (s, 9H).

20 Ejemplo 26. Resumen de los resultados de SPF

Los resultados de la medición de SPF *in vitro* para una selección de polímeros descritos en los ejemplos anteriores se resumen en

25 Tabla 1. El método de prueba *in vitro* empleado para la medición de las muestras de polímero se describe en el Ejemplo 3.

Tabla 1. Resumen de los resultados de las pruebas *in vitro* para ejemplos seleccionados

Ejemplo #	Vehículo	wt. % de polímero en el vehículo	SPF <i>in vitro</i>
3	FINSOLV TN	50	17.5
	FINSOLV TN	40	12.7
	FINSOLV TN	30	11.3
	FINSOLV TN	20	10.7
	FINSOLV TN	10	6.0
4	FINSOLV TN	29	19.3
	FINSOLV TN	40	29.0
5	FINSOLV TN	19	16
	FINSOLV TN	38	22.7
6	FINSOLV TN	20	10.4
7	FINSOLV TN	20	10.6
	FINSOLV TN	40	15.0
8	FINSOLV TN	10	5.0
	FINSOLV TN	21	11.0
	FINSOLV TN	29	14.0
	FINSOLV TN	40	17.0
9	FINSOLV TN	34	14.7
	FINSOLV TN	20	13.7
10	FINSOLV TN	40	44.0
	FINSOLV TN	35	20.0
	FINSOLV TN	25	15.0
11	FINSOLV TN	40	22.0
	FINSOLV TN	20	9.0
	FINSOLV TN	10	6.0
12	FINSOLV TN	40	22.0
	FINSOLV TN	75	155.0
13	FINSOLV TN	63	76.0
14	FINSOLV TN	58	118.0
	FINSOLV TN	40	16.0
18	FINSOLV TN	20	23.0
20	FINSOLV TN	39	> 500

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición polimérica que absorbe radiación ultravioleta que comprende el producto de reacción de un monoglicérido y un monómero de poli-ácido que contiene un cromóforo UV.

5 2. La composición de la reivindicación 1, en la que el monoglicérido se selecciona del grupo que consiste en monoestearato de glicerol, monopalmitato de glicerol, monomiristato de glicerol, monocaprato de glicerol, monodecanoato de glicerol, monolaurato de glicerol, monolinoleato de glicerol y monooleato de glicerol.

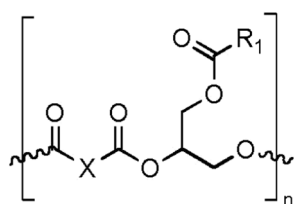
10 3. La composición de la reivindicación 1, en la que el cromóforo UV se selecciona del grupo que consiste en triazoles, alcanforos, dibenzoilmetanos, ácido 4-aminobenzoico y ésteres de alcano de los mismos; ácido hidroxicinámico y ésteres alcano de los mismos; dihidroxi-, dicarboxi- e hidroxicarboxibenzofenonas y ésteres de alcano o derivados de haluro de ácido de los mismos; dihidroxi-, dicarboxy- e hidroxicarboxicumarinas y ésteres de alcano o derivados de haluro de ácido de los mismos; benzalmalonato; derivados de bencimidazol, derivados de benzoxazol, 3-(3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-5-(terc-butyl)-4-hidroxifenil), 6-octil-2-(4-(4,6-di ([1,1'-bifenil]-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)-3-hidroxifenoxi) propanoato y trioctilo 2,2', 2''-(((1,3,5-triazin-2,4,6-triil)tris(3-hidroxibencen-4,1-diil)) tris(oxi)) tripropanoato.

20 4. La composición de la reivindicación 1, que comprende el producto de reacción de dicho monoglicérido, dicho monómero de poli-ácido que contiene un cromóforo UV y un poli-ol seleccionado del grupo que consiste en etilenglicol, 1,2-propilenglicol, 1,3-propanodiol, bis-2-hidroxietil-éter, 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 1, 6-hexanodiol, 1,8-octanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol, poli (etilenglicol) lineal, poli (etilenglicol) ramificado, poli (propilenglicol) lineal, poli (propilenglicol) ramificado, poli (etilen-co-propilenglicol)s lineales y glicoles de poli (etilen-co-propilenglicol)s ramificados, poligliceroles, ésteres de poliglicerol, glicerol, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y polisiloxanos lineales y funcionalizados con grupos carbinol.

30 5. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición de polímero es un producto de reacción de dicho monoglicérido, dicho monómero de poli ácido que contiene un cromóforo UV y un poliácido seleccionado del grupo que consiste en ácidos carboxílicos multifuncionales naturales seleccionados del grupo que consiste en ácidos succínico, glutárico, adípico, pimélico, subérico y sebácico; hidroxiaácidos seleccionados del grupo que consiste en ácidos diglicólico, málico, tartárico y cítrico; y ácidos insaturados seleccionados del grupo que consiste en ácido fumárico y ácido maleico.

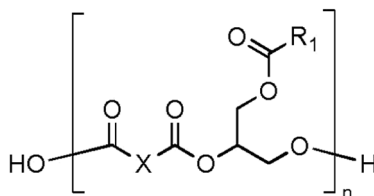
35 6. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición polimérica que absorbe radiación ultravioleta tiene un promedio de peso molecular en peso de aproximadamente 500 a aproximadamente 50,000.

40 7. Una composición polimérica que absorbe radiación ultravioleta que comprende un polímero que comprende una unidad repetida.



50 donde X comprende un cromóforo UV, y R es un resto hidrocarbonado saturado o insaturado que tiene un número de átomos de carbono entre 4 y 30.

55 8. La composición polimérica que absorbe radiación ultravioleta de la reivindicación 7, que comprende un polímero que tiene la estructura.



9. La composición de polímero que absorbe radiación ultravioleta de la reivindicación 7, en la que n es un número tal que la composición de polímero que absorbe la radiación ultravioleta tiene un promedio de peso molecular en peso

de aproximadamente 500 a aproximadamente 50,000.

10. La composición de polímero que absorbe radiación ultravioleta de la reivindicación 7, en la que el cromóforo UV se selecciona del grupo que consiste en triazoles, alcanfores, dibenzoilmetanos, ácido 4-aminobezoico y ésteres alcano de los mismos; ácido antranílico y ésteres alcano de los mismos; ácido salicílico y ésteres de alcano de los mismos; ácido hidroxicinámico y ésteres alcano de los mismos; dihidroxi-, dicarboxi- e hidroxicarboxibenzenofenonas y ésteres de alcano o derivados de haluro de ácido de los mismos; dihidroxi-, dicarboxy- e hidroxicarboxilalconas y éster de alcano o derivados de haluro de ácido de los mismos; dihidroxi-, dicarboxy- e hidroxicarboxicumarinas y ésteres de alcano o derivados de haluro de ácido de los mismos; benzalmalonato; derivados de bencimidazol, derivados de benzoxazol, 3-(3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-5-(terc-butil)-4-hidroxifenil), 6-octil-2-(4-(4,6-di([1,1'-bifenil]-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)-3-hidroxifenoxi)propanoato y de troctilo 2,2', 2''-(((1,3,5-triazin-2,4,6-triil) tris(3-hidroxibencen-4,1-diil))tris(oxi)) tripropanoato.

11. Una composición que comprende un vehículo tópico cosméticamente aceptable y una composición de polímero que absorbe luz ultravioleta de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende el producto de reacción de un monoglicérido y un monómero de poli-ácido que contiene un cromóforo UV.

12. Una composición que comprende un vehículo tópico cosméticamente aceptable y una composición de polímero que absorbe radiación ultravioleta según la reivindicación 7, que comprende un polímero que comprende una unidad de repetición:

