

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 836**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|---------------------|-----------|
| C07D 279/16 | (2006.01) | C07D 491/052 | (2006.01) |
| A61K 8/44 | (2006.01) | C07D 498/04 | (2006.01) |
| A61K 8/49 | (2006.01) | C07D 513/04 | (2006.01) |
| A61Q 17/04 | (2006.01) | | |
| C07C 229/16 | (2006.01) | | |
| C07D 211/84 | (2006.01) | | |
| C07D 241/44 | (2006.01) | | |
| C07D 265/36 | (2006.01) | | |
| C07D 309/32 | (2006.01) | | |
| C07D 471/04 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2013 PCT/CA2013/000536**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13181741**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2013 E 13801156 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2855441**

54 Título: **Compuestos de imino como agentes de protección contra las radiaciones ultravioleta**

30 Prioridad:

04.06.2012 US 201261655115 P

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

25.07.2018

73 Titular/es:

**ELKIMIA INC. (100.0%)
354, Place de l'obier
Rosemere, QC J7A 4H7, CA**

72 Inventor/es:

**ABOU-KHALIL, ELIE;
RAEPPPEL, STÉPHANE y
RAEPPPEL, FRANCK**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 676 836 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 de imino como agentes de protección contra las radiaciones ultravioleta

Tecnología relacionada con el campo

5 La presente invención se refiere a compuestos que absorben las radiaciones ultravioletas y que protegen los materiales biológicos, así como los materiales no biológicos de la exposición dañina de las radiaciones ultravioleta. La presente invención también se refiere a formulaciones y composiciones que comprende dichos compuestos para uso en la absorción de las radiaciones ultravioleta y en la protección de materiales biológicos, así como materiales no biológicos frente a las radiaciones ultravioleta. La presente invención también se refiere a métodos para proteger los materiales biológicos así como los no biológicos de la exposición dañina a las radiaciones ultravioleta.

10 Antecedentes de la invención

Los agentes de bloqueo ultravioleta disponibles en el mercado típicamente incluyen compuestos tales como derivados del ácido para-aminobenzoico, benzotriazoles, benzofenonas, metoxicinamatos y salicilatos. Los aminoácidos de tipo micosporina (MAAs) también han sido identificados como agentes de absorción ultravioleta. MAAs son moléculas pequeñas de aproximadamente 400 daltones producidas por organismos que viven en ambientes con altos volúmenes de luz del sol, ambientes típicamente marinos¹. Las estructuras de más de 30 MAAs han sido resueltas y contienen una ciclohexenona central o anillo de ciclohexenimina central así como una amplia variedad de sustituciones. La estructura de anillo se cree que absorbe la luz ultravioleta y acomoda los radicales libres². MAAs absorben la luz ultravioleta, por lo general entre 310 nm y 360 nm. Es esta propiedad de absorber la luz lo que permite que MAAs protejan a las células de la radiación ultravioleta perjudicial. Las vías biosintéticas de MAAs específicos dependen de los MAAs específicos y del organismo que los produce. Estas vías biosintéticas a menudo comparten enzimas y productos intermedios con otras importantes vías biosintéticas.

25 Moskowitz, H. et al. divulgan la carbociclación de amidinas acetilénicas (Comptes Rendus Des Seances De L'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques, (1980), vol. 291, N° 13, páginas 299-302). El documento de patente australiana AU 609125 divulga compuestos β -enaminocetiminas que absorben UV. Kim, J. M. et al divulgan la síntesis de p-toluensulfonatos de vinamidinio cíclicos (Buletin of the Corean Chemical Society, (2004), vol. 25, N° 2, páginas 163-164). Los números de acceso a la base de datos 65695-59-2, 65695-61-6, 19164-90-0, 19164-91-1, 19424-76-1, 5320-85-4 y 5320-86-5 divulgan los compuestos individuales citados frente a la reivindicación 1 original de la solicitud de patente PCT. Daryl L. Ostercamp et al divulgan sales de vinamidinio con un núcleo rígido y sus rotámeros de N,N' (The Journal of Organic Chemistry, vol. 68, N° 8, páginas 3099-3105). Helmut Simon et al divulgan la reacción de bromodiacetilo y 1-cloro-diona-(2,3) alicíclica con aminos primarias y secundarias a reductonas y algunas propiedades de los productos (Chemische Berichte, vol. 98, N° 11, páginas 3692-3702). Granik et al divulgan acetales de lactamas y amidas ácidas (Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1977, vol 13 (10) páginas 1083-1086, URL:

35 http://download.springer.com/static/pdf/859/art%3A10.1007%2FBF00480142.pdf?originUrl=http://link.springer.com/article/10.1007/BF00480142&token2=exp=1442579697~acl=/static/pdf/859/art%253A10.1007%252FBF00480142.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2FBF00480142*~hmac=35e436). Agentes de absorción de ultravioleta útiles tales como los mencionados anteriormente deben cumplir varios criterios incluyendo estabilidad, permanencia aceptable, eficacia, compatibilidad con los medios con los que deben mezclarse o ser incorporados, no toxicidad, y no ser perjudiciales para la superficie sobre la cual van a aplicarse. Estos criterios limitan la elección de los agentes protectores de ultravioleta disponibles para utilizarse en diversas aplicaciones. Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad en la técnica de agentes adicionales que cumplan estos criterios, que absorban las radiaciones ultravioletas y que protejan materiales biológicos y materiales no biológicos contra los nocivos daños causados por las radiaciones ultravioletas y que sean fáciles de preparar.

Compendio de la invención

45 Según uno de los aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula IE, como se revela en las reivindicaciones que se adjuntan al documento presente.

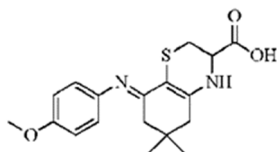
Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición que absorbe UV que comprende: el compuesto tal como se define en el presente documento; uno o más agentes de bloqueo ultravioleta; y uno o más aditivos adecuados.

50 Según otro aspecto, la presente divulgación se refiere a la utilización del compuesto tal como se define en el presente documento en la preparación de una composición para la protección de un material biológico frente a la radiación UV y/o en la preparación de una composición para la protección de un material no biológico frente a la radiación UV.

Según otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para proteger una superficie de un material biológico y/o de un material no biológico frente a la radiación UV, que comprende la aplicación a la superficie de la composición tal como se define en este documento.

55

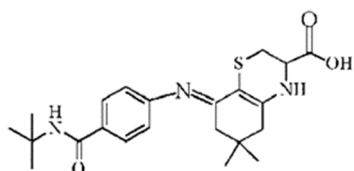
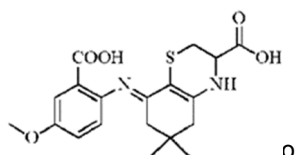
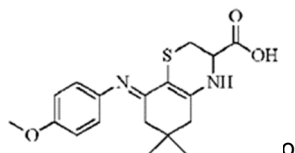
Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto con la fórmula:



para uso en la protección de textiles contra las radiaciones UV.

Según otro aspecto la presente invención se refiere a un compuesto con la fórmula:

5



para uso en la preparación de composiciones para la protección frente a las radiaciones UV.

Breve descripción de las figuras

- 10 FIG. 1 es una representación esquemática de la estructura general de las moléculas de micosporina.
- FIG. 2 es una tabla que muestra la transmitancia de UV en la longitud de onda indicada para el compuesto IF₁.
- FIG. 3 es una tabla que muestra la transmitancia de UV en la longitud de onda indicada para el compuesto IA₁ (de la invención).
- 15 FIG. 4 es una tabla que muestra la transmitancia de UV en la longitud de onda indicada para el compuesto IA₂ (de la invención).
- FIG. 5 es una tabla que muestra la transmitancia de UV en la longitud de onda indicada para el compuesto IE₄ (de la invención).
- FIG.6 es una tabla que muestra la transmitancia de UV en la longitud de onda indicada para el compuesto IE₁ (de la invención).
- 20 FIG. 7 es un gráfico que muestra la absorbancia de los compuestos IF₁, IA₁, IA₂, IE₄ e IE₁ en las longitudes de onda indicadas.

Descripción

A) Definiciones

- 25 Los términos "que comprenden" y "que incluyen", como se utiliza en el presente documento, salvo que se indique de otro modo, se utilizan en su sentido abierto y no limitativo.

- 30 Como se utiliza en el presente documento, los términos "compuesto" y "compuestos" de la invención se usan indistintamente para referirse a uno cualquiera de los compuestos, lo que incluye sales aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, divulgados en este documento genéricamente o específicamente. En una forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de fórmula I o variantes de la fórmula I y sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La expresión "materiales biológicos", según se utiliza en el presente documento, salvo que se indique de otro modo, pretende incluir seres humanos, animales y plantas e incluye, por ejemplo: células, pelo, piel, así como otros tejidos humanos y animales. La expresión "materiales no biológicos", según se utiliza en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, pretende incluir todo lo que no entra en la definición de "materiales biológicos".

- 5 La expresión "radiación solar", según se utiliza en el presente documento, salvo que se indique de otro modo, pretende incluir el espectro de frecuencias total de radiación electromagnética que desprende el sol, incluyendo ondas de radio, rayos x, infrarrojo, visible y ultravioleta ("UV").

Los términos "ultravioleta" y "UV", según se utiliza en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, pretenden significar ultravioleta o luz de ultravioleta UV. UV es una radiación electromagnética con una longitud de onda más corta que la de la luz visible, pero más larga que la de los rayos X, en intervalo de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 400 nm y energías de aproximadamente 3 eV a aproximadamente 124 eV (la abreviatura "eV", en este documento se refiere a electronvoltios). Ultravioleta A (UVA) se refiere a la radiación ultravioleta en el espectro de entre 320-400 nm, también referida como rayos "más largos". La banda de rayos UVA se divide además en UVA I (340-400 nm) y UVA II (320-340 nm). Los UVA son la causa principal de daños a la piel a largo término debido al sol y también pueden contribuir a las quemaduras solares. La radiación ultravioleta B (UVB) se refiere a la radiación en el espectro de 290-320 nm, también conocida como rayos "más cortos". Los rayos UVB son la principal causa de quemaduras por exposición al sol.

El término "imina" o "imino", como se utiliza en este documento, a menos que se indique de otro modo, incluye un grupo funcional o compuesto químico que contiene un enlace doble de carbono-nitrógeno. La expresión "compuesto de imino", como se utiliza en el presente documento a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto que incluye un grupo "imina" o un grupo "imino" como se define en el presente documento.

El término "hidroxi", como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye -OH.

Los términos "halógenos" y "halo", como se utilizan en el presente documento, salvo que se indique de otro modo, incluyen un cloro, Cl; flúor, F; bromo, Br; o yodo, I.

- 25 El término "arilo", como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye un grupo aromático carbocíclico. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bencilo naftilo y antraceno.

Los términos "amina" y "amino", como se utilizan en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluyen un grupo funcional que contiene un átomo de nitrógeno con un par solitario de electrones y en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente tal como, pero no limitado a, un grupo alquilo o un grupo arilo.

El término "alquilo", como se utiliza en el presente documento, salvo que se indique de otro modo, incluye radicales de hidrocarburos saturados monovalentes que tienen restos de moléculas lineales o ramificadas, tales como pero no limitado a grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, optilo, etc. Grupos alquilo inferiores de cadena lineal representativos incluyen pero no están limitados a -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo y -n-octilo; mientras que los grupos alquilo inferiores ramificados incluyen, pero no se limitan a -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3 dimetilpentilo 3,3-dimetilpentilo, 2,3,4-trimetilpentilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 3,5-dimetilhexilo, 2,4-dimetilpentilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, alquilos C₁-C₈ insaturados incluyen, pero no se limitan a, -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutilenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, -acetilenilo, -propinilo, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo.

El término "carboxilo", como se utiliza en el presente documento a menos que se indique de otro modo, incluye un grupo funcional que consiste en un átomo de carbono unido con un doble enlace a un átomo de oxígeno y un enlace simple unido a un grupo hidroxilo (-COOH).

- 45 El término "alqueno", como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye restos alquilo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en donde el alquilo es como se definió anteriormente e incluye los isómeros E y Z de dicho resto alqueno.

El término "alquino", como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye restos alquilo que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono en donde el alquilo es como se definió anteriormente.

- 50 El término "acilo", como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye un grupo funcional derivado de un ácido carboxílico alifático, mediante la eliminación del grupo hidroxilo (-OH).

El término "alcoxi", como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye grupos de O-alquilo en donde el alquilo es como se definió anteriormente y O representa oxígeno. Grupos alcoxi representativos incluyen, pero no se limitan a, -O-metilo, -O-etilo, -O-n-propilo, -O-n-butilo, -O-n-pentilo, -O-n-hexilo, -O-n-heptilo, -O-n-octilo, -O-isopropilo, -O-sec-butilo, -O-isobutilo, -O-terc-butilo, -O-isopentilo, -O-2-metilbutilo, -O-2-

metilpentilo, -O-3-metilpentilo, -O-2,2-dimetilbutilo, -O-2,3-dimetilbutilo, -O-2,2-dimetilpentilo, -O-2,3-dimetilpentilo, -O-3,3-dimetilpentilo, -O-2,3,4-trimetilpentilo, -O-3-metilhexilo, -O-2,2-dimetilhexilo, -O-2,4-dimetilhexilo, -O-2,5-dimetilhexilo, -O-3,5-dimetilhexilo, -O-2,4-dimetilpentilo, -O-2-metilheptilo, -O-3-metilheptilo, -O-vinilo, -O-alilo, O-1-butenilo, -O-2-butenilo, -O-isobutilenilo, -O-1-pentenilo, -O-2-pentenilo, -O-3-metil-1-butenilo, -O-2-metil-2-butenilo, -O-2,3-dimetil-2-butenilo, -O-1-hexilo, -O-2-hexilo, -O-3-hexilo, -O-acetilenilo, -O-propinilo, -O-1-butinilo, -O-2-butinilo, -O-1-pentinilo, -O-2-pentinilo y -O-3-metil-1-butinilo, -O-ciclopropilo, -O-ciclobutilo, -O-ciclopentilo, -O-ciclohexilo, -O-cicloheptilo, -O-ciclooctilo, -O-ciclononilo y -O-ciclodécilo, -O-CH₂-ciclopropilo, -O-CH₂-ciclobutilo, -O-CH₂-ciclopentilo, -O-CH₂-ciclohexilo, -O-CH₂-cicloheptilo, -O-CH₂-ciclooctilo, -O-CH₂-ciclononilo, -O-CH₂-ciclodécilo, -O-(CH₂)₂-ciclopropilo, -O-(CH₂)₂-ciclobutilo, -O-(CH₂)₂-ciclopentilo, -O-(CH₂)₂-ciclohexilo, -O-(CH₂)₂-cicloheptilo, -O-(CH₂)₂-ciclooctilo, -O-(CH₂)₂-ciclononilo y -O-(CH₂)₂-ciclodécilo.

El término "cicloalquilo", como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye un hidrocarburo no aromático, saturado o parcialmente saturado, monocíclico o fusionado, espiró o no fusionado bicíclico o tricíclico, referido en este documento como que contienen un total de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. Ejemplos de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, grupos cicloalquilo C₃-C₈ que incluyen, pero no se limitan a -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexilo, -ciclohexenilo, -1,3-ciclohexadienilo, -1,4-ciclohexadienilo, -cicloheptilo, -1,3-cicloheptadienilo, -1,3,5-cicloheptatrienilo, -ciclooctilo y -ciclooctadienilo. El término "cicloalquilo" también incluye alquilos-cicloalquilos inferiores, en donde el alquilo y cicloalquilo inferior son como se definen en este documento. Ejemplos de grupos alquilo-cicloalquilo inferiores incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-ciclobutilo, -CH₂-ciclopentilo, -CH₂-ciclopentadienilo, -CH₂-ciclohexilo, -CH₂-cicloheptilo y -CH₂-ciclooctilo.

El término "heterocíclico", como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye un cicloalquilo aromático o no aromático en el que de uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo independientemente se sustituyen por un heteroátomo del grupo formado por O, S y N. Ejemplos representativos de un heterocíclico incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzotiofeno, indolilo, benzopirazolilo, cumarinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tiofenilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, piridinilo, piridonilo, pirazinilo, piridazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, (1,4)-dioxano, (1,3)-dioxolano, 4,5-dihidro-1H-imidazolilo y tetrazolilo. Los heterociclos pueden ser sustituidos o no sustituidos. Los heterociclos también pueden estar enlazados en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico).

El término "ciano", como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye un grupo -CN.

El término "alcohol", como se utiliza en el presente documento, salvo que se indique de otro modo, incluye un compuesto en el que el grupo funcional hidroxilo (-OH) está enlazado a un átomo de carbono. En particular, este centro de carbono debería ser saturado, o sea que tiene enlaces sencillos a los otros tres átomos.

El término "solvato" se intenta que signifique una forma de solvato de un determinado compuesto que conserva la eficacia de tal compuesto. Ejemplos de solvatos incluye compuestos de la invención en combinación con, por ejemplo: agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

El término "mmol", como se utiliza en el presente documento, pretende significar milimol. El término "equiv", como se utiliza en el presente documento, pretende significar equivalente. El término "ml", como se utiliza en el presente documento, pretende significar mililitro. El término "g", como se utiliza en el presente documento, pretende significar gramo. El término "kg", como se utiliza en el presente documento, pretende significar kilogramo. El término "µg", como se utiliza en el presente documento, pretende significar microgramo. El término «h», como se utiliza en el presente documento, pretende significar hora. El término "min", como se utiliza en el presente documento, pretende significar minutos. El término "M", como se utiliza en el presente documento, pretende significar molar. El término "µl", como se utiliza en el presente documento, pretende significar microlitro. El término "µM", como se utiliza en el presente documento, pretende significar micromolar. El término "nM", como se utiliza en el presente documento, pretende significar nanomolar. El término "N", como se utiliza en el presente documento, pretende significar normal. El término "uma", como se utiliza en el presente documento, pretende significar unidad de masa atómica. El término "°C", como se utiliza en el presente documento, pretende significar grados Celsius. El término "p/p", como se utiliza en el presente documento, pretende significar: peso/peso. El término "v/v", como se utiliza en el presente documento, pretende significar volumen/volumen. El término "MS", como se utiliza en el presente documento, pretende significar espectroscopía de masas. El término "HPLC", como se utiliza en el presente documento, pretende significar cromatografía líquida de alto rendimiento. El término "TA", como se utiliza en el presente documento, pretende significar temperatura ambiente. El término "por ej.", como se utiliza en el presente documento, pretende significar, por ejemplo. El término "N/A", como se utiliza en el presente documento, pretende significar no probado.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión 'sal farmacéuticamente aceptable' se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales preferidas incluyen, pero no se limitan, a sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, genticinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato,

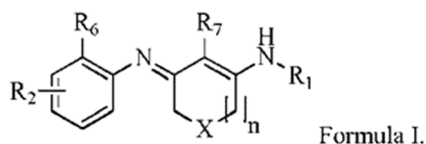
5 etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato y pamoate (es decir, 1,1'-metilen-bis-)-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula como un ion de acetato, un ion de succinato u otros contraiones. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto de partida. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo con carga en su estructura. Los casos donde átomos con cargas múltiples son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados o uno y/o más contraiones. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "solvato farmacéuticamente aceptable" se refiere a una asociación de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Ejemplos de disolventes que forman solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "hidrato farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto de la invención, o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométricas de agua ligada por fuerzas intermoleculares no covalentes.

15 El término «micosporina», como se utiliza en el presente documento, es un término general para compuestos que exhiben la estructura general que se muestra en la FIG. 1. Las micosporinas tienen una estructura de anillo central con varios grupos aminos que modifican esta estructura de anillo (que incluye por ejemplo, un anillo central de ciclohexenona o ciclohexenimina y una amplia variedad de sustituciones). Los aminoácidos tipo micosporina ("MAAs") representan una clase relativamente amplia de ciclohexenos sustituidos solubles en agua que están unidos con aminoácidos e iminoalcoholes y tienen máximos de absorción entre aproximadamente 310 y aproximadamente 360 nm³⁻⁶. En algunos organismos marinos los MAAs actúan como filtros de fotoprotección UV y/o como antioxidantes. Estudios *in vitro* han demostrado la elevada fotoestabilidad de MAAs, así como la liberación de calor al medio como resultado de la vía de relajación de moléculas fotoexcitadas. Los resultados de estos estudios proporcionan la evidencia fuerte de que MAAs también funciona como filtros UV y/o antioxidantes *in vitro*⁷. El término micosporina en esta solicitud incluye tanto una sola especie del compuesto micosporina como una mezcla de varias micosporinas. Todos los compuestos comúnmente referidos como micosporina están incluidos dentro del alcance de la invención. MAAs típicos incluyen, pero no se limitan a: micosporina-glicina, micosporina-aurina, palitina, asterina-330, palitino, paliteno, porfira-334, micosporina-glicina:valina, sinorina y MAA 357.

B) Compuestos de la invención

30 MAAs de organismos marinos son derivados de imina de las micosporinas que contienen un anillo de amino ciclohexenimina vinculado a un grupo aminoácido, amino alcohol o amino⁸. Hemos propuesto que ciertos grupos de compuestos derivados químicos y estructurales de MAAs pueden ser fácilmente sintetizados y pueden demostrar características de absorción de la radiación solar, propiedades de protección UV así como propiedades antioxidantes. Como para MAAs, estos compuestos potencialmente comparten el mecanismo de acción de absorber la luz, más concretamente de absorber las radiaciones UV; más particularmente de absorber las radiaciones UVA y/o UVB. También, como algunos MAAs, estos compuestos potencialmente comparten las propiedades de antioxidantes. Se han obtenido compuestos que comprenden al menos un grupo imino. Estos compuestos son capaces de la deslocalización de electrones y de absorción de las radiaciones UV. Particularmente, se han obtenido compuestos que tienen la propiedad de ser absorbentes de UV (tal como propiedades de absorción de rayos UVA y/o UVB) y/o propiedades antioxidantes.

40 Por consiguiente, en una forma de realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de la Fórmula general I:



45 Los compuestos que tienen la Fórmula general I, pueden absorber la radiación UV a través de su estructura de anillo. Por lo tanto debería ser la propiedad absorbente de UV lo que permite que los compuestos definidos en este documento protejan de las radiaciones UV. En algunas implementaciones de esta forma de realización, los compuestos de Fórmula I pueden acomodar radicales libres a través de su estructura de anillo (o sea, su capacidad de deslocalización de electrones). En algunas otras implementaciones, los compuestos de Fórmula I puede proteger del daño oxidativo.

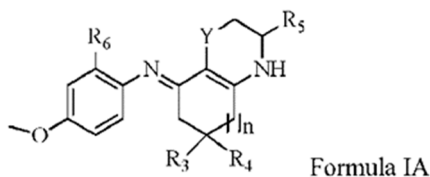
50 En algunas implementaciones de esta divulgación, los compuestos de Fórmula general I pueden comprender más de un grupo imino.

Los compuestos de la divulgación presente, por tanto, son potencialmente útiles en la absorción de las radiaciones UV y en el bloqueo de las radiaciones UV de penetrar en el interior de la superficie tanto de los materiales biológicos como de los no biológicos. Estos compuestos también son potencialmente útiles en la inhibición o reducción de los efectos de UV en materiales biológicos y no biológicos. Algunos de los efectos de las radiaciones UV que puede ser útil inhibir o reducir son los efectos nocivos de las radiaciones UV. En materiales biológicos tales como en los seres

humanos y animales, algunos efectos nocivos de las radiaciones UV incluyen, pero no se limitan a: quemaduras solares, enfermedades de la piel, agravamiento de enfermedades de la piel, daño a los ojos, daños indirectos al ADN, melanoma y cáncer. En materiales no biológicos tales como en artículos de fabricación, algunos efectos nocivos de las radiaciones UV incluyen, pero no se limitan a: degradación de polímeros, degradación de pigmentos, degradación del color, de la firmeza de color, degradación de los colorantes, debilitamiento de la estructura, de secado, etcétera.

En algunas implementaciones de la forma de realización presente, los ejemplos de compuestos de Fórmula general I de la invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos que tienen la subfórmula general IA o IE como se explica a continuación.

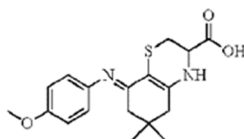
La subestructura general de compuestos de fórmula IA, como se reivindica en la reivindicación 8 del conjunto de las reivindicaciones adjuntas, se muestra en el presente documento a continuación:



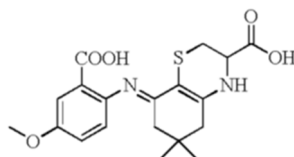
en donde:

n es 1.

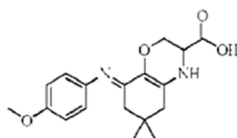
Una persona experta en la técnica podrá apreciar que algunas variaciones estructurales en la fórmula general IA pueden ser consideradas sin apartarse de la invención presente. En algunas implementaciones de esta forma de realización, los compuestos que tienen la subfórmula general IA, incluyen, pero no se limitan a:



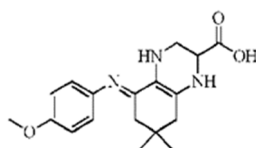
20 Fórmula IA₁: ácido (R,E)-8-(4-metoxifenilimino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxílico



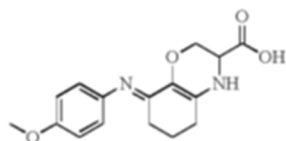
Fórmula IA₂: ácido (R,E)-8-(2-carboxi-4-metoxifenilimino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxílico



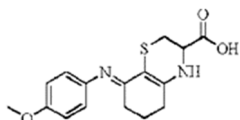
25 Fórmula IA₃: ácido (R,E)-8-(4-metoxifenilimino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-3-carboxílico



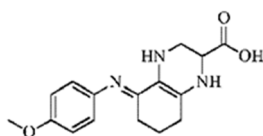
Fórmula IA₄: ácido (E)-5-(4-metoxifenilimino)-7,7-dimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinoxalina-2-carboxílico



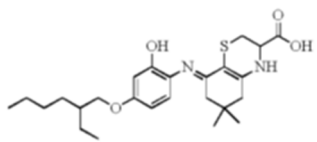
Fórmula IA₅: (S,E)-8-((4-metoxifenil)imino)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina-3-carboxilato de etilo



5 Fórmula IA₆: (R,E)-8-((4-metoxifenil)imino)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo

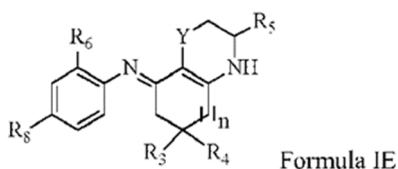


Fórmula IA₇: (S,E)-5-((4-metoxifenil)imino)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinoxalina-2-carboxilato de etilo



10 Fórmula IA₈: ácido (R,E)-8-(4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenilimino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxílico

La subestructura general de los compuestos de fórmula IE, como reivindican en la reivindicación 1 del conjunto de realizaciones adjuntas, se muestra a continuación:



Formula IE

en donde:

15 R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; cicloalquilo; alcoxi; alcanoilo; un grupo sulfo; un grupo fosfona; un grupo éster; un grupo de ácido carboxílico; o un grupo fenilo.

R₅ es alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; cicloalquilo; alcoxi; alcanoilo; un grupo sulfo; un grupo fosfona; hidroxilo; un grupo éster; un grupo de ácido carboxílico; o un grupo fenilo.

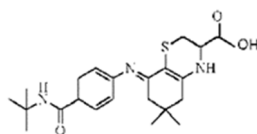
20 R₆ es hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; cicloalquilo; alcoxi; alcanoilo; hidroxilo; un grupo sulfo; un grupo halo; un grupo fosfona; un grupo éster; un grupo de ácido carboxílico; un grupo fenilo; una cadena de ácidos grasos de alquilo o poliéter.

R₈ es hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; cicloalquilo; alcoxi; alcanoilo; hidroxilo; un grupo sulfo; un grupo halo; un grupo fosfona; un grupo éster; un grupo de ácido carboxílico; un grupo fenilo; un grupo amino; una cadena de ácidos grasos de alquilo o poliéter.

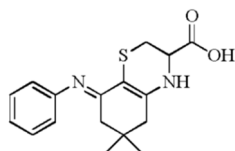
25 Y es oxígeno; azufre; -CH₂-; un grupo amino; o alcanos espirocíclicos.

n es 1.

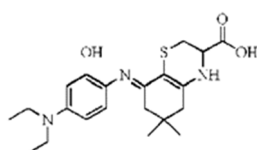
Una persona experta en la técnica podrá apreciar que algunas variaciones estructurales en la fórmula general IE pueden considerarse sin apartarse de la invención presente. En algunas implementaciones de esta forma de realización los ejemplos de compuestos con la fórmula subgeneral IE, incluyen, pero no se limitan a:



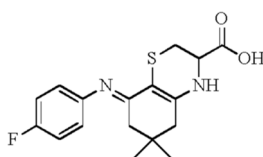
Fórmula IE₁: ácido (R,E)-8-(4-(terc-butylcarbamoyl)fenilimino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxílico



5 Fórmula IE₂: ácido (R,E)-8-(fenilimino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxílico



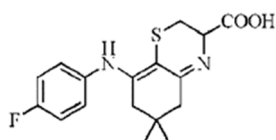
Fórmula IE₃: ácido (R,E)-8-(4-(diethylamino)-2-hidroxifenilimino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxílico



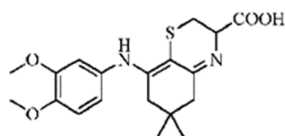
10 Fórmula IE₄: ácido (R,E)-8-(4-fluorofenilimino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxílico

Cuando los grupos descritos en este documento se dicen que son "no sustituidos o sustituidos", cuando están sustituidos pueden sustituirse con cualquier sustituyente o sustituyentes deseados que no afecten negativamente a la actividad deseada del compuesto. Ejemplos de sustituyentes preferidos son los que se encuentran en los compuestos de ejemplificación y en las formas de realización divulgadas en este documento, así como halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; hidroxilo; alcoxi; amino; nitro; tior; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; acetilo; acetoxi; carbamoilo; oxígeno (=O); haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo); aminoacilo sustituido y aminoalquilo sustituido; cicloalquilo carbocíclico, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); arilpolicíclico, fusionado o no fusionado o monociclo o carbociclo o heterocíclico, (por ejemplo, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo); amino (primario, secundario o terciario); o-alquilo inferior; o-arilo, arilo; arilo-alquilo inferior; -CO₂CH₃; -CONH₂; -OCH₂CONH₂; -NH₂; -SO₂NH₂; -OCHF₂; -CF₃; -OCF₃; y dichos restos también se pueden sustituir opcionalmente por una estructura de anillo fusionado o puente, por ejemplo -OCH₂O- o -O-alquilo inferior-O-. Opcionalmente estos sustituyentes pueden sustituirse más con un sustituyente seleccionado de tales grupos. En una forma de realización, cuando se sustituye un grupo alquilo inferior (por ejemplo, metileno), se sustituye con la cadena lateral de un aminoácido que ocurre naturalmente.

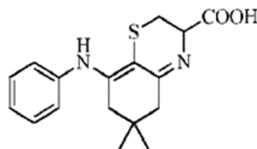
Otros compuestos de la Fórmula general I divulgados en este documento incluyen, pero no se limitan a, compuestos con las siguientes estructuras:



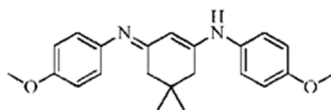
Ácido (R,E)-8-((4-fluorofenil)imino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo [b][1,4]tiazina-3-carboxílico



Ácido (*R,E*)-8-((3,4-dimetoxifenil)imino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxílico

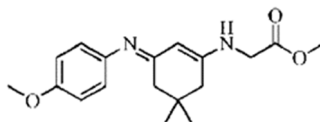


Ácido (*R,E*)-6,6-dimetil-8-(fenilimino)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxílico



5

(*E*)-4-metoxi-*N*-(3-((4-metoxifenil)amino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ilideno)anilina



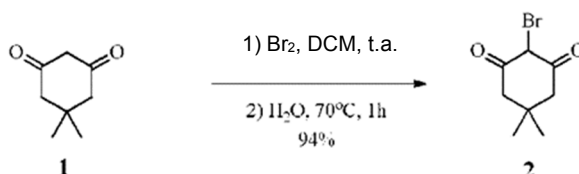
(*E*)-2-((3-((4-metoxifenil)imino)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)amino)acetato de metilo

10 En una forma de realización adicional de la invención presente, se divulgan métodos y procesos para la preparación de los compuestos definidos en el presente documento. Los compuestos de la invención presente se pueden hacer mediante síntesis orgánica convencional. Una persona experta en la técnica podrá apreciar que algunas variaciones en los métodos y procesos para la preparación de los compuestos definidos en este documento pueden ser consideradas sin apartarse de la invención presente.

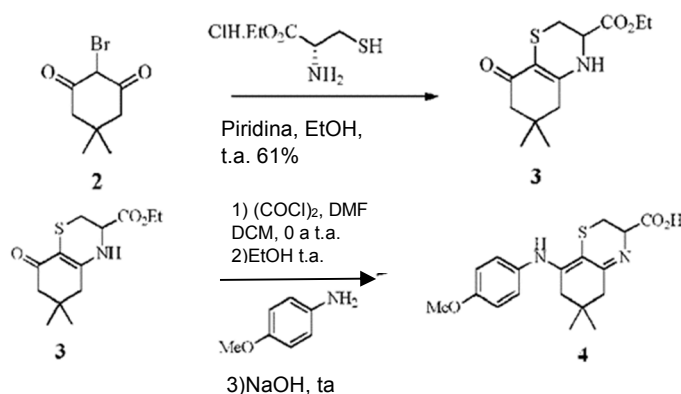
15 Los compuestos de Fórmula general I, pueden generalmente derivarse vía una dicetona, concretamente, vía una dicetona cíclica, incluso más específicamente, vía una dicetona halogenada cíclica. Por ejemplo, el compuesto de la subfórmula general I puede generalmente derivarse mediante una dicetona cíclica tal como, pero no limitado a, ciclohexanodiona (por ejemplo, 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona; 1,3-ciclohexanodiona; 5-fenil-1,3-ciclohexadiona), cicloheptadiona (por ejemplo, 1,3-cicloheptadiona), ciclopentadiona (por ejemplo, 1,3-ciclopentadiona) o indadiona (por ejemplo, 1,3-indandiona).

20 Por ejemplo, se puede preparar el compuesto de fórmula IA₁ a partir de 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona. La preparación del compuesto de fórmula IA₁ a partir de 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona puede llevarse a cabo por halogenación de 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona en presencia de un disolvente apropiado para rendir una 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona halogenada. La 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona halogenada entonces puede hacerse reaccionar con un éster de etilo para dar un compuesto intermedio del benzotiazina. El compuesto intermedio de benzotiazina puede después hacerse reaccionar con un compuesto de metoxianilina para producir el compuesto de fórmula IA₁.

30 Según otra implementación de esta forma de realización, la preparación del compuesto de fórmula IA₁ a partir de 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona puede llevarse a cabo como se establece en el siguiente esquema sintético, donde (5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (1) se broma en presencia de diclorometano (DCM) para rendir 2-bromo-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (2). La 2-bromo-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (2) entonces se hace reaccionar con el éster etílico de L-cisteína HCl y piridina para dar (*R*)-6,6-dimetil-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo (3) que después se hace reaccionar con cloruro de malonilo en presencia de DCM y dimetilformamida (DMF) para rendir un compuesto intermedio que luego se hace reaccionar con p-anisidina para producir el compuesto de la fórmula IA₁ (4).



35



Una vez sintetizados, los compuestos de la invención pueden ser aislados de los precursores químicos u otros productos químicos utilizando técnicas de purificación estándar como, por ejemplo, cromatografía (cromatografía de columna flash y HPLC), métodos asimétricos de síntesis, recristalización y solubilidad diferencial. Como se utiliza en el presente documento, el término "aislado" en el contexto de un compuesto, como, por ejemplo, un compuesto de la invención, se refiere a un compuesto que está sustancialmente libre de precursores químicos, otros productos químicos químicamente sintetizados u otros isómeros. En una forma de realización específica, el compuesto está 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% libre de otros compuestos diferentes (por ejemplo, otros isómeros). Preferiblemente, los compuestos de la invención se aíslan.

Varios compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales y pueden existir como mezcla racémica de enantiómeros, mezclas de diastereoisómeros o compuestos enantioméricamente u ópticamente puros. Por ejemplo, pueden usarse en métodos y composiciones de la invención mezclas con cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto particular de la invención. Debe señalarse también que los compuestos de la invención incluyen los isómeros E y Z, o una mezcla de los mismos e isómeros *cis* y *trans* o una mezcla de los mismos. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son aislados como isómero Z o E. En otras formas de realización, los compuestos de la invención son una mezcla de los isómeros E y Z.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otro modo, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de este compuesto o un isómero geométrico (por ejemplo, sobre un doble enlace) está sustancialmente libre del otro isómero geométrico. Por ejemplo, un compuesto de la invención estereoméricamente puro, que tiene un centro quiral o una composición del mismo estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro de la invención que tiene dos centros quirales, o una composición del mismo, estará sustancialmente libre de otros diastereoisómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro de la invención con un enlace doble capaz de isomería E/Z, o una composición del mismo, estará sustancialmente libre de uno de los isómeros E/Z. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero o isómero E/Z del compuesto y menos de 20% en peso de otros estereoisómeros o isómero E/Z del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero o isómero E/Z del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros o isómero E/Z del compuesto, aún más preferiblemente más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero o isómero E/Z del compuesto y menos de 5% en peso de otros estereoisómeros o isómero E/Z del compuesto y lo más preferible más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero o isómero E/Z del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros o isómero E/Z del compuesto. Como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otro modo, el término "estereoméricamente enriquecido" significa un compuesto de la invención, o una composición del mismo que comprende más del 60% en peso de un estereoisómero o isómero E/Z de un compuesto de la invención, preferiblemente más de aproximadamente el 70% en peso, más preferiblemente más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero o isómero E/Z de un compuesto de la invención. Como se usa en este documento y a menos que se indique de otro modo, el término "enantioméricamente puro" significa un compuesto puro estereoméricamente de la invención que tiene un centro quiral o una composición del mismo. Del mismo modo, el término "estereoméricamente enriquecido" significa un compuesto estereoméricamente enriquecido de la invención que tiene un centro quiral o una composición del mismo.

Cabe señalar que, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no está indicada, por ejemplo, negrita o líneas discontinuas, la estructura o parte de la estructura debe ser interpretado como que abarca todos los estereoisómeros de la misma.

En otras formas de realización, la presente divulgación proporciona métodos y técnicas para la determinación de la capacidad de absorción de UV de los compuestos tal como se define en el presente documento. Las propiedades de absorción de UV de los compuestos definidos en este documento se pueden determinar por espectrofotómetro según técnicas y métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden utilizarse espectroscopia ultravioleta-visible o

espectrofotometría ultravioleta-visible (UV-Vis o UV/Vis) para calcular la longitud de onda de máxima absorción (λ_{\max}) del compuesto.

5 Una persona experta en la técnica podrá apreciar que las características espectrales de los compuestos de la invención incluyendo el valor de su coeficiente de extinción (ϵ) y el valor de su λ_{\max} están influenciadas por los elementos estructurales de los compuestos, por ejemplo, por la naturaleza de los grupos funcionales/sustituyentes presentes en los compuestos. Cuanto más eficiente es la deslocalización de electrones en un compuesto de la invención, mayor debería ser su coeficiente de extinción.

10 La fotosensibilidad de los compuestos definidos en este documento puede ser indicativa de la eficacia del compuesto en la absorción de las radiaciones UV. La fotosensibilidad de un compuesto puede ser determinada utilizando un analizador de SPF (tal como, por ejemplo, pero no limitado a, Optometrix, SPF 290). Matemáticamente, el SPF se calcula a partir de datos medidos como:

$$\text{SPF} = \frac{\int A(\lambda) E(\lambda) d\lambda}{\int A(\lambda) E(\lambda) / \text{MPF}(\lambda) d\lambda}$$

15 Donde $E(\lambda)$ es el espectro de la irradiación solar, $A(\lambda)$ el espectro de acción eritematógena y $\text{MPF}(\lambda)$ el factor de protección monocromática, todas funciones de la longitud de onda. El MPF es aproximadamente el inverso de la transmitancia en una determinada longitud de onda. Para calcular el valor de SPF de un compuesto de la invención, el compuesto puede ser disuelto en un disolvente adecuado (como, por ejemplo, en metanol o etanol) en una concentración adecuada (como, por ejemplo, desde entre aproximadamente $1,10^{-5}$ a aproximadamente $5,10^{-5}$ M), colocado en una celda de cuarzo e irradiado con una lámpara de haluro de metal ($I_{UVB} = 0,4$ a $8,0$ mW/cm²). Para la conversión al espectro solar (luz de día estándar CIE D65, estandarizado a $I_{UVB} = 0,127$ mW/cm²), se calcula la integral sobre los productos de la intensidad de la lámpara resueltos de longitud de onda y los correspondientes valores de absorción del compuesto entre 290 y 400 nm y se divide por la integral sobre los productos de las intensidades de luz D65 y los valores correspondientes de absorción del compuesto en el intervalo entre 290 y 400 nm. Ese factor se multiplica por el valor de la semivida de la degradación bajo irradiación con la lámpara de haluro de metal con el fin de obtener el correspondiente valor de la semivida bajo irradiación solar. El valor de la semivida para la fotodegradación bajo irradiación de la lámpara se determina por mediciones espectroscópicas de UV de la extinción en la longitud de onda de máxima absorbancia y posterior ajuste exponencial. Los valores de la semivida para la foto degradación de luz D65 se obtienen usando este método.

20 La determinación o medición de otras propiedades físicas de los compuestos definidos en el presente documento puede ser utilizada para evaluar la eficacia de un compuesto en cuanto a la absorción de las radiaciones UV, tales como, pero no limitado a, la determinación del punto de fusión, actividad óptica, espectroscopia IR, espectroscopia de MS, espectroscopia RMN y medición de la resistencia al agua. Estas y otras técnicas, así como la manera de llevarlas a cabo son bien conocidas en la técnica.

C) FORMULACIONES Y COMPOSICIONES

35 Los compuestos de la invención pueden ser utilizados para absorber las radiaciones UV. Los compuestos de la invención también pueden proporcionar protección a los materiales biológicos y no biológicos frente a los dañinos efectos de las radiaciones UV, en particular frente a los efectos dañinos de los rayos UVA o UVB o frente a ambas radiaciones. Estas formulaciones y composiciones comprenden los compuestos de la Fórmula general I definidos en este documento.

40 Los compuestos de la invención pueden formularse en combinación con otros compuestos con el fin de obtener formulaciones y/o composiciones con las características deseadas. Estos otros compuestos pueden incluir una amplia gama de ingredientes y compuestos que no son absorbentes/filtros/bloqueantes de UV *per se* pero que ayudan a controlar las características de la composición misma tal como el espesor de la película, opacidad, resistencia al roce, resistencia al agua y uniformidad. Por otra parte, estos otros compuestos también pueden incluir una amplia gama de ingredientes que actúan como absorbentes/filtros/bloqueantes de UV, como compuestos que son absorbentes/filtros/bloqueantes de rayos UVA y compuestos que son absorbentes/filtros/bloqueantes de rayos UVB.

45 Los compuestos de la invención pueden ser incorporados en las formulaciones y/o composiciones en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% del peso de las formulaciones y/o las composiciones. Los otros compuestos pueden ser incorporados en las formulaciones y/o composiciones en una cantidad de aproximadamente 99% a aproximadamente 1% del peso de las formulaciones y/o las composiciones. En una implementación preferida, los compuestos de la invención son incorporados en las formulaciones y/o composiciones en una cantidad de aproximadamente 0,2% y aproximadamente el 30% del peso de la formulación y/o las composiciones. Convenientes masas y concentraciones de los compuestos definidos en este documento así como masas y concentraciones de los otros componentes incorporados en las formulaciones y/o composiciones dependen de la naturaleza de las formulaciones y/o composiciones y de los materiales biológicos y/o no biológicos que estén destinados a ser utilizados. Tales elementos serán apreciados por los entendidos en la técnica utilizando técnicas conocidas en la técnica.

Una aplicación potencialmente útil de los compuestos definidos en este documento es su incorporación en composiciones y/o formulaciones para proteger los materiales biológicos de las radiaciones UV. Tales composiciones y/o formulaciones pueden ser composiciones de filtro solar y se pueden formular según procedimientos bien conocidos en la técnica, en particular técnicas para la preparación de emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. Además, los compuestos de la invención pueden formularse en vehículos tales como, agua, líquidos basados en agua, lociones, dispersiones, aceites, soluciones a base de aceite, polvo, geles, emulsiones, dispersiones o mezclas de los mismos. La cantidad apropiada de vehículo puede determinarse fácilmente por los entendidos en la materia según, por ejemplo, el factor de protección solar (SPF) que se desee lograr. La cantidad específica de compuestos definidos en este documento necesaria para obtener un factor de protección solar deseado (SPF) se puede determinar por técnicas conocidas en la técnica. El filtro solar debe proporcionar una protección mínima contra los rayos UVA y/o UVB. Un mayor factor de protección solar (es decir, principalmente protección UVB) debe incluir un aumento en la protección de UVA también. En algunas implementaciones, la protección contra la radiación UVA y UVB estarían relacionadas.

La absorbancia de UV de un producto de filtro solar puede ser determinada *in vitro* en todo el espectro UV (290 nm-400 nm) mediante espectrofotometría de sustrato. Por ejemplo, una cantidad y espesor uniforme del filtro solar se aplica a un portaobjetos y se expone a la luz UV; se mide la absorbancia de la radiación UV según procedimientos conocidos en la técnica. La curva de absorbancia UV obtenida muestra la amplitud y la anchura de la protección proporcionada (desde 290 nm-400 nm) en todo el espectro de UV. La "amplitud" de la curva de absorbancia refleja el grado de protección. Cuanto mayor sea la amplitud de la curva, mayor será la absorbancia y mayor la protección a esa longitud de onda. Dentro de la parte UVB del espectro (290 nm-320 nm), esta amplitud se correlaciona con el SPF. Cuanto mayor sea la "amplitud" de la curva, se proporciona mayor protección frente a la radiación UV. En otras palabras, cuanto mayor sea la "anchura" de la curva, más amplio el espectro de protección solar proporcionado. La integración matemática de la absorbancia del espectro medida de 290 nm a 400 nm se realiza para calcular el área bajo la curva. La "longitud de onda crítica" (λ_c) es la longitud de onda por debajo de la cual reside el 90% del área bajo la curva de la absorbancia. Un valor de SPF de 2 generalmente absorbe 50% de UVB, un valor de SPF de 15 generalmente absorbe el 93,3% de UVB, SPF 30 absorbe el 96,7% de UVB y SPF 50 absorbe el 98% de UVB.

En la preparación de una composición de filtro solar, los compuestos definidos en este documento pueden utilizarse en combinación con otros agentes de absorción de UV conocidos en la técnica, tales como, pero no limitados a, agentes bloqueantes de UV orgánicos lipófilos o hidrófilos agentes de protección solar UV-A y/o UV-B.

Ejemplos de otros agentes absorbentes de UV que se pueden incluir en las formulaciones y/o composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: ácido aminobenzoico; padimato O; ácido sulfónico de fenilbencimidazol; cinoxato, dioxibenzona; oxibenzona; homosalato; antranilato de mentilo, octocrileno; metoxicinamato de octilo; salicilato de octilo; sulisobenzona; salicilato de trolamina; avobenzona; ecamsule; dióxido de titanio; 4-metilbencilideno alcanfor; tinosorb M; tinosorb S; neoheliopan AP; mexoril XL; benzofenona-9; uvinul T 150; uvinul A Plus; uasorb HEB; parsol SLX y 4-metoxicinamato de isopentenilo; 2-etilhexiléster del ácido 4-dimetilamino benzoico; derivados del ácido salicílico, por ejemplo 2-etilhexil éster del ácido salicílico; derivados de la benzofenona, por ejemplo 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona y su derivado de ácido 5-sulfónico; derivados de dibenzoilmetano, por ejemplo 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)-propano-1,3-diona; difenilacrilatos, por ejemplo 2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenilacrilato y 3-(benzofuranil)-2-cianoacrilato; ácido 3-imidazol-4-ilacrílico y ésteres; derivados de benzofurano, tales como 2-(p-aminofenil) benzofurano; polímeros absorbentes de UV, tales como derivados de malonato de bencilideno; derivados del ácido cinámico, por ejemplo éster de 2-etilhexilo del ácido 4-metoxicinámico y éster isoamílico o derivados del ácido cinámico; derivados del alcanfor, por ejemplo 3-(4'-metil)benciliden-bornan-2-ona, 3-benciliden-bornan-2-ona, polímero de N-[2 (y 4)-2-oxiborn-3-iliden-metil]-bencil]acrilamida, metilsulfato de 3-(4'-trimetilammonio)-benciliden-bornan-2-ona, ácido 3,3'-(1,4-fenilendimetina)-bis(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-1-metanosulfónico) y sus sales, 3-(4'-sulfo)benciliden-bornan-2-ona y sus sales; metosulfato de camforbenzalconio; compuestos de hidroxifeniltriacina, por ejemplo 2-(4'-metoxifenil)-4,6-bis(2'-hidroxi-4'-n-octiloxifenil)-1,3,5-triazina; 2,4-bis[[4-(3-(2-propiloxi)-2-hidroxi-propiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina; 2,4-bis[[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-[4-(2-metoxietil-carboxil)-fenilamino]-1,3,5-triazina; 2,4-bis[[4-(tris(trimetilsililoxi-sililpropiloxi)-2-hidroxi)-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina; 2,4-bis[[4-(2"-metilpropeniloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina; 2,4-bis[[4-(1',1',1',3',5',5',5'-heptametiltrisilil-2"-metil-propiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina; 2,4-bis[[4-(3-(2-propiloxi)-2-hidroxi-propiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-[4-etilcarboxi]-fenilamino]-1,3,5-triazina; compuestos de benzotriazol, por ejemplo 2,2'-metilen-bis(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol; derivados de trianilino-s-triazina, por ejemplo 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etil-1'-oxi)-1,3,5-triazina; ácido 2-fenilbenzimidazol-5-sulfónico y sus sales; mentil-o-aminobenzoatos; filtros solares físicos recubiertos o no recubiertos, tales como dióxido de titanio, óxido de zinc, óxidos de hierro, mica, MnO, Fe₂O₃, Ce₂O₃, Al₂O₃, ZrO₂ (recubrimientos de la superficie: polimetilmetacrilato, meticona (metilhidrogenopolisiloxano), dimeticona, triisosteato de isopropil titanio, jabones metálicos tales como estearato de magnesio, fosfato de perfluoroalcohol tal como fosfato de fluoroalcohol C₉₋₁₅).

Ejemplos de agentes absorbentes de UVA incluyen, pero no se limitan a, avobenzona (Parsol 1789), bisdisulizol disódico (Neo Heliopan AP), dietilamino hidroxibenzoil benzoato de hexilo (Uvinul A Plus), ecamsule (Mexoryl SX) y antranilato de mentilo.

Ejemplos de agentes bloqueadores de UVB incluyen, pero no se limitan a, ácido 4-aminobenzoico (PABA), cinoxato, etilhexiltriazona (Uvinul T 150), homosalato, alcanfor de 4-metilbencilideno (Parsol 5000), metoxicinamato de octilo

(octinoxato), salicilato de octilo (Octisalato), padimato O (Escalol 507), ácido sulfónico de fenilbencimidazol (Ensulizol), polisilicona-15 (Parsol SLX) y salicilato de trolamina.

5 Ejemplos de agentes que bloquean los rayos UVA y UVB incluyen, pero no se limitan a, bemotrizinol (Tinosorb S), 1-12 benzofenonas, ioxibenzona, trisiloxano de drometrizol (Mexoryl XL), isotrizinol (Uvasorb HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, híbrido (químico/físico): bisotrizol (Tinosorb M), dióxido de titanio y óxido de zinc.

10 Además, las composiciones de filtro solar también pueden incluir adyuvantes y aditivos como conservantes, disolventes orgánicos, agentes de color, antioxidantes, estabilizadores, emolientes, siliconas, ácidos alfa-hidroxi, demulcentes, antiespumantes, agentes hidratantes, vitaminas, fragancias, espesantes iónicos o no iónicos, tensioactivos, rellenos, espesantes, secuestrantes, polímeros, propelentes, agentes alcalinizantes o acidificantes, opacificadores, compuestos grasos (por ejemplo, aceite, cera, alcoholes, ésteres, ácidos grasos), colorantes, o mezclas de los mismos o cualquier otro ingrediente que puede ser utilizado para la producción de composiciones de filtro solar.

15 Las composiciones de filtro solar de la actual invención pueden estar en forma de una solución acuosa, emulsiones (aceite en agua o agua en aceite), un vehículo hidroalcohólico, un bastoncillo, un ungüento, un gel, un aerosol (espumas, bombas de propulsión de aerosoles o similares).

20 En otra forma de realización de la invención presente, los compuestos definidos en el presente documento pueden formularse en productos cosméticos y/o productos de cuidado personal. Los compuestos pueden ser incorporados en formulaciones o composiciones de productos de cosmética y/o cuidado personal en una cantidad de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 30% del peso de la formulación o la composición, más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% del peso de la formulación o la composición.

25 Los compuestos de la invención presente pueden incluirse en formulaciones utilizadas en la preparación de productos cosméticos como maquillajes, por ejemplo, en maquillaje de crema, preparados para el cuidado de los ojos, preparaciones de sombra de ojos, rimel, delineador de ojos, cremas de ojos o cremas de fijación para los ojos; preparaciones de cuidado de los labios, por ejemplo, barras de labios, brillo para los labios, lápices de contorno de labios, preparaciones para cuidado de las uñas, tal como barniz, eliminadores del barniz, endurecedores de uñas y eliminadores de la cutícula. Estos productos están formulados según métodos conocidos en la técnica.

30 Los compuestos de la invención presente pueden formularse también en productos de cuidado personal tales como en preparaciones para el lavado de la piel y de limpieza en forma jabones en forma de barra o líquidos, detergentes o pastas de lavado, preparaciones de baño, por ejemplo líquidas (baños de espuma, leches, preparaciones de ducha) o preparados para el baño sólidos, por ejemplo, cubos y sales de baño; preparaciones del cuidado de la piel, por ejemplo, emulsiones para la piel, emulsiones múltiples o aceites de la piel; preparaciones cosméticas para el cuidado personal, por ejemplo maquillaje facial en forma de cremas de día o cremas en polvo, polvo de la cara (suelto o prensado), preparaciones del cuidado de los pies, por ejemplo los baños de pies, polvos, cremas o bálsamos para los pies, desodorantes y antitranspirantes especiales o preparados para la eliminación de callos; preparaciones protectoras para la luz, como leches de sol, lociones, cremas o aceites, preparaciones de prebronceado o preparaciones para después del sol; preparaciones para el bronceado de la piel, por ejemplo cremas autobronceadoras; preparaciones para la despigmentación de la piel, por ejemplo, preparaciones para blanquear la piel o aclarar la piel; repelentes de insectos, por ejemplo, repelente de insectos en aceites, lociones, aerosoles o bastoncillos; desodorantes, como desodorantes en aerosoles, desodorantes en pulverizadores, geles desodorantes, barras o roll-on; antitranspirantes, por ejemplo, antitranspirantes en barra, cremas o roll-on; preparaciones para la limpieza y cuidado de piel manchada, detergentes sintéticos por ejemplo (sólidos o líquidos), preparaciones de peeling o exfoliantes o máscaras de peeling; preparaciones para la eliminación del vello, preparaciones de depilación en forma química (depilación), por ejemplo, polvos de eliminación del vello, preparaciones líquidas de eliminación del vello, preparaciones de eliminación del vello en forma de crema o pasta, preparaciones de eliminación del pelo en forma de gel o espumas de aerosol; preparaciones para afeitarse, por ejemplo jabón de afeitar, cremas de afeitar espumosas, cremas de afeitar no espumosas, espumas y geles, preparaciones para el preafeitado para el afeitado en seco, postafeitado o lociones postafeitado; preparaciones de fragancia, por ejemplo, fragancias, perfumes en aceite o perfumes en crema; preparaciones cosméticos de tratamiento del pelo, por ejemplo preparaciones para el lavado del cabello en forma de champús y acondicionadores, preparaciones de cuidado del cabello, por ejemplo, preparaciones de pretratamiento, tónicos para el pelo, cremas de peinado, geles de peinado, pomadas, enjuagues de cabello, paquetes de tratamiento, tratamientos intensivos del cabello, preparaciones de estructuración del cabello, por ejemplo, preparaciones de ondulación del pelo para ondas permanentes (onda caliente, onda suave, onda fría), preparaciones de alisado del pelo, preparaciones líquidas para peinado, espumas para el pelo, lacas de pelo, preparaciones para blanquear, por ejemplo soluciones de peróxido de hidrógeno, champús suaves, cremas decolorantes, polvos de blanquear, pastas o aceites para blanquear, tintes para el cabello temporales, semi-permanentes o permanentes, preparaciones que contienen tintes que se autooxidan o colorantes del cabello naturales, como la henna o manzanilla. Estos productos se formulan según métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos tal como se definen en el presente documento pueden también incorporarse en una formulación que puede utilizarse para proteger el cabello (de los seres humanos o animales) contra daños fotoquímicos para prevenir cambios de matices de color, decoloración o daños de carácter mecánico.

5 Además de los compuestos definidos en este documento, la formulación cosmética puede comprender varios adyuvantes utilizados en este tipo de composición, tales como agentes tensoactivos, espesantes, polímeros, suavizantes, conservantes, estabilizadores de espuma, electrolitos, disolventes orgánicos, derivados de silicona, agentes antigrasa, tintes y/o pigmentos que colorean la composición misma o el pelo u otros ingredientes comúnmente usados para el cuidado del cabello.

10 Los compuestos de la invención presente también pueden ser incluidos en formulaciones farmacéuticas y/o composiciones farmacéuticas. Estas formulaciones y/o composiciones son preparadas según métodos conocidos en la técnica.

15 Ungüentos, pastas, cremas y geles que comprenden los compuestos de la invención pueden incluir uno o más vehículos, tales como, pero no limitado a, las grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de la celulosa, glicoles de polietileno, siliconas, bentonita, sílice, talco y óxido de zinc o mezclas de estas sustancias. Los polvos y aerosoles pueden incluir portadores, tales como, pero no limitados a, la lactosa, talco, sílice, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias, propelentes, tales como, pero no limitados a los clorofluorocarbonos, propano/butano o dimetil éter. Soluciones y emulsiones pueden incluir vehículos, tales como, pero no limitado a, disolventes, promotores de solubilidad y emulsionantes, por ejemplo agua, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilglicol, aceites, en particular aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos de glicerol, glicoles de polietileno y ésteres de sorbitán de ácidos grasos o mezclas de estas sustancias. Los jabones pueden incluir vehículos, tales como pero no limitados a, sales de metales alcalinos de ácidos grasos, sales de monoésteres de ácidos grasos, hidrolizados de proteínas de ácidos grasos, isetionatos, lanolina, alcoholes grasos, aceites vegetales, extractos vegetales, glicerina, azúcares o mezclas de estas sustancias. Los aceites faciales y corporales pueden incluir sustancias portadoras tales como, pero no limitadas a, aceites sintéticos, tales como ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, aceites de silicona, aceites naturales, tales como aceites vegetales y extractos vegetales aceitosos, aceites de parafina, aceites de lanolina o mezclas de estas sustancias.

20 25 Los compuestos de la invención también se pueden formular para administración tópica. El término "tópica" como se usa en el presente documento incluye cualquier vía de administración que permite a los compuestos situarse sobre la piel o los tejidos de la mucosa.

Las formulaciones y las composiciones de la invención presente también ofrecen protección contra procesos de envejecimiento de la piel y el estrés oxidativo de la piel, y contra daños causados por radicales libres, como se producen, por ejemplo, por radiación solar, calor o cualquier otra influencias.

30 35 Los compuestos de la invención, así como las formulaciones y las composiciones de la invención pueden usarse en la preparación y fabricación de medicamentos para la prevención de daños a la piel, tales como, pero no limitados a, quemaduras y eritemas causados por el sol.

40 La formulaciones cosméticas o farmacéuticas y/o las composiciones según la invención pueden también abarcar uno o más compuestos adicionales tales como pero no limitados a: alcoholes, polialcoholes, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, triglicéridos naturales o sintéticos que incluyen ésteres de glicerilo y derivados, ceras nacaradas, aceites de hidrocarburo, siliconas o siloxanos, aceites fluorados o perfluorados, emulsionantes, tensoactivos, polímeros, ingredientes activos desodorizantes, antioxidantes, agentes hidrotropicos, agentes conservantes y agentes inhibidores de bacterias, perfumes, colorantes, conservantes, agentes bactericidas y bacteriostáticos, perfumes, tintes, pigmentos, espesantes, agentes hidratantes, agentes humectantes, grasas, aceites, ceras, polímeros, electrolitos, disolventes orgánicos, derivados de silicio, emolientes, emulsionantes o tensioactivos emulsionantes, tensioactivos, agentes dispersantes, antioxidantes, antiirritantes y agentes antiinflamatorios.

45 50 55 Ejemplos de emulsionantes que se incluyen en las formulaciones o composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, glucósido de cocoilo, glucósido de cocoilo/alcohol cetearílico, glucósido de etilcocoilo, citrato de glucósido de coco disódico, glucósido de laurilo, sulfosuccinato de glicósido de coco disódico, glucósido de etil lauroilo, glucósido de etilmiristoilo, glucósido de etoxi de octildimeticona, glucósido de etiloleoilo, tartrato de coco-glucósido sódico, PVP butilado, alcohol cetílico, copolímero de acriloidimetiltaurato de sodio/acrilato de sodio, naftalato de dietilhexilo, oleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, isoestearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, poligliceril-3-diisostearato, éster de poliglicerol del ácido oleico/isosteárico, hexarricinolato de poligliceril-6, poligliceril-4, poligliceril-4-oleato/cocoato de propilenglicol de PEG 8, oleamida DEA, gliceril oleato fosfato de sodio, fosfatos de glicéridos vegetales hidrogenados, PVP butilado, alcohol cetílico, copolímero de acrilato de sodio/acriloidimetiltaurato de sodio, dietilhexil naftalato, estearoilglutamato de sodio como EUMULGIN® SG, N-estearoil L-glutamato de sodio, dioctildodecil estearoil glutamato, TEA-cocoil glutamato, TEA-lauril glutamato, TEA-estearoil glutamato, estearoil glutamato de aluminio, glutamato monosódico, glutamato disódico y mezclas de los mismos.

Métodos de prevención o tratamiento de materiales biológicos de efectos nocivos solares son revelados en este documento. En particular, la invención proporciona un método para la prevención de efectos nocivos solares sobre un sujeto tal como un ser humano. Ejemplos de efectos nocivos solares incluyen pero no están limitados a, quemadura, inflamación, melanoma, melanoma maligno, daños en el ADN, daños del ojo, eritema e inmuno-supresión local o sistémica.

El método es para la prevención de los efectos nocivos de las radiaciones UV en un sujeto tal como un ser humano; incluye los pasos de la aplicación de una formulación y/o una composición que comprende uno o más de los compuestos de la invención sobre la piel del sujeto humano. El método también puede usarse para proteger la piel de los sujetos animales.

El término "tratamiento" de un sujeto, como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere tanto a tratamientos terapéuticos como a medidas profilácticas y preventivas. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la enfermedad o trastorno o afección, así como aquellos en los que la enfermedad, trastorno o afección se debe prevenir. Los sujetos que necesitan tratamiento también son aquellos en los que ha ocurrido el trastorno, la enfermedad o la afección y ha dejado secuelas o cicatrices. El tratamiento también se refiere a la administración de una sustancia terapéutica eficaz para mejorar o paliar los síntomas asociados con una enfermedad, un trastorno o una afección para disminuir la gravedad o cura de la enfermedad, trastorno o afección, o para prevenir la aparición de la enfermedad, trastorno o afección.

Los materiales no biológicos, tales como, pero no limitados a, los artículos de fabricación, pueden ser impregnados con o pueden estar cubiertos con formulaciones y/o composiciones que comprenden los compuestos definidos en el presente documento. Ejemplos de tales materiales no biológicos incluyen, pero no están limitados a, ventanas y otros vidrios, plexiglás, polímeros transparentes, plásticos o productos similares, parabrisas de automóviles, paneles solares, gafas, artículos deportivos, textiles y telas. Las técnicas y el método para impregnar y/o recubrir las formulaciones y/o composiciones de la invención en artículos de fabricación son conocidos en la técnica.

Los compuestos definidos en el presente documento, pueden incorporarse en composiciones que son adecuadas para la aplicación sobre la superficie de materiales no biológicos, tales como artículos de fabricación. Tales composiciones incluyen, pero no se limitan a: revestimientos, pinturas, selladores, adhesivos, colorantes, composiciones para aplicación sobre tejidos, composiciones para aplicación sobre textiles o fibras, barnices, manchas, composiciones colorantes, composiciones de revestimiento ignífugas, adhesivos, lacas y revestimientos similares. Tales composiciones que comprenden los compuestos de la invención previenen el daño solar prematuro y el fotoblanqueo de la superficie de estos artículos de fabricación. Tales composiciones de esta invención se pueden preparar mezclando (o agitando mecánicamente) los compuestos definidos en el presente documento y cualquier componente opcional adicional, para formar una mezcla homogénea. Esto se puede lograr mediante cualquier método de mezclado conveniente conocido en la técnica, ejemplificado por una espátula, agitadores mecánicos, sistemas de mezclado en línea que contienen deflectores y/o cuchillas, mezcladores eléctricos en línea, homogeneizadores, un rodillo de tambor, un molino de tres rodillos, un mezclador de cuchillas sigma, un mezclador de masa de pan y un molino de dos rodillos.

Los compuestos de la invención pueden aplicarse a textiles o tejidos con el fin de proteger estos textiles o tejidos de la exposición a radiaciones UV que causan el envejecimiento de los textiles o tejidos y/o el debilitamiento de su estructura y resistencia. Las composiciones que comprenden los compuestos de la invención se pueden aplicar sobre los textiles o las telas. Alternativamente o en complemento, los textiles o tejidos pueden sumergirse parcial o totalmente en una solución que comprende los compuestos de la invención, así como otros componentes tales como los descritos en el presente documento. Los textiles o tejidos que han sido aplicados con los compuestos de la invención se denominan en el presente documento "textiles tratados" y "tejidos tratados". La resistencia de los textiles tratados o tejidos tratados a la exposición a radiaciones UV puede evaluarse determinando tales propiedades de los textiles tratados y tejidos tratados como, pero no limitadas a, la solidez del color y/o la resistencia a la rotura mediante el método de tira después de la exposición a UV. Las técnicas para la determinación de estas propiedades de un textil tratado o un tejido tratado son bien conocidas en la técnica.

Se describe en el presente documento un método de reducción de la degradación de productos químicos que son sensibles a la luz UV que comprende aplicar una formulación y/o una composición de la invención al producto químico. El producto químico es un herbicida, un pesticida, una auxina, una gibberelina, ácido abscísico, una citoquinina, un derivado de un carotenoide, un compuesto polifenólico, un aminoácido de micosporina y/o un derivado de cualquiera de los anteriores (mezclas o preparaciones puras).

Los compuestos de la presente invención se pueden incorporar a un sustrato que constituye la formulación base para la fabricación de un material no biológico. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar en un sustrato que constituye la formulación base de revestimientos líquidos o revestimientos en polvo, o la resina base de un artículo a fabricar usando procedimientos convencionales de composición, moldeo o extrusión de plástico. Los sustratos en los que pueden incorporarse los compuestos de la presente invención incluyen una amplia variedad de materiales de resina y plástico, por ejemplo, resinas de poliolefinas, polivinilares, acrílicos, policarbonatos, poliésteres, poliamidas, poliimidaz, poliariatos, polisulfonas, polibutenos, polipropenos, epoxis, y de poli (haluro de vinilo) y, en general, cualquier resina que se sepa que es susceptible a la degradación cuando se expone a la radiación de luz ultravioleta. Naturalmente, la elección del compuesto de la presente invención a incorporar en dicho sustrato

debe realizarse de tal manera que, a las temperaturas para procesar las pinturas, revestimientos, acabados o artículos termoplásticos, los compuestos de la presente invención no experimenten una degradación sustancial o reaccionen de forma cruzada con cualquier otro ingrediente de la formulación. Ejemplos representativos, pero no limitantes, de materiales de resina polimérica específicos incluyen resinas de poliolefinas tales como polietileno y polipropileno y similares; resinas polivinilares tales como de poliestireno y de copolímeros y terpolímeros para esto, tales como de poli(estireno-acrilonitrilo) y poli(estireno-butadienoacrilonitrilo) y similares; resinas acrílicas tales como poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(acrilato de metilo), poli(metacrilato de metilo) y similares; resinas de policarbonato tales como las obtenidas ya sea mediante la fosgenación de monómeros dihidroxialifáticos y aromáticos tales como etilenglicol, propilenglicol, bisfenol A (es decir, 4,4'-isopropilideno-difenol) y similares, o mediante la transesterificación catalizada con base de bisfenol A con difenilcarbonato para producir policarbonato de bisfenol A; resinas de poliéster tales como poli(tereftalato de etileno), poli(tereftalato de butileno) y similares; resinas de poliamida tales como nilón-6, nilón-6,6 y similares; resinas de epoxi tales como poli(epiclorhidrina/bisfenol A) y similares, y ésteres de las mismas tales como los ésteres de resina de epoxi preparados mediante la esterificación de poli(epiclorhidrina/bisfenol A) con un ácido graso, ácido de colofonia, ácidos altos del aceite o mezclas de los mismos; y resinas fenólicas tales como las preparadas por reacción de formaldehído con fenol, resorcinol, cresol, xilenol, p-terc-butilfenol y similares.

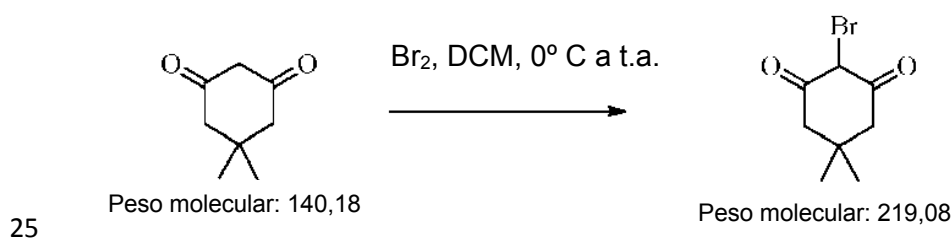
En otras formas de realización, la presente invención proporciona métodos y técnicas para ensayar las formulaciones y/o composiciones de la invención para la protección contra radiaciones solares. Dichos métodos y técnicas incluyen, pero no están limitados a, la medición de la λ_{max} , la medición del SPF, la evaluación de la estabilidad del compuesto, la medición de la resistencia al agua y la medición de la fotosensibilidad de la formulación y/o composición.

20 D) Ejemplos

Las formas de realización de la invención presente se ilustran ahora por, pero en ninguna manera se limitan a, los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

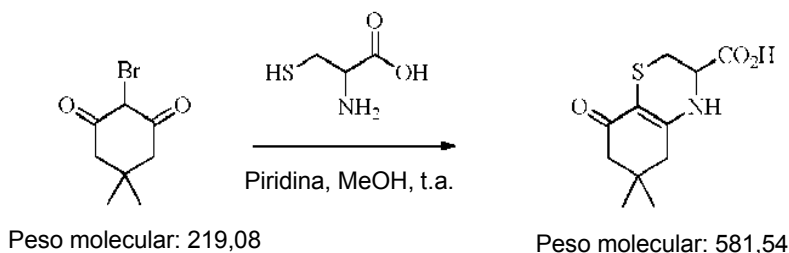
Esquema sintético para la preparación del intermedio 2-bromo-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona:



30 En un matraz de fondo redondo de 250 ml durante 30 minutos se añadió una solución de bromo (28,5 g, 178,3 mmoles) en diclorometano (DCM) (20 ml) a una suspensión de dimedona (25 g, 178,3 mmoles) en DCM (200 ml) a 0° C. La suspensión se convirtió en una solución después de 5 minutos y en una suspensión después de 10 minutos, después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión entonces se filtró, se lavó con DCM (50 ml) y hexano (2 x 150 ml), y después se secó al vacío durante 2 horas. El sólido se suspendió en agua (500 ml) y se calentó a 80° C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con agua (2 x 100 ml) y se secó al vacío durante 2 horas y en estufa de vacío a 60° C durante 20 horas.

Ejemplo 2

35 Esquema sintético para la preparación del intermedio ácido (R)-6,6-dimetil-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxílico:

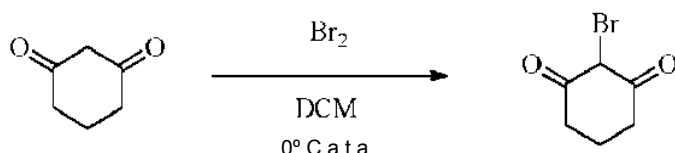


En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió L-cisteína (1,21 g, 10,04 mmoles) a una solución de 2-bromo-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (2 g, 9,13 mmoles) y piridina (1,47 ml, 18,25 mmoles) en MeOH (30 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró. Se añadió MeOH (20 ml) para

obtener un triturado, luego se filtró y se lavó con MeOH (2 x 5 ml). El filtrado que contenía el producto se concentró. El concentrado filtrado se mezcló azeotrópicamente con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se añadió acetato de etilo (20 ml) y se trituró durante 30 minutos, después se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 x 15 ml) y se secó al vacío durante 1 hora.

5 Ejemplo 3

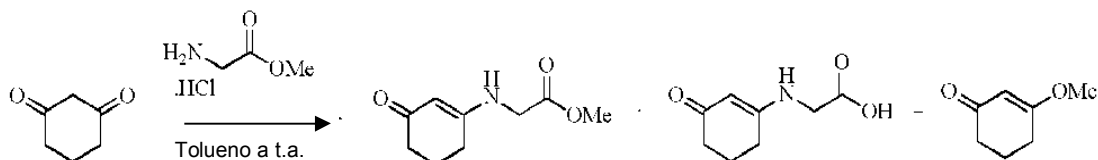
Esquema sintético para la preparación del intermedio 2-bromociclohexano-1,3-diona:



10 A una suspensión de ciclohexano-1,3-diona (25 g, 0,216 moles) en DCM (70 ml) a 0° C (baño de hielo) y en atmósfera de aire, se añadió lentamente una solución de bromo (34,6 g, 0,216 moles) en DCM (20 ml) durante un período de 30 minutos. Se permitió que la temperatura aumentara a temperatura ambiente y se añadió 50 ml de DCM para crear una mezcla de reacción que era pastosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y el sólido se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con DCM (50 ml) y hexanos (3 x 200 ml) y se secó al aire. El sólido se suspendió en agua (500 ml) y la suspensión se agitó y se calentó a 80° C durante 1 hora, luego se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua (1000 ml), y se secó al
 15 aire y al vacío a 55° C durante un día para dar el compuesto deseado (30,53 g, 0,160 moles, 74% de rendimiento). Caracterización: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2,62 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 2,62 (quint, J = 6,5 Hz, 2H). MS (m/z): 190,9-192,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

Esquema sintético para la preparación del intermedio 2-((3-oxociclohex-1-en-1-il)amino)acetato de metilo:

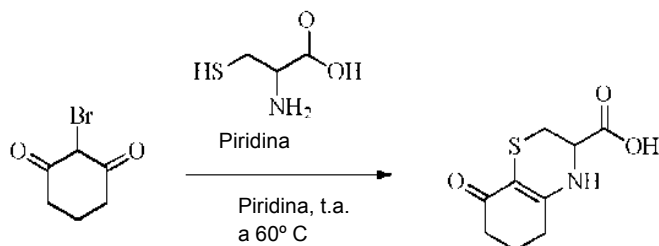


20 Se calentó una suspensión agitada de ciclohexano-1,3-diona (5 g, 43,25 mmoles) e hidrocloreto del éster metílico de glicina (7,42 g, 58,51 mmoles) en tolueno (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 90° C durante 5 horas y después se dejó a temperatura ambiente. La fase líquida (principalmente 3-metoxiciclohex-2-enona por MS) se eliminó por decantación, el residuo pegajoso (principalmente 2-((3-oxociclohex-1-enil)amino)acetato de metilo por MS) se disolvió en agua y el pH se ajustó a 7-8 con la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (x7). La capa orgánica combinada (DCM) se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por Biotage (cartucho de Snap 100 g, eluido con MeOH/DCM: 1/99 a 10/90, más de 30 volúmenes de columna, longitud de onda de detección 254 nm). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y secaron al vacío para producir el producto deseado. Caracterización: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆):
 25 δ(ppm) = 7,36-7,20 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,87 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,35 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,79 (quint, J = 6,2 Hz, 2H), MS (m/z): 183,96 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 5

Esquema sintético para la preparación del intermedio ácido (*R*)-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxílico:



35

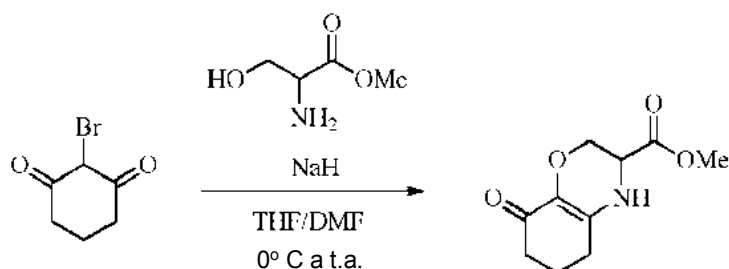
Se añadió lentamente piridina (847 l, 10,47 mmoles) a una suspensión agitada de 2-bromo-ciclohexano-1,3-diona (1 g, 5,24 mmoles) y L-cisteína (698 mg, 5,76 mmoles) en MeOH anhidro (20 ml) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 60° C durante 1 hora (conversión completa por MS), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se diluyó con agua y se agitó y ultrasonizó durante un tiempo.

5 El sólido (A) se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al aire y al vacío. El sólido (A) (177 mg) fue soluble en TFA. El líquido madre se concentró y trituró y sonicó en un mínimo de MeOH. El sólido (B) se recogió por filtración, se lavó con MeOH, y se secó al aire y al vacío para producir el compuesto deseado (580 mg, 2,71 mmoles, 51% de rendimiento) como un sólido de color marfil. Caracterización: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 13,15-12,80 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,38 (q, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,99 (dd, *J* = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 2,80 (dd, *J* = 12,9, 3,3 Hz, 1H), 2,45 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 2H). MS (m/z): 213,9 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 6

Esquema sintético para la preparación del producto intermedio 8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-3-carboxilato de metilo:

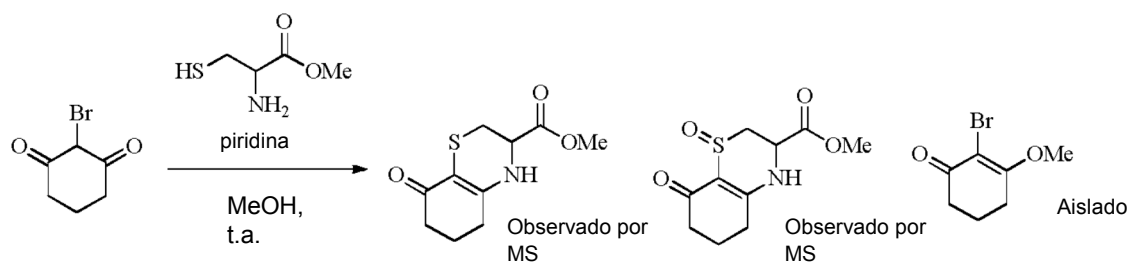


15 Se añadió a una suspensión agitada de hidruro de sodio (1,466 g, 36,645 mmoles, en aceite mineral) en THF anhidro (30 ml) a 0° C y bajo atmósfera de nitrógeno, hidrocloreto de éster metílico de serina en porciones (1,792 g, 11,52 mmoles) durante 10 minutos. Después de 10 minutos, se añadió una suspensión de 2-bromociclohexano-1,3-diona (2 g, 10,47 mmoles) en THF anhidro (20 ml). Se dejó que la temperatura subiera a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se añadió DMF anhidro (10 ml) 2 horas después. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se apagó por la adición de agua, HCl 1N (pH ~ 1) y se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la capa orgánica fue sucesivamente lavada con agua (x3) y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para producir el material de partida sin reaccionar contaminado con el aceite mineral. Caracterización: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = MS (m/z): [M+H]⁺

20

Ejemplo 7

25 Esquema sintético para la preparación de los productos intermedios (*R*)-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de metilo, (*3R*)-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de metilo y 1-óxido y 2-bromo-3-metoxiciclohex-2-enona:



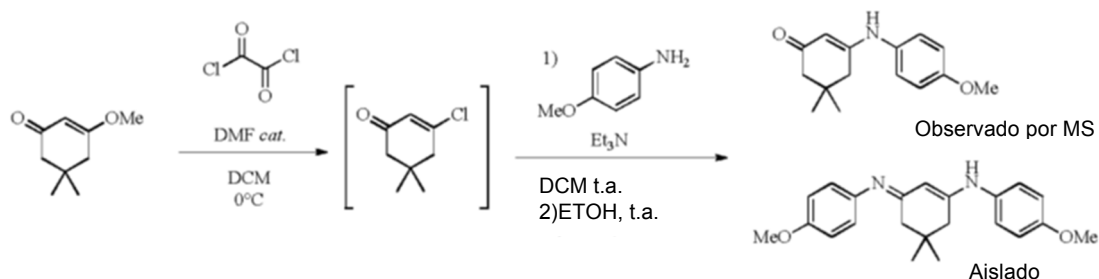
30 Se agitó una solución de 2-bromociclohexano-1,3-diona (3 g, 15,71 mmoles) y L-cisteína (3,07 g, 17,89 mmoles) en MeOH anhidro (50 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora (transformación completa en 2-bromo-3-metoxiciclohex-2-enona por MS), luego se añadió lentamente piridina (2,54 ml, 31,41 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (reacción no completa por MS, formación del peso molecular deseado + oxidación). Se añadió 500 mg de hidrocloreto de éster metílico de L-cisteína y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (más oxidación por MS). La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se sacudió y ultrasonizó durante un tiempo. El sólido A se recogió por filtración, se enjuagó con agua, se secó al aire (principalmente piridina y 2-bromo-3-metoxiciclohex-2-enona por MS). El líquido madre se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (pH ~ 9) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución de NaHCO₃ saturada, solución de NH₄Cl saturada, agua y salmuera, se secó sobre sulfato

35

de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por Biotage (cartucho de SiliaFlash 80 g, se eluyó con MeOH/DCM: 0/100 a 05/95 más de 30 volúmenes de columna). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron bajo alto vacío para producir 2-bromo-3-metoxiciclohex-2-enona (682 mg 3,33 mmoles, 21% de rendimiento). Caracterización: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 3,93 (s, 3H), 2,80 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H). MS (m/z): 204,8-206,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8

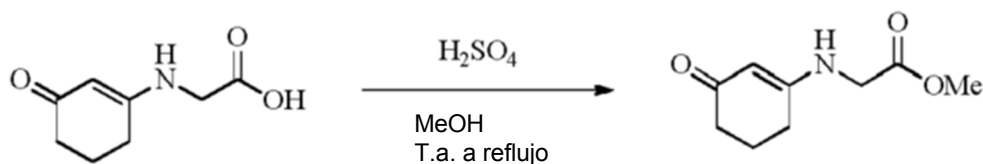
Esquema sintético para la preparación de los productos intermedios 3-((4-metoxifenil)amino)-5,5-dimetilciclohex-2-enona y (*E*)-4-metoxi-*N*-(3-((4-metoxifenil)amino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ilideno)anilina:



Se añadió lentamente a una solución agitada de 3-metoxi-5,5-dimetilciclohex-2-enona (1 g, 4,73 mmoles) en DCM anhidro (30 ml) a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, cloruro de oxalilo (601 μl , 7,10 mmoles) y DMF anhidro (3 gotas). Después de 50 minutos (conversión casi completa por CCF), se añadió más cloruro de oxalilo (50 μl). Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DCM anhidro (30 minutos), se enfrió a 0°C y se añadieron 4-metoxianilina (612 mg, 4,97 mmoles) y trietilamina (1,98 ml, 14,20 mmoles), respectivamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se diluyó con etanol (20 ml) y se agitó otra vez durante la noche. El sólido fue recogido por filtración, lavado con etanol y secado al aire [3-(4-metoxifenilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-enona estaba presente en el líquido madre por MS]. El residuo crudo se purificó por Biotage (cartucho de Snap 25 g, eluido con MeOH/DCM: 5/95 a 20/80, más de 30 volúmenes de columna). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron, se trituraron en un mínimo de DCM, se filtraron, se enjuagaron con DCM, se secaron al aire y se secaron a bajo vacío para proporcionar (*E*)-*N,N'*-(5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il-3-ilideno)bis(4-metoxianilina) (198 mg, 0,51 mmoles, 7,9% de rendimiento, sal de ácido clorhídrico). Caracterización: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11,40-10,65 (m, 2H), sistema de AB (δ_A = 7,19, δ_B = 7,01, J_{AB} = 8,2 Hz, 8H), 5,90-5,44 (m, 1H) 3,76 (s, 6H), 2,60 (s ancho, 4H), 1,08 (s ancho, 6H). MS (m/z): 351,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ HPLC: > 97% UV: λ_{max} ~ 345 nm (MeOH/agua).

Ejemplo 9

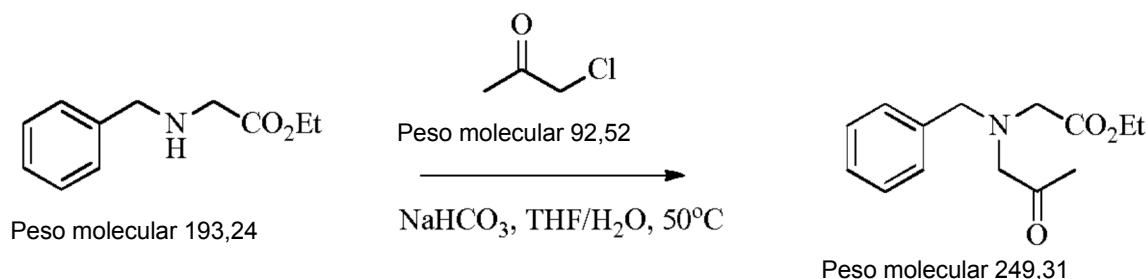
Esquema sintético para la preparación del producto intermedio 2-((3-oxociclohex-1-en-1-il)amino)acetato de metilo:



Se añadió a una suspensión agitada del ácido 2-((3-oxociclohex-1-en-1-il)amino)acético (1,51 g, 8,93 mmoles) en MeOH (30 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, ácido sulfúrico concentrado (0,523 ml, 9,82 mmoles). La mezcla de reacción se convirtió en una solución, y después de 30 minutos se calentó bajo reflujo durante 4 horas y después se dejó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (pH 8-9) y se particionó con acetato de etilo. Después de la separación, la capa orgánica se lavó sucesivamente con solución de NaHCO_3 saturada (x2), agua y salmuera. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (x6) y la capa combinada orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por Biotage (cartucho de Snap 50 g, se eluyó con MeOH/DCM: 0/100 a 03/97 más de 15 volúmenes de columna, después 3/97 a 10/90, más de 20 volúmenes de columna). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para producir el producto deseado (260 mg, 0,142 mmoles). Caracterización: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7,28 (t ancho, J = 5,9 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,87 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,35 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,79 (quint., J = 6,4 Hz, 2H), MS (m/z): 183,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10

Esquema sintético para la preparación del intermedio 2-(bencil(2-oxopropil)amino)acetato de etilo:

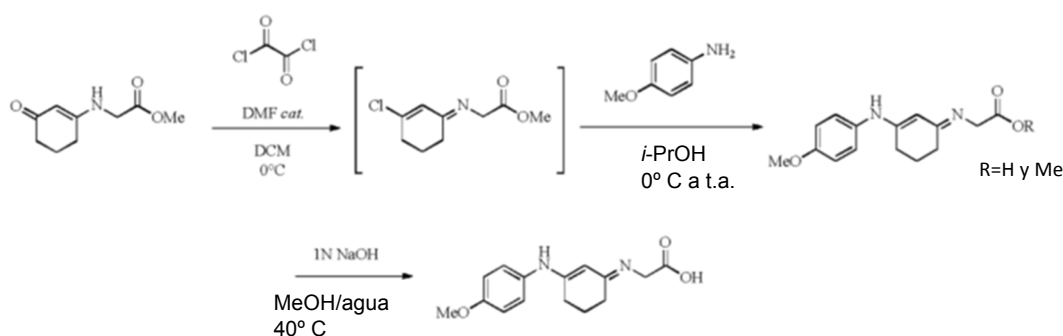


- 5 Se añadió a un matraz de fondo redondo de 500 ml, cloroacetona (12,97 ml, 163 mmoles) a una suspensión del éster etílico de N-bencilglicina (30 g, 155 mmoles) y NaHCO_3 (14,34 g, 170 mmoles) en THF (333 ml)/agua (21 ml) a 50°C . La suspensión se calentó a 50°C durante 4 horas. Se añadió cloroacetona (0,5 equivalentes, 0,65 ml) y NaHCO_3 (1,1 equivalentes, 1,43 g) y la solución se calentó a 50°C durante 18 horas y luego se concentró. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y las capas se separaron. Una extracción se realizó con acetato de etilo (2 x 50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. 1H RMN mostró la relación de SM/producto de 1/1.

10

Ejemplo 11

Esquema sintético para la preparación del producto intermedio ácido (*E*)-2-((3-((4-metoxifenil)imino)ciclohex-1-en-1-il)amino)acético:

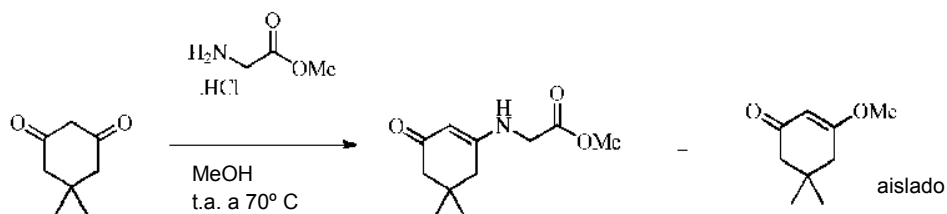


- 15 Se añadió lentamente a una solución agitada de 2-((3-oxociclohex-1-en-1-il)amino)acetato de metilo (255 mg, 1,39 mmoles) en DCM anhidro (20 ml) a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, cloruro de oxalilo (177 μl , 2,09 mmoles) y DMF anhidro (3 gotas). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró, se enfrió a 0°C , se disolvió en isopropanol (15 ml), y se añadió una solución de 4-metoxianilina (171 mg, 1,39 mmoles) en isopropanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos, a temperatura ambiente durante 3 horas, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua más algo de solución de NaHCO_3 saturada. Después de la separación, la capa orgánica se lavó sucesivamente con solución de NaHCO_3 saturada, agua (x2) y salmuera. El producto deseado permaneció en la fase acuosa. La capa acuosa (pH ~ 9) se extrajo con diclorometano (x9), y la capa orgánica combinada (sólo DCM) se concentró. La capa acuosa se concentró, se suspendió en MeOH, se filtró, se combinó con el residuo crudo (de DCM) y se concentró. El residuo crudo fue purificado por Biotage (cartucho de fase reversa C18-Snap 30 g, se eluyó con MeOH/agua: 5/95 a 95/05 más de 50 volúmenes de columna, 254 nm para la detección de longitud de onda). La hidrólisis de los ésteres metílicos se produjo parcialmente durante la purificación. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron a la mitad a 40°C , se trataron con NaOH 1N (10 ml), se concentraron a 40°C , se suspendieron en MeOH, se filtraron, se concentraron, y el residuo crudo se purificó por Biotage (cartucho de fase reversa C18-Snap 30 g, eluido con MeOH/agua: 5/95 a 95/05 más de 50 volúmenes de columna, 320 nm para la detección de longitud de onda). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron a bajo vacío para producir el producto deseado (114 mg, 0,416 mmoles, 30% de rendimiento en tres pasos) como un polvo amarillento/marrón claro. Caracterización: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = mezcla de tautómeros y/o isómeros, un H falta, 7,14-6,70 (m, 4H) 5,80-5,00 (2 m, 1H), 3,86-3,30 (m, 6H), 2,80-2,10 (m, 4H), 1,93-1,54 (m, 2H). MS (m/z): 275,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ HPLC: $> 98\%$ UV: $\lambda_{\text{max}} \sim 318$ nm (MeOH/agua ambos con 0,1% de ácido fórmico); Intervalo de 280 a 380 nm.

35

Ejemplo 12

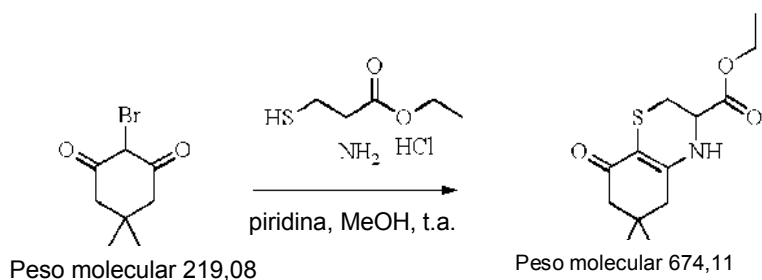
Esquema sintético para la preparación de los intermedios 2-((5,5-dimetil-3-oxociclohex-1-en-1-il)amino)acetato de metilo y 3-metoxi-5,5-dimetilciclohex-2-enona:



- 5 Se calentó una solución agitada de dimedona (5 g, 35,67 mmoles) y del hidrocloreto de éster metílico de glicina (4,926 g, 39,24 mmoles) en metanol (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 60-65° C durante la noche, luego se añadió más hidrocloreto de éster metílico de glicina (4,926 g, 39,24 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70° C durante algunas horas, se concentró, se diluyó con agua, se guardó en el congelador durante el fin de semana, luego se trajo a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Después de la separación, la capa orgánica sucesivamente se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo y se lavó luego con agua y salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo (3-metoxi-5,5-dimetilciclohex-2-enona, 4,581 g) se utilizó en el paso siguiente sin ningún tipo de purificación adicional. Caracterización: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 5,31 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,11 (s, 2H), 0,97 (s, 6H). MS (m/z): 154,93 [M+H] $^+$ y 211,97 (trazas).

Ejemplo 13

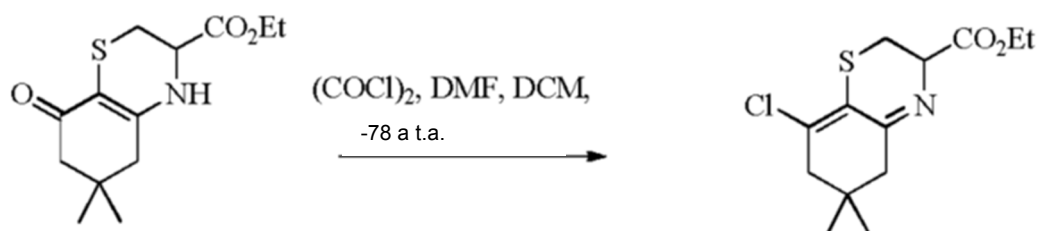
- 15 Esquema sintético para la preparación del intermedio (R)-6,6-dimetil-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo:



- 20 Se añadió a un matraz de fondo redondo de 500 ml con una solución de 2-bromo-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (11,23 g, 11,23 mmoles) y piridina (12,43 ml, 153,7 mmoles) en MeOH (170 ml), el hidrocloreto del éster etílico de L-cisteína (10,47 g, 56,38 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días y se concentró. Se añadió acetato de etilo (100 ml), agua (100 ml) y ácido clorhídrico 1N (75 ml). Después se separaron las capas. La extracción se realizó con acetato de etilo (2 x 100 ml), salmuera (50 ml), la solución se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró.

Ejemplo 14

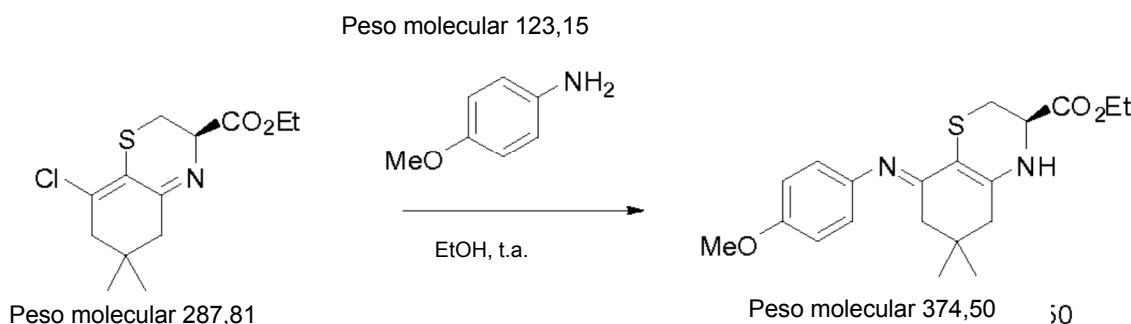
- 25 Esquema sintético para la preparación del intermedio (R)-8-cloro-6,6-dimetil-3,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo:



- 5 A un matraz de fondo redondo de 100 ml con una solución de (*R*)-6,6-dimetil-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo (11,9 g, 44,17 mmoles) en (DCM 100 ml), se añadió (COCl)₂ (4,11 ml, 48,59 mmoles). Después de enfriar a -78° C, se añadió DMF (2 gotas) a la solución a -78° C. Después de 1 hora a -78° C, la solución se calentó a 0° C durante 1 hora y se agitó a 0° C durante 2 horas. Se añadió agua (100 ml) y se separaron las capas. La extracción se realizó con DCM (2 x 50 ml), NaHCO₃ (50 ml), y salmuera (50 ml), la solución se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante Biotage (0 a 30% de acetato de etilo en hexano, más de 30 volúmenes de columna; columna de 100 g).

Ejemplo 15 de la invención

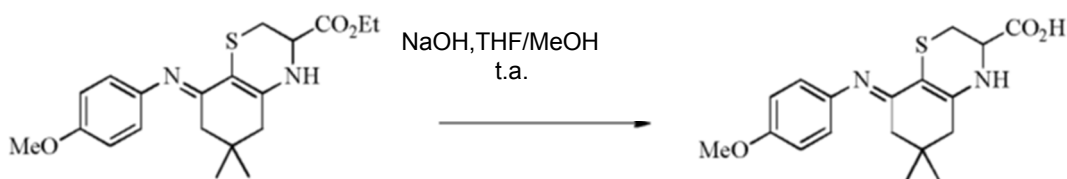
- 10 Esquema sintético para la preparación del intermedio (*R*)-8-((4-metoxifenil)amino)-6,6-dimetil-3,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo:



- 15 Se añadió a una solución de (*R*)-8-cloro-6,6-dimetil-3,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 5,21 mmoles) en EtOH (50 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, *p*-anisidina (673 mg, 5,47 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentró. Se añadió DCM (100 ml), agua (100 ml) y NaHCO₃ (50 ml), y se separaron las capas. Se extrajo con DCM (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante Biotage (0% a 5% de MeOH en DCM, más de 20 volúmenes de columna; columna de 100 g).

Ejemplo 16 de la invención

- 20 Esquema sintético para la preparación del ácido intermedio (*R*)-8-((4-metoxifenil)amino)-6,6-dimetil-3,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxílico:

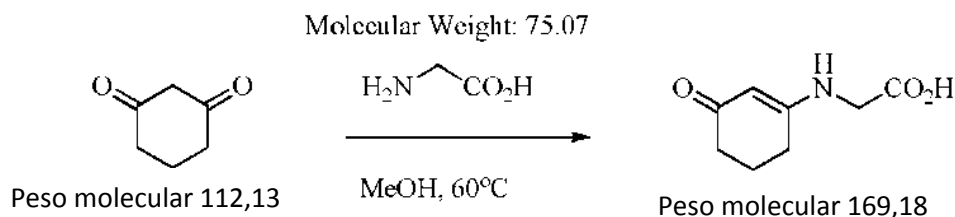


- 25 Se añadió a una solución de (*R,E*)-8-((4-metoxifenil)imino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,73 mmoles) en una mezcla de MeOH (20 ml)/THF (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, NaOH 1M (10 ml, 10 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. Se añadió agua (40 ml) y ácido clorhídrico 1M (~ 30 ml) a pH 7, y se concentró. Se hizo una mezcla azeotrópica con EtOH (2 x 40 ml). Se trituró en EtOH (30 ml) durante 10 minutos, se filtró, y se lavó con EtOH (2 x 10 ml). Se descartó un sólido blanco, sal. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante Biotage (20 a 95% de MeOH en H₂O, más de 60 volúmenes de columna; columna de 30 g KP-C18-HS).

Ejemplo 17

- 30 Esquema sintético para la preparación del intermedio ácido 2-((3-oxociclohex-1-en-1-il)amino)acético:

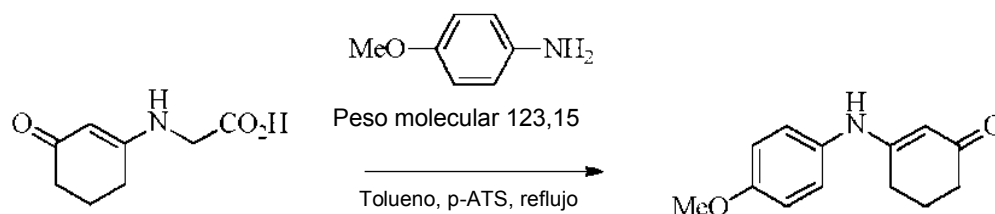
Peso molecular 75,07



- 5 A una suspensión de 1,3-ciclohexanodiona (3,10 g, 27,64 mmoles) en MeOH (200 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió glicina (2,28 g, 30,41 mmoles). La suspensión se calentó a 60° C durante 19 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se concentró y trituró en MeOH (40 ml) durante 1 hora, se filtró, se lavó con MeOH (2 x 10 ml) y se secó bajo vacío durante 4 horas resultando en 3,56 g de un sólido amarillo claro, soluble en agua, insoluble en acetona, MeOH y ligeramente soluble en DMSO.

Ejemplo 18

Esquema sintético para la preparación del intermedio 3-((4-metoxifenil)amino)ciclohex-2-enona:



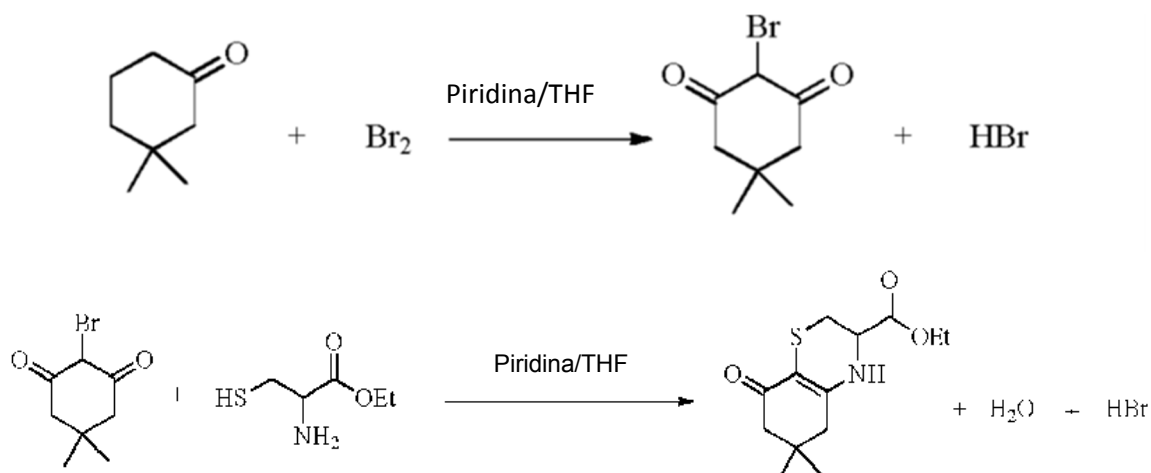
- 10 A una suspensión de ácido 2-((3-oxociclohex-1-en-1-il)amino)acético (1,00 g, 5,91 mmoles) en tolueno (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadió p-anisidina (800 mg, 6,50 mmoles). La suspensión se calentó a reflujo con un aparato de dean stark durante 19 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró, se lavó con tolueno (2 x 10 ml) y se secó al vacío durante 4 horas.

Ejemplo 19

- 15 A una suspensión de ácido 2-((3-oxociclohex-1-en-1-il)amino)acético (1,00 g, 5,91 mmoles) y p-TSA.H₂O (1,12 g, 5,91 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadió p-anisidina (800 mg, 6,50 mmoles). La suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió DCM (50 ml), agua (100 ml) y NH₄Cl (25 ml). Se separaron las capas resultantes. Se realizó una extracción con DCM (2 x 50 ml). La parte extraída se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante Biotage (0 a 10% de MeOH en DCM, más de 20 volúmenes de columna; columna de 25 g).
- 20

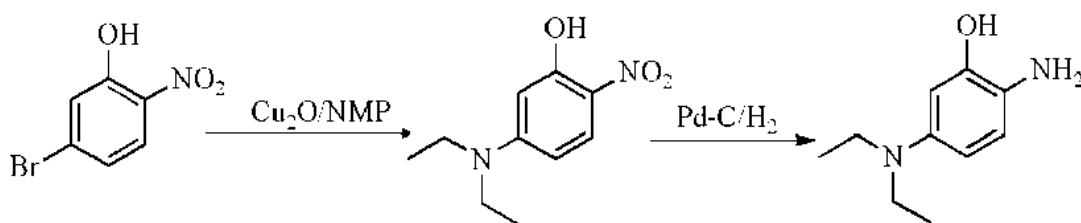
Ejemplo 20

Esquema sintético para la preparación de (*R*)-6,6-dimetil-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo:



5 A una mezcla de dimedona (43,82 g, 1,0 equivalente) en 392 ml de AcOH (14 vol.) se le añadió mediante goteo bromo (31,96 g, 1,0 equivalente) a 20 a 40° C. Un sólido precipitó durante la adición del bromo. Después de la adición, la suspensión resultante se mantuvo a ~30° C durante otras ~4 horas hasta que no hubo dimedona restante. Se filtró la suspensión por succión, la torta se lavó dos veces con 140 ml de MTBE (2 x 5 vol), luego la torta se recogió y se secó por debajo de 50° C en la estufa de vacío durante ~8 horas para dar 35,1 g de 2-bromo-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona como un sólido blanco. El rendimiento aislado fue de 80,1%, la pureza fue de 97,4%. A la solución agitada de 2-bromo-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (43,82 g, 1,0 equivalente) y el éster etílico de L-cisteína (32,83 g, 1,1 equivalentes) en 350 ml de THF (8 vol.), se añadió piridina (31,64 g, 2,0 equivalentes) en una porción. Después de la adición, la mezcla de reacción se puso a reflujo (65~70° C) bajo N₂ durante ~4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con metanol (131 ml, 3 vol.) y la solución se vertió en agua fría (394 ml, 9 vol.) con agitación. La suspensión resultante se mantuvo a 20~30° C durante 1 hora. La suspensión obtenida se filtró por succión, la torta se recogió y se volvió a disolver en 53 ml de acetato de etilo (53 ml) a 70~80° C. La solución se enfrió a 0~10° C y se mantuvo a esta temperatura durante otra hora. La suspensión se filtró por succión, la torta se lavó con 10 ml de acetato de etilo frío (0,2 vol.). La torta se recogió y se secó por debajo de 45° C en la estufa al vacío durante al menos 4 horas para dar (R)-6,6-dimetil-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H- benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo.

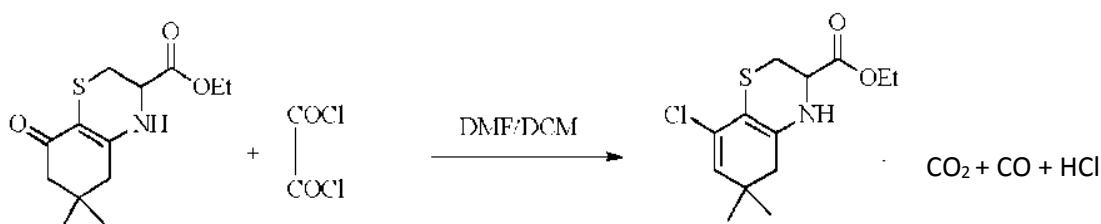
Ejemplo 21

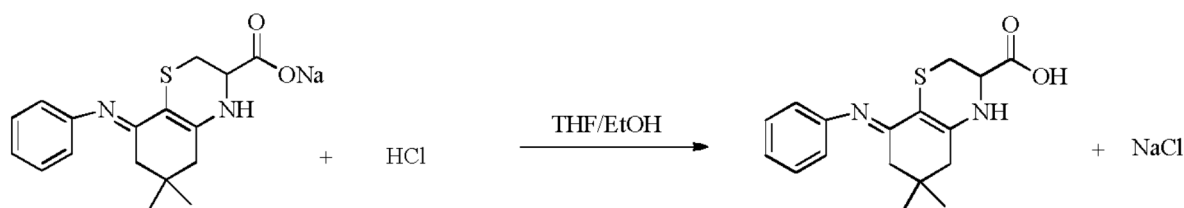
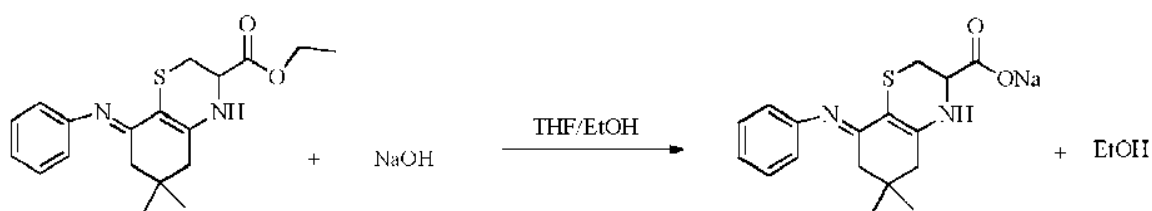
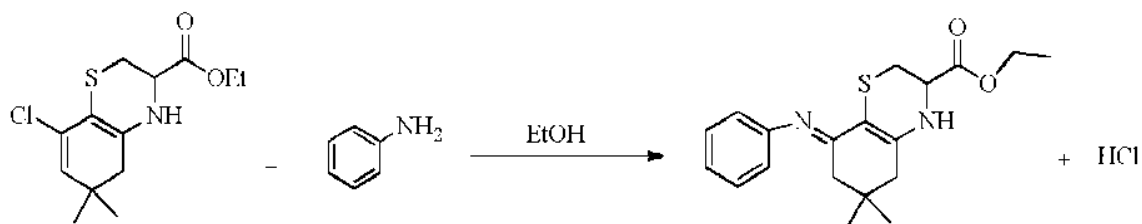


20 A una solución de 5-bromo-2-nitrofenol en dietilamina se añadió dióxido de cobre y N-metilpiridina (1 equivalente), y la mezcla se calentó a 110° C durante 20 horas; la elaboración y purificación por cromatografía en columna dio 5-(dietilamino)-2-nitrofenol con 30% de rendimiento. Después se realizó la reducción del 5-(dietilamino)-2-nitrofenol usando hidrógeno sobre Pd/C en etanol para dar en rendimiento cuantitativo 2-amino-5-(dietilamino)fenol.

25 Ejemplo 22 de la invención

Esquema de síntesis para el compuesto de fórmula IE₂:

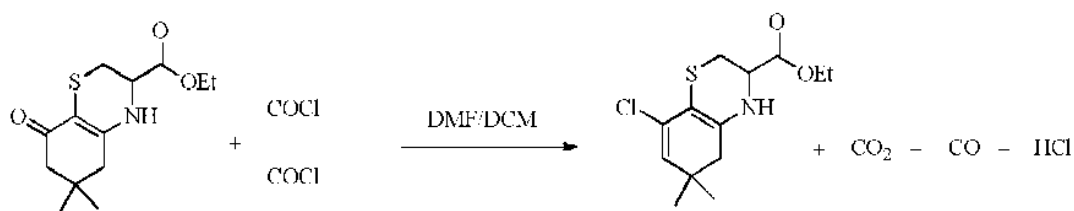


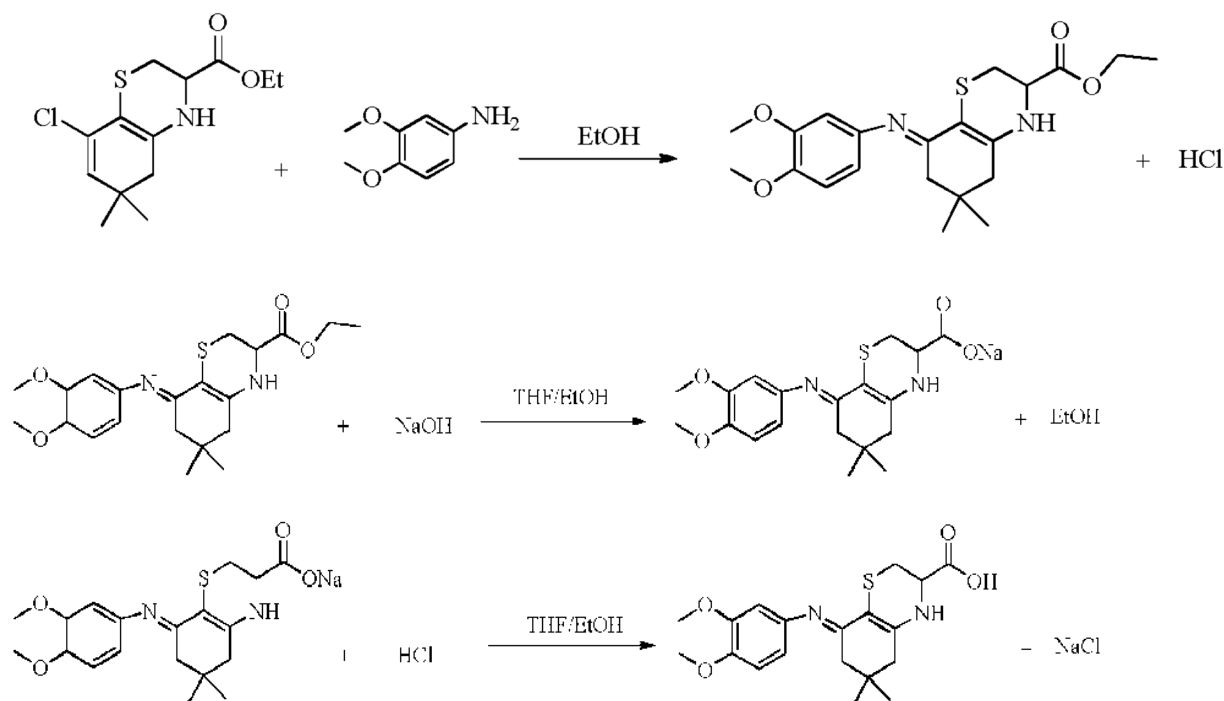


5

Se enfrió una mezcla de (*R*)-6,6-dimetil-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo y 3 gotas de DMF en diclorometano (11 ml, 20 volúmenes) a $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$. Se añadió cloruro de oxalilo (0,51 g, 2,0 equivalentes) mediante goteo a la mezcla a de $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$. La mezcla se mantuvo a $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora con agitación. La solución se concentró a presión reducida para dar (*R*)-8-cloro-6,6-dimetil-3,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo. El residuo se diluyó con etanol (11 ml, 20 vol.), y se añadió anilina (0,37 g, 2,0 equivalentes) a la solución de 8-cloro-6,6-dimetil-3,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo. La mezcla resultante se mantuvo a $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ durante 20 horas con agitación. La solución se concentró a $40\sim 50^{\circ}\text{C}$ bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: DCM/MeOH = 100/1~20/1) para dar (*E*)-6,6-dimetil-8-(fenilimino)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo. Se añadió a una mezcla del compuesto resultante (0,4 g, 1,0 equivalente) en THF (4 ml) y etanol (4 ml, 3 vol), 3,6 ml de NaOH acuoso 1N con agitación. La mezcla se mantuvo a $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ durante 1~2 horas. La mezcla se neutralizó con HCl acuoso 1N a pH = ~7, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: DCM/MeOH = 50/1~5/1) para dar el ácido (*E*)-6,6-dimetil-8-(fenilimino)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxílico.

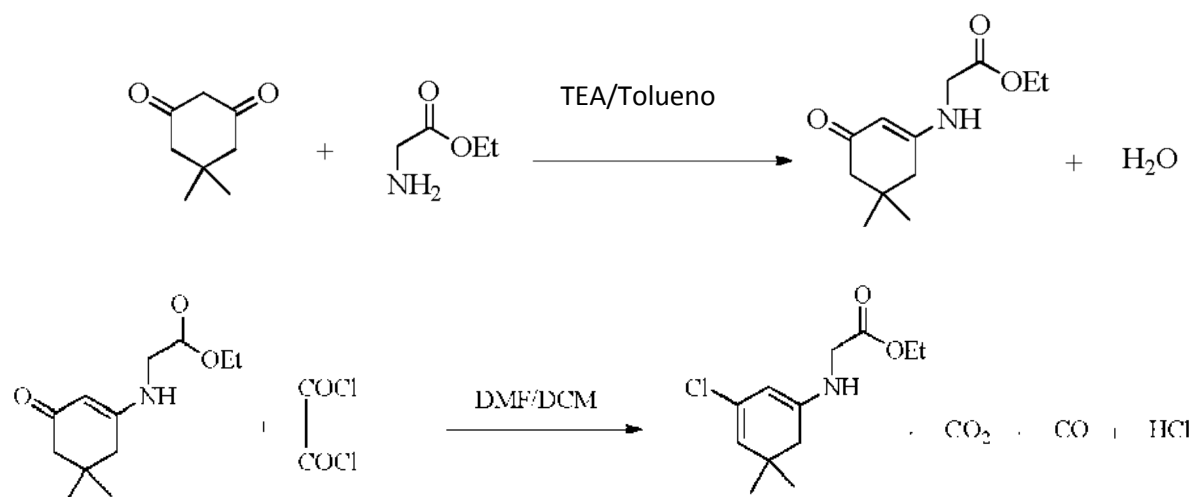
20 Ejemplo 23

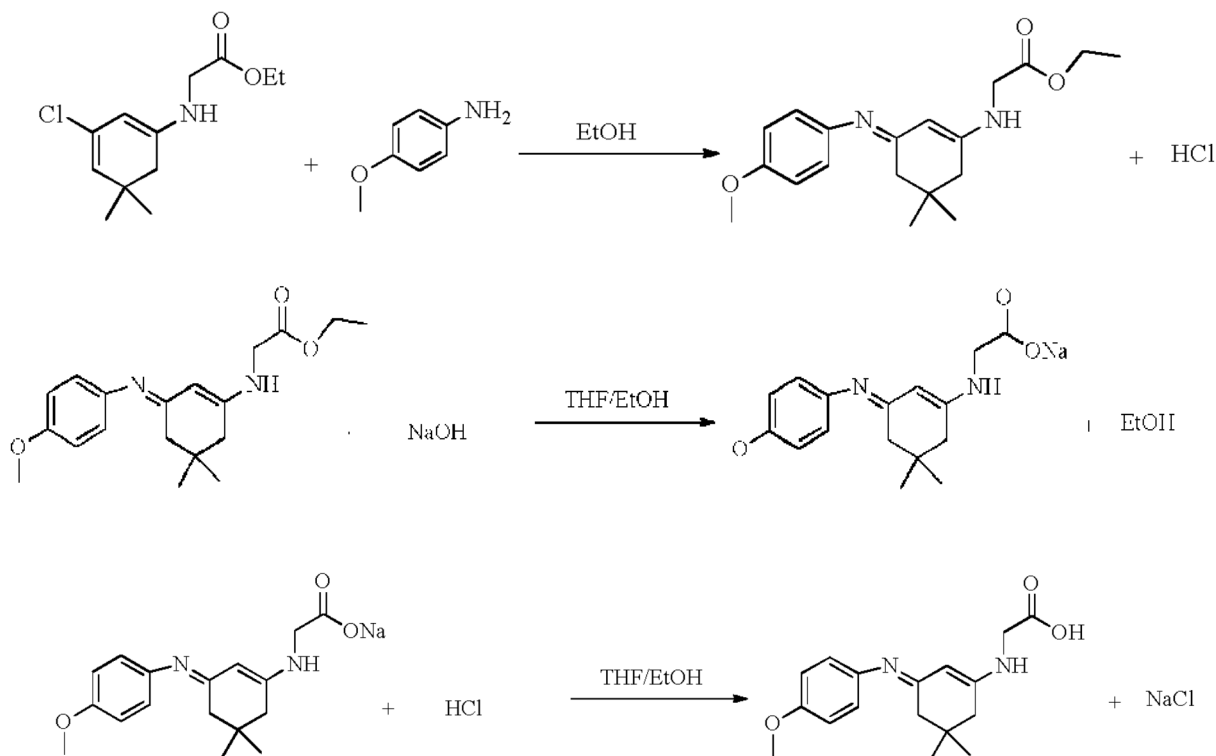
Esquema de síntesis para el compuesto de fórmula IF₁:



- 5 Se enfrió una mezcla de (*R*)-6,6-dimetil-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 1,0 equivalente) y 3 gotas de DMF en diclorometano (15 ml, 10 vol.) a -10~0° C. Se añadió mediante goteo a la mezcla cloruro de oxalilo (1,4 g, 2,0 equivalentes) a -10~0° C, y la mezcla se mantuvo a -10~0° C durante 1 hora con agitación. La solución se concentró a no más de 40° C bajo presión reducida para dar (*R*)-8-cloro-6,6-dimetil-3,4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo. El residuo se diluyó con etanol (15 ml, 10 vol.), y se añadió EK-B7 (1,7 g, 2,0 equivalentes) a la solución de (*R*)-8-cloro-6,6-dimetil-3,4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo, la mezcla resultante se mantuvo a 20~30° C durante 20 horas con agitación. La solución se concentró a 40~50° C bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: DCM/MeOH = 100/1~20/1) para dar (*E*)-8-((3,4-dimetoxifenil)imino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo. Se añadió a una mezcla de (*E*)-8-((3,4-dimetoxifenil)imino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 1,0 equivalente) en THF (5 ml) y etanol (5 ml, 5 vol.) NaOH acuoso 1N, y la mezcla se mantuvo a 20~30° C durante 1~2 horas. La mezcla se neutralizó con HCl acuoso 1N a pH = ~7 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: DCM/MeOH = 50/1~5/1) para dar el compuesto IF₁.

Ejemplo 24

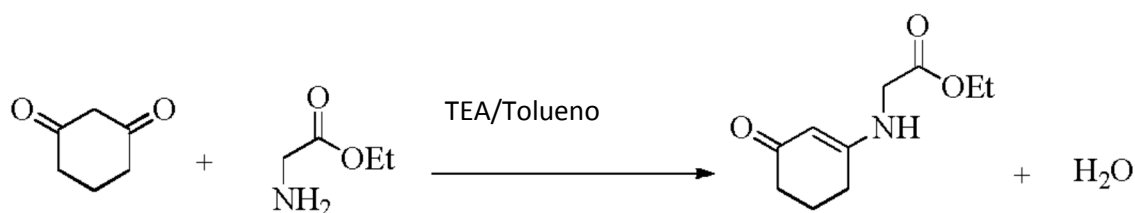
Esquema de síntesis para el compuesto de fórmula ID₂:

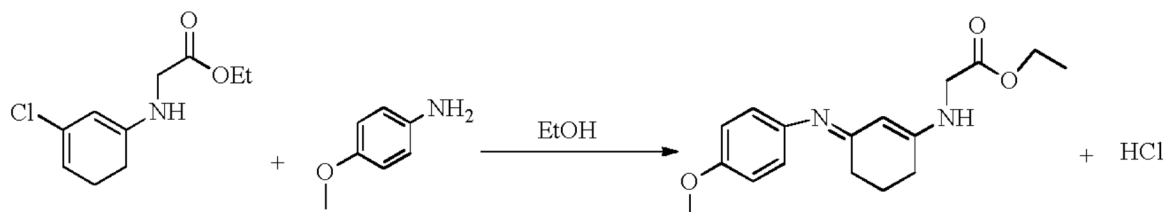
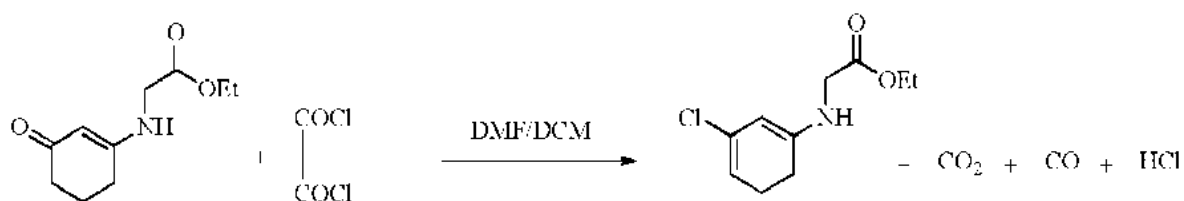


5 Se añadió TEA (4,0 g, 2,8 equivalentes) a una mezcla de dimedona (2,0 g, 1,0 equivalente), glicina (1,9 g, 1,3 equivalentes) y 60 ml de tolueno (30 vol.) con agitación. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante la noche. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml x 2), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y luego se concentró a presión reducida para dar (R)-6,6-dimetil-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo. El rendimiento aislado fue de 90,6%, la pureza fue de 77,8%. Se enfrió una mezcla de (R)-6,6-dimetil-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo (2,5 g, 1,0 equivalente) y 3 gotas de DMF en diclorometano (50 ml, 20 vol.) a $-10\sim 0^\circ\text{C}$. Se añadió mediante goteo cloruro de oxalilo (2,82 g, 2,0 equivalentes) a la mezcla a $-10\sim 0^\circ\text{C}$, y la mezcla se mantuvo a $-10\sim 0^\circ\text{C}$ durante 1 hora con agitación. La solución se concentró a presión reducida para dar 2-((3-cloro-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dien-1-il)amino)acetato de etilo. El residuo se diluyó con etanol (50 ml, 20 volúmenes), y se añadió anilina (2,73 g, 2,0 equivalentes) a la solución de 2-((3-cloro-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dien-1-il)amino)acetato de etilo, la solución resultante se mantuvo a $20\sim 30^\circ\text{C}$ durante 20 horas sin dejar de agitar. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: DCM/MeOH = 100/1~20/1) para dar (E)-2-((3-((4-metoxifenil)imino)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)amino)acetato de etilo. Se añadió a una mezcla de (E)-2-((3-((4-metoxifenil)imino)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)amino)acetato de etilo (1,2 g, 1,0 equivalentes) en THF (12 ml) y etanol (12 ml), 18 ml de NaOH acuoso 1N con agitación, la mezcla se mantuvo a $20\sim 30^\circ\text{C}$ durante 1~2 horas. La mezcla se neutralizó con HCl acuoso 1N a $\text{pH} \approx 7$ y se concentró a $40\sim 50^\circ\text{C}$ a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: DCM/MeOH = 50/1~5/1) para dar el compuesto ID₂.

Ejemplo 25

Esquema de síntesis para el compuesto de fórmula ID₃:

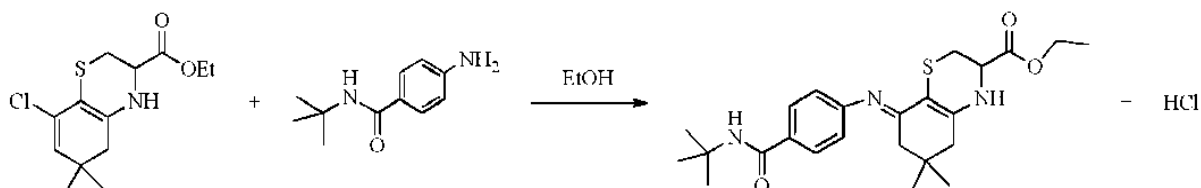
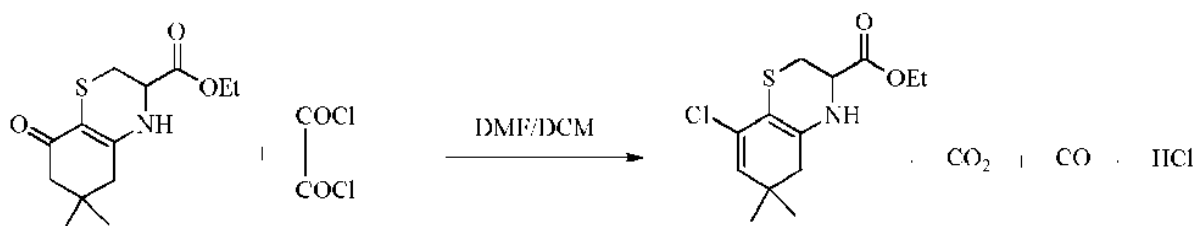




- 5 Se añadió a una mezcla de 1,3-ciclohexanodiona (2,0 g, 1,0 equivalente), éster etílico de glicina (2,4 g, 1,3 equivalentes) y 60 ml de tolueno (30 volúmenes), acetato de etilo (5,0 g, 2,8 equivalentes) con agitación, y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se apagó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y luego se concentró a presión reducida para dar 2-((3-oxociclohex-1-en-1-il)amino)acetato de etilo. El producto crudo se pudo utilizar directamente en el siguiente paso. Se enfrió una mezcla de 2-((3-oxociclohex-1-en-1-il)amino)acetato de etilo (2,3 g, 1,0 equivalente) y 3 gotas de DMF y diclorometano (46 ml, 20 vol.) a $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$. Se añadió cloruro de oxalilo (3,0 g, 2,0 equivalentes) mediante goteo a la mezcla a $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$, y la mezcla se mantuvo a $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora con agitación. La solución se concentró a presión reducida para dar 2-((3-clorociclohexa-1,3-dien-1-il)amino)acetato de etilo. El residuo anterior se diluyó con etanol (46 ml, 20 vol.), se añadió 4-metoxianilina (2,9 g, 2,0 equivalentes) a la solución de 2-((3-clorociclohexa-1,3-dien-1-il)amino)acetato de etilo, y la mezcla resultante se mantuvo a $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ durante 20 horas sin dejar de agitar. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: DCM/MeOH = 100/1~20/1) para dar 1,7 g de (E)-2-((3-((4-metoxifenil)imino)ciclohex-1-en-1-il)amino)acetato de etilo. Se añadió a una mezcla de (E)-2-((3-((4-metoxifenil)imino)ciclohex-1-en-1-il)amino)acetato de etilo (1,7 g, 1,0 equivalente) en THF (17 ml) y etanol (17 ml), 28 ml de NaOH acuoso 1N con agitación, la mezcla se mantuvo a $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ durante 1~2 horas. La mezcla se neutralizó con HCl acuoso 1N a $\text{pH} = \sim 7$, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: DCM/MeOH = 50/1~5/1) para dar el compuesto ID₃.

Ejemplo 26 de la invención

Esquema de síntesis para el compuesto de fórmula IE₁:



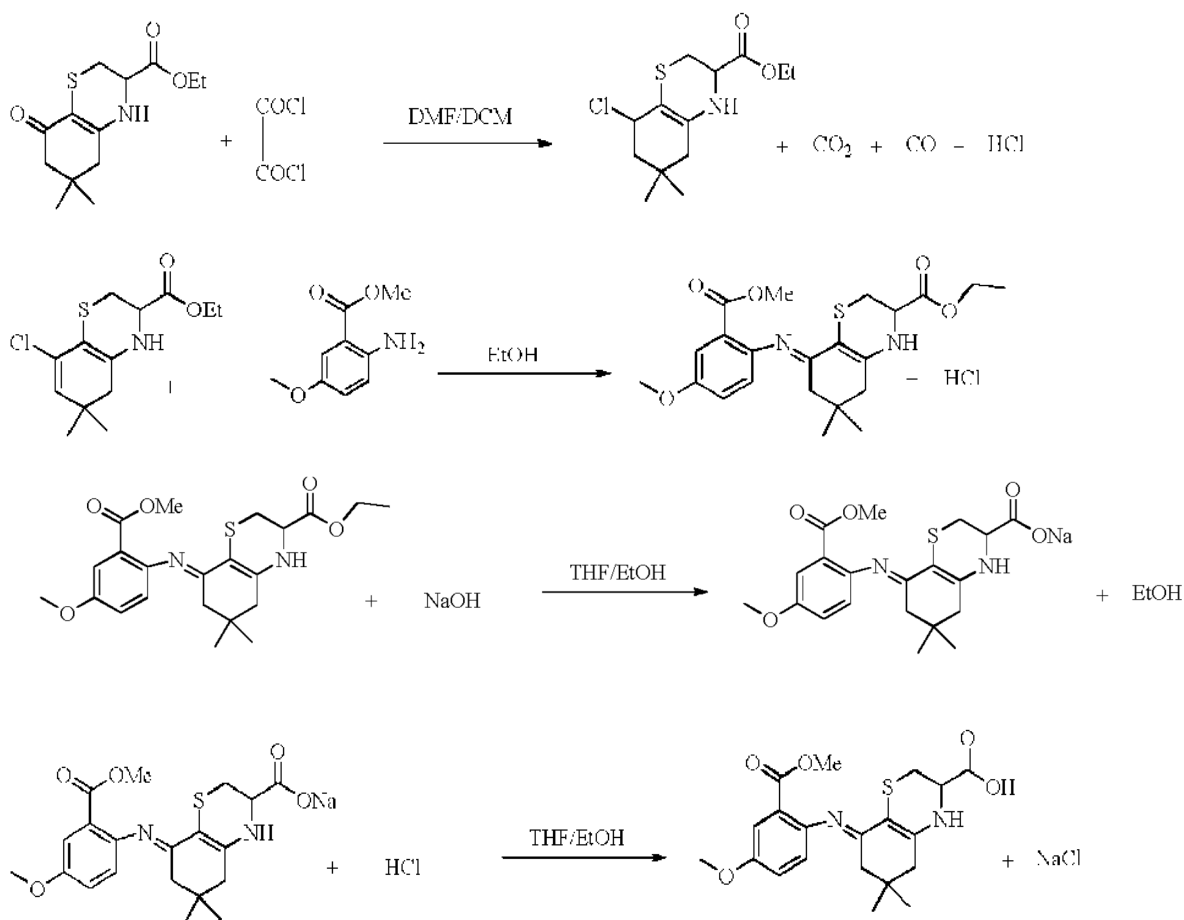
5



- Se enfrió a $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ una mezcla de 6,6-dimetil-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato (2,0 g, 1,0 equivalente), 3 gotas de DMF y diclorometano (20 ml, 10 vol.). Se añadió mediante goteo a la mezcla cloruro de oxalilo (1,9 g, 2,0 equivalentes) a $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$, y la mezcla resultante se mantuvo a $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora con agitación. La solución se concentró a presión reducida para dar (R)-8-cloro-6,6-dimetil-3,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo. El residuo se diluyó con etanol (20 ml, 10 vol.), y se añadió 4-amino-N-(terc-butil)benzamida (2,8 g, 2,0 equivalentes) a la solución de (R)-8-cloro-6,6-dimetil-3,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo. La mezcla se mantuvo a $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ bajo N_2 durante 20 horas con agitación. La solución se concentró a $40\sim 50^{\circ}\text{C}$ bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1\sim 20/1$) para dar (E)-8-((4-(terc-butilcarbamoil)fenil)imino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo. Se añadió a una solución agitada de (E)-8-((4-(terc-butilcarbamoil)fenil)imino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo (0,8 g, 1,0 equivalente) en THF (4 ml) y etanol (4 ml, 3 vol.), NaOH acuoso 1N a $20\sim 30^{\circ}\text{C}$, y la solución resultante se mantuvo a esta temperatura durante otras 1~2 horas. La mezcla se neutralizó con HCl acuoso 1N a $\text{pH} = \sim 7$, y la solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: $\text{DCM}/\text{MeOH} = 50/1\sim 5/1$) para dar el compuesto IE_1 .

Ejemplo 27 de la invención

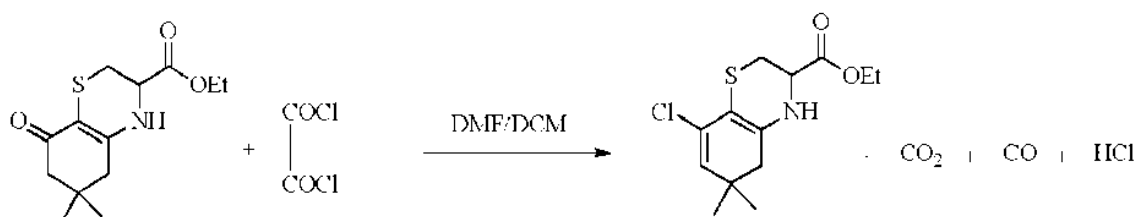
Esquema de síntesis para el compuesto de fórmula IA_2

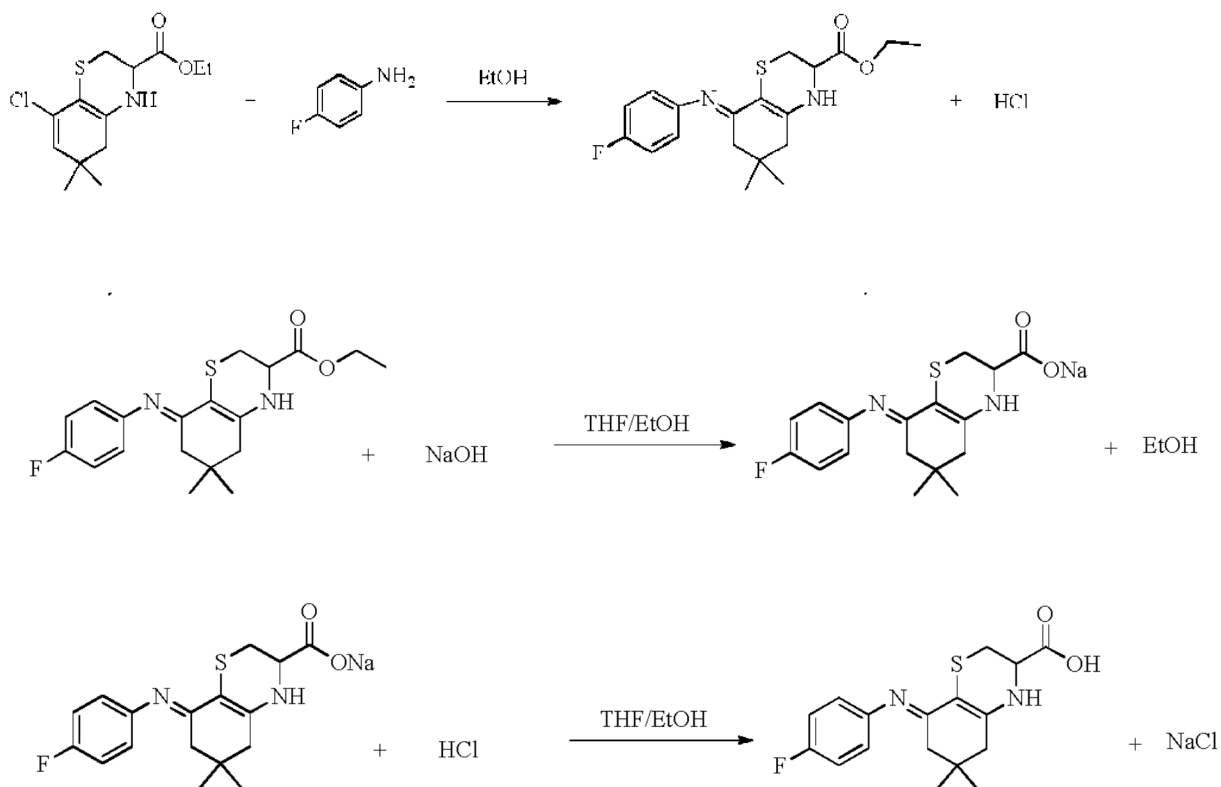


- 5 Se enfrió una mezcla de 6,6-dimetil-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato (0,54 g, 1,0 equivalente) y 3 gotas de DMF en diclorometano (10 ml) a -10~0° C. Se añadió gota a gota a la mezcla cloruro de oxalilo (0,51 g, 2,0 equivalentes) a -10~0° C, y la mezcla se mantuvo a -10~0° C durante 1 hora con agitación. La solución se concentró a presión reducida para dar (R)-8-cloro-6,6-dimetil-3,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo. El residuo se diluyó con etanol (11 ml, 20 vol), y se añadió 2-amino-5-metoxibenzoato de metilo (0,72 g, 2,0 equivalentes) a la solución de (R)-8-cloro-6,6-dimetil-3,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo, y la mezcla resultante se mantuvo a 20~30° C durante 20 horas con agitación. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: DCM/MeOH = 100/1~20/1) para dar (E)-2-((3-((2-etoxi-2-oxoetil)amino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ilideno)amino)-5-metoxibenzoato de metilo. Se añadió a una mezcla de (E)-2-((3-((2-etoxi-2-oxoetil)amino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ilideno)amino)-5-metoxibenzoato de metilo (0,45 g, 1,0 equivalente) en THF (4,5 ml) y etanol (4,5 ml), NaOH acuoso 1N con agitación, la mezcla se mantuvo a 20~30° C durante 1~2 horas. La mezcla se neutralizó con HCl acuoso 1N a pH = ~7 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: DCM/MeOH = 50/1~5/1) para dar el compuesto IA₂.

Ejemplo 28 de la invención

- 20 Esquema de síntesis para el compuesto de fórmula IE₄

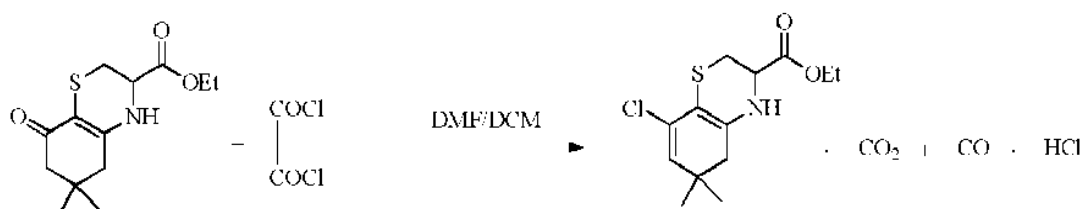


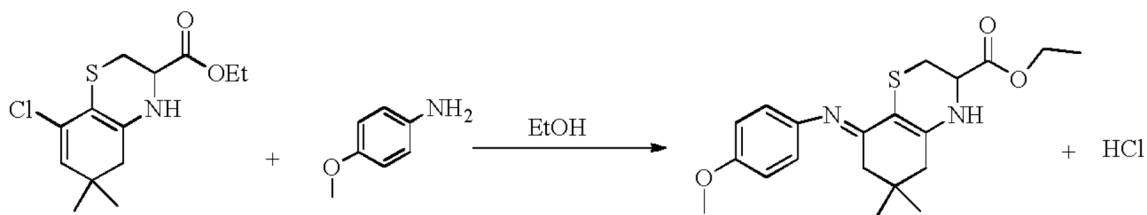


5 Se enfrió una mezcla de 6,6-dimetil-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato (1,5 g, 1,0 equivalente) y 3 gotas de DMF en diclorometano (15 ml, 10 vol.) a $-10\sim 0^\circ\text{C}$. Se añadió mediante goteo cloruro de oxalilo (1,4 g, 2,0 equivalentes) a la mezcla a $-10\sim 0^\circ\text{C}$, y la mezcla se mantuvo a $-10\sim 0^\circ\text{C}$ durante 1 hora con agitación. La solución se concentró a presión reducida para dar (R)-8-cloro-6,6-dimetil-3,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo. El residuo anterior se diluyó con etanol (15 ml, 10 vol.), y se añadió 4-fluoroanilina (1,2 g, 2,0 equivalentes) a la solución de (R)-8-cloro-6,6-dimetil-3,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo, y la solución resultante se mantuvo a $20\sim 30^\circ\text{C}$ durante 20 horas con agitación. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: DCM/MeOH = 100/1~20/1) para dar 1,6 g de (E)-2-((3-((4-fluorofenil)imino)ciclohex-1-en-1-il)amino)acetato de etilo. Se añadió a una mezcla de (E)-2-((3-((4-fluorofenil)imino)ciclohex-1-en-1-il)amino)acetato de etilo (1,6 g, 1,0 equivalente) en THF (8 ml) y etanol (8 ml, 5 vol.), NaOH acuoso 1N con agitación, y la mezcla se mantuvo a $20\sim 30^\circ\text{C}$ durante 1~2 horas. La mezcla se neutralizó con HCl acuoso 1N a $\text{pH} = \sim 7$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: DCM/MeOH = 50/1~5/1) para dar (E)-2-((3-((4-fluorofenil)imino)ciclohex-1-en-1-il)amino)acetate de etilo. El compuesto IE_4 se trató adicionalmente con un nuevo reflujo con 5 ml de MTBE para dar el compuesto, IE_4 .

20 Ejemplo 29 de la invención

Esquema de síntesis para el compuesto de fórmula IA_1

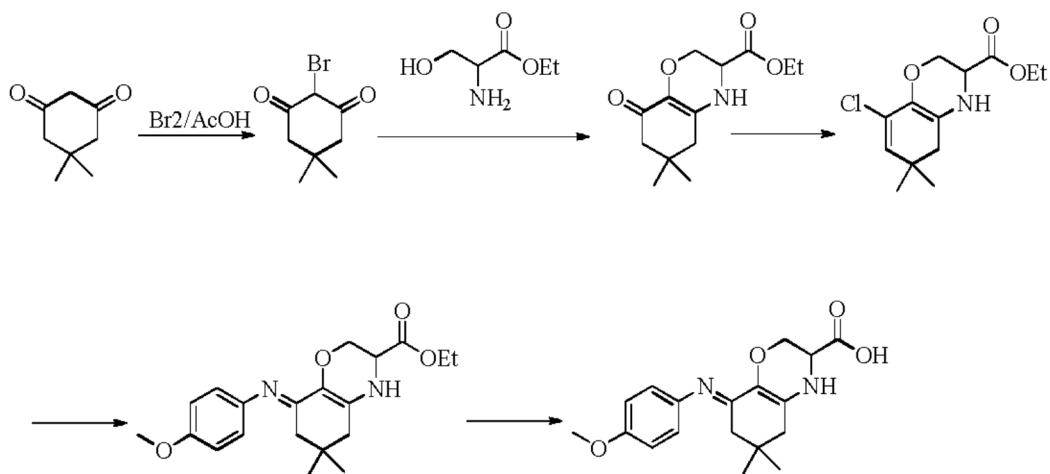




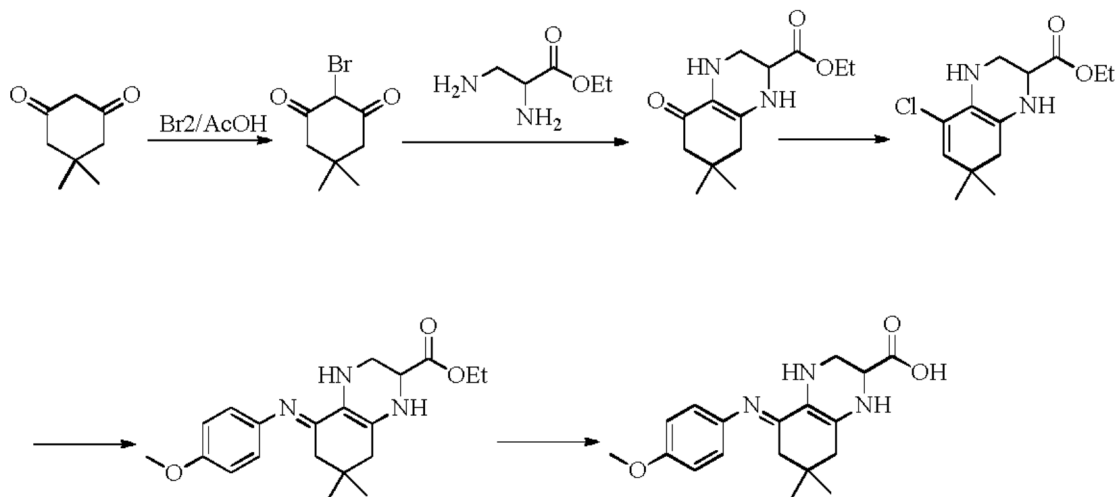
- 5 Se enfrió una mezcla de 6,6-dimetil-8-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato (260 g, 1,0 equivalente) y 3 gotas de DMF en diclorometano (135 ml, 10 vol.) a -10~0° C. Se añadió mediante goteo cloruro de oxalilo (12,69 g, 2,0 equivalentes) a la mezcla a -10~0° C, y la mezcla se mantuvo a -10~0° C durante otra hora con agitación. La solución se concentró a presión reducida para dar (R)-8-cloro-6,6-dimetil-3,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo. El residuo anterior se diluyó con etanol (67 ml, 5 vol.), y se añadió 4-metoxianilina (12,31 g, 2,0 equivalentes) a la solución de (R)-8-cloro-6,6-dimetil-3,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina-3-carboxilato de etilo, y la mezcla resultante se mantuvo a 20~30° C durante 20 horas con agitación. La solución se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: DCM/MeOH = 100/1~20/1) para dar (E)-2-((3-((4-metoxifenil)imino)ciclohex-1-en-1-il)amino)acetato de etilo. A una mezcla de (E)-2-((3-((4-metoxifenil)imino)ciclohex-1-en-1-il)amino)acetato de etilo (15,0 g, 1,0 equivalente) en THF (60 ml) y etanol (60 ml, 3 vol.) se añadió 120 ml de NaOH acuoso 1N con agitación, y la mezcla se mantuvo a 20~30° C durante 1~2 horas. La mezcla se neutralizó con HCl acuoso 1N a pH = ~7 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (fase móvil: DCM/MeOH = 50/1~5/1) para dar el compuesto IA₁. Se sometió a reflujo el sólido y carbón activo (0,86 g, 10% en peso) en 45 ml de metano bajo N₂ durante 2 horas. La suspensión se filtró por succión para quitar el carbón activo, y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se trató por resuspensión con 45 ml de MTBE durante ~2 horas. La suspensión se filtró por succión, la torta se recogió y se secó a 30° C bajo vacío durante al menos 4 horas para dar el compuesto IA₁.

Ejemplo 30 de la invención

Esquema de síntesis propuesto para el compuesto de fórmula IA₃:



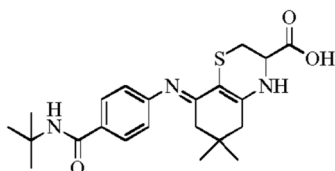
Esquema de síntesis propuesto para el compuesto de fórmula IA₄:



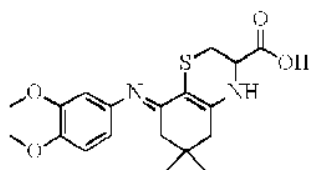
Ejemplo 31

- 5 Determinación del rendimiento de la protección UV *in vitro* de los compuestos divulgados en el presente documento.

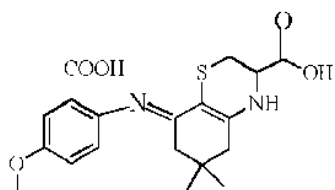
Los siguientes compuestos se evaluaron en un estudio *in vitro* en cuanto al Factor de Protección Solar (SPF) *in vitro*, el Factor de protección UVA (UVAPF) y el valor de longitud de onda crítica mediante el método de Colipa UVA *in vitro*.



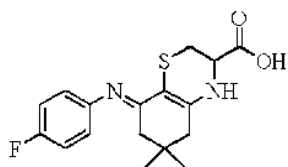
- 10 Compuesto IE₁: ácido (R,E)-8-(4-(terc-butilcarbamoyl)fenilimino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxílico (de la invención)



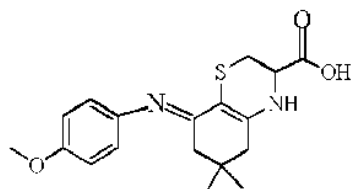
Compuesto IF₁: ácido (R,E)-8-(3,4-dimetoxifenilimino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxílico



5 Compuesto IA₂: ácido (R,E)-8-(2-carboxi-4-metoxifenilimino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxílico (de la invención)



Compuesto IE₄: ácido (R,E)-8-(4-fluorofenilimino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina-3-carboxílico (de la invención)



10 Compuesto IA₁: ácido (R,E)-8-(4-metoxifenilimino)-6,6-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazine-3-carboxílico (de la invención)

Para determinar el valor de SPF *in vitro*, el rendimiento de la protección de los compuestos frente a la radiación UV eritémicamente efectiva, limitada en gran medida a los rayos UVB (290-320 nm) y la región de onda corta de rayos UVA (320-400 nm), se calculó mediante la medida de la transmitancia *in vitro*. La UVAPF *in vitro*, la protección de UVA (320-400 nm) se calculó a partir de la transmitancia medida *in vitro* después de la irradiación. El valor crítico de la longitud de onda se definió como la longitud de onda a la que la integral de la curva de absorbancia espectral alcanzó el 90% de la integral sobre el espectro de UV de 290 a 400 nm. Se ha establecido que este valor debe ser igual o más de 370 nm con el fin de clasificar el producto como de espectro amplio. El estudio consistió en un ensayo comparativo de placas no tratadas frente a las placas tratadas con cada uno de los compuestos y se basó en la evaluación de la transmitancia UV a través de una fina película de una muestra de protección solar extendida sobre un sustrato rugoso, antes y después de la exposición a una dosis controlada de la radiación UV de una fuente de UV. Se usó un espectrofotómetro de Kontron 933 equipado con una fuente de UV, una esfera de integración y una luz monocromática capaz de suministrar un flujo de energía entre 290 y 400 nm. Los valores de transmitancia se midieron a intervalos de 1 nm. Se usó una balanza de laboratorio de precisión de 10⁻⁴ para el control del peso del producto depositado. La irradiación fue proporcionada por Sunset Atlas CPS+ con un filtro estándar. La regulación de la temperatura del equipo se realizó en el intervalo de 25-35° C. Se entregó una dosis de irradiación previa de 4 veces 200 J/m²-eff (800 J/m²-eff). El sustrato fue el material al que se aplicó el producto de protección solar. Se usaron placas de polimetimetacrilato (PMMA) que fueron hechas rugosas de un lado para una topografía tridimensional de la superficie de 5 micrómetros. Cada compuesto se pesó y se aplicó uniformemente a la placa de PMMA con una aplicación de 2 fases para lograr una relación de peso/superficie de 0,75 mg/cm². La difusión se realizó con un ligero movimiento durante aproximadamente 30 segundos seguido de una difusión de mayor presión durante aproximadamente 30 segundos. La muestra resultante se dejó equilibrar durante 15 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente para asegurar un autonivelado de la fórmula. Para tener en cuenta la falta de fotoestabilidad, fue necesaria una irradiación previa. La dosis de irradiación previa fue de 4 dosis mínimas eritémicas (MEDs), equivalente a 800 J/m²-eff. Se obtuvieron cinco

mediciones de irradiancia espectral transmitida para cada longitud de onda a través de la placa PMMA cubierta con el producto de protección solar después de la irradiación del producto de protección solar [P1 (), P2 (), P3 (), P4 () y P5 ()]. Para cada compuesto, se determinaron valores del promedio de la absorbancia a partir de al menos tres placas de PMMA individuales. Para validar la exactitud de los resultados, se probó simultáneamente un producto con un SPF establecido de 18-20, lote 11T0313 con los compuestos. Se calculó el SPF *in vitro* para cada placa con la siguiente ecuación (Colipa 2011):

5

$$\text{SPF}_{in vitro} = \frac{\int_{\lambda = 290 nm}^{\lambda = 400 nm} E(\lambda) * I(\lambda) * d\lambda}{\int_{\lambda = 290 nm}^{\lambda = 400 nm} E(\lambda) * I_0(\lambda) * 10^{-A_0(\lambda)} * d\lambda}$$

donde:

E () = espectro de acción de eritema (CEI-1987)

10 I () = Irradiancia espectral de la fuente de UV

A₀() = mediciones promedio de absorbancia monocromática por placa de la capa del compuesto de prueba antes de la exposición al UV, a cada longitud de onda

d = paso de longitud de onda (1 nm)

Cálculo de la UVAPF de cada placa después de la irradiación UV (Colipa 2011)

15

$$\text{UVAPF} = \frac{\int_{\lambda = 320 nm}^{\lambda = 400 nm} P(\lambda) * I(\lambda) * d\lambda}{\int_{\lambda = 320 nm}^{\lambda = 400 nm} P(\lambda) * I(\lambda) * 10^{-A(\lambda)*C} * d\lambda}$$

donde:

P () = espectro de acción de PPD

I () = Irradiancia espectral de la fuente de UV

20 A () = promedio de mediciones de absorbancia monocromática por placa de la capa de compuesto de prueba después de la exposición al ultravioleta, a cada longitud de onda

C = coeficiente de ajuste

d = paso de longitud de onda (1 nm)

Cálculo de la longitud de onda crítica (FDA 2011)

$$\int_{290}^{\lambda_c} \lg[1 / T(\lambda)] d\lambda = 0.9 \cdot \int_{290}^{400} \lg[1 / T(\lambda)] d\lambda$$

25 donde:

A () = promedio de mediciones de absorbancia monocromática por placa de la capa de compuesto de prueba después de la exposición al ultravioleta, a cada longitud de onda

d = paso de longitud de onda (1 nm)

Se utilizó una hoja de cálculo de excel proporcionada por el método Colipa para la determinación in vitro de la protección UVA. Este software proporciona los siguientes resultados:

- Validez estadística de las mediciones llevadas a cabo (longitud de onda por longitud de onda);
 - Curvas de prueba superpuestas expresadas en densidad óptica y en transmisión;
- 5 • Cada cálculo se expresó como una evaluación estadística de por lo menos 4 mediciones y se proporcionó el valor promedio y la dispersión de resultados.

10 Los datos brutos obtenidos de este estudio se presentan en las figuras 2-6. La FIG. 2 presenta los datos obtenidos con el compuestos IF₁. La FIG. 3 presenta los datos obtenidos con el compuesto IA₁ (de la invención). La FIG. 4 presenta los datos obtenidos con el compuesto IA₂. La FIG. 5 presenta los datos obtenidos con el compuestos IE₄ (de la invención). La FIG. 6 presenta los datos obtenidos con el compuesto IE₁ (de la invención). En la tabla 2 a continuación se presenta un resumen de los resultados para cada uno de los compuestos:

Tabla 2: Resumen de los resultados in vitro para el SPF, UVAPF y longitud de onda crítica para los compuestos probados

| Compuestos de prueba | SPF <i>in vitro</i> | UVAPF | Valor λc de longitud de onda crítica |
|---------------------------|---------------------|-------|--------------------------------------|
| IF ₁ | 2,1 | 4,1 | 390 |
| IA ₁ | 2,4 | 8,7 | 390 |
| IA ₂ | 5,1 | 8,1 | 392 |
| IE ₄ | 4,5 | 8,6 | 390 |
| IE ₁ | 3,4 | 13,5 | 391 |
| Control de PMMA SPF 18-20 | 21,1 | 4,7 | 359 |

15 Las mediciones de UVAPF *in vitro* demostraron buena protección frente a los rayos UVA para los compuestos IE₁, IA₂, IE₄ e IA₁. El valor de la longitud de onda crítica λc de cada uno de ellos proporciona una protección de amplio espectro a los rayos UVA y UVB recomendada por la FDA. En la FIG. 7 se muestra la absorbancia de los compuestos probados en las longitudes de onda indicadas.

Ejemplo 32

20 Determinación de las propiedades de absorción de UV para algunos de los compuestos

Se evaluaron los compuestos IE₁, IF₁, IA₂, IE₄, IA₁, IE₂, ID₂ e ID₃ en cuanto a sus propiedades de absorción de UV. Los compuestos IE₁, IA₂, IE₄, IA₁ e IE₂ forman parte de la invención presente. Las muestras se prepararon como sigue: 20 mg de cada uno de los compuestos se disolvieron en 1 ml de metanol para generar soluciones de 20 g/l. Luego se aplicaron las soluciones sobre dos portaobjetos de vidrio. Para cada compuesto, una de los portaobjetos fue envejecido durante 20 horas bajo UV (instrumento de xenón). Las muestras fueron luego analizadas con un espectrofotómetro de rayos UVA-UVB en modo de transmisión T (%) y comparadas con los portaobjetos no envejecidos. La absorción (A) se calculó mediante la siguiente fórmula: $\lambda_{muestra} = (T_{portaobjetos} - T_{portaobjetos+muestra}) / T_{portaobjetos} \times 100$. La Tabla 3 a continuación muestra los datos de absorción de los rayos UVA y UVB obtenidos para los compuestos probados.

30

ES 2 676 836 T3

| Compuestos probados | | Placa solo UVA % | Placa solo UVB % | Placa + compuesto probado UVA % | Placa + compuesto probado UVB % | Compuesto probado UVA % | Compuesto probado UVB % |
|---------------------|----------------------------|------------------|------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Placa | | 89,26 | 45,27 | | | | |
| IE ₁ | sin envejecimiento | | | 1,00 | 0,73 | 98,9 | 98,4 |
| | envejecimiento de 20 horas | | | 1,63 | 1,02 | 98,2 | 97,7 |
| IF ₁ | sin envejecimiento | | | 0,24 | 0,31 | 99,7 | 99,3 |
| | envejecimiento de 20 horas | | | 0,37 | 0,39 | 99,6 | 99,1 |
| IA ₂ | sin envejecimiento | | | 4,56 | 4,04 | 94,9 | 91,1 |
| | envejecimiento de 20 horas | | | 12,80 | 4,98 | 85,7 | 89,0 |
| IE ₄ | sin envejecimiento | | | 0,49 | 0,46 | 99,5 | 99,0 |
| | envejecimiento de 20 horas | | | 1,46 | 0,81 | 98,4 | 98,2 |
| IA ₁ | sin envejecimiento | | | 0,99 | 1,88 | 98,9 | 95,8 |
| | envejecimiento de 20 horas | | | 4,33 | 0,64 | 95,1 | 98,6 |
| IE ₂ | sin envejecimiento | | | 3,51 | 2,12 | 96,1 | 95,3 |
| | envejecimiento de 20 horas | | | 4,43 | 1,97 | 95,0 | 95,6 |
| ID ₂ | sin envejecimiento | | | 0,44 | 0,34 | 99,5 | 99,2 |
| | envejecimiento de 20 horas | | | 1,00 | 0,46 | 98,9 | 99,0 |
| ID ₃ | sin envejecimiento | | | 0,47 | 0,33 | 99,5 | 99,3 |
| | envejecimiento de 20 horas | | | 1,28 | 0,62 | 98,6 | 98,6 |

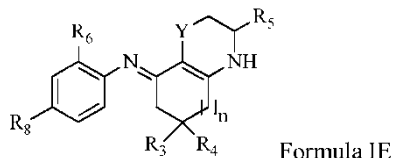
REFERENCIAS

1. Cardozo et al. 2007. Metabolites from algae with economical impact. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, Volumen 146, Revistas 1-2: 60-78.
2. Bandaranayake WM. 1998. Mycosporines: are they nature's sunscreens? *Natural Product Reports*. 15(2):159-72.
- 5 3. Garcia-Pichel *et al.*, 1992. Evidence for an ultraviolet sunscreen role of the extracellular pigment scytonemin in the terrestrial cyanobacterium *Chlorogloeopsis* sp. *Photochem Photobiol*. 56(1):17-23.
4. Garcia-Pichel et al., 1993. Evidence Regarding the UV Sunscreen Role of a Mycosporine-Like Compound in the Cyanobacterium *Gloeocapsa* sp. *Applied Environ. Microbiol*. 59(1):170-176.
- 10 5. Ehling-Schilz et al., 1997. UV-B-induced synthesis of photoprotective pigments and extracellular polysaccharides in the terrestrial cyanobacterium *Nostoc commune*. *J. Bacteriol*. 179(6):1940-5.
6. Carreto et al., 2011. Review: Mycosporine-Like Amino Acids: Relevant Secondary Metabolites. *Chemical and Ecological Aspects. Mar. Drugs*. 9(3), 387-446.
7. Yoshiki et al., 2009. Production of new antioxidant compound from mycosporine-like amino acid, porphyra-334 by heat treatment. *Food Chem*. 113,1127-1132.

15

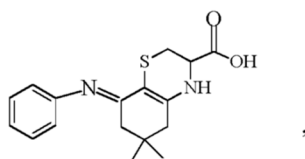
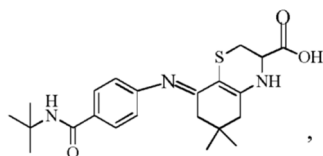
REIVINDICACIONES

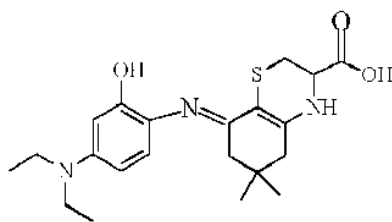
1. Un compuesto que tiene la Fórmula IE:



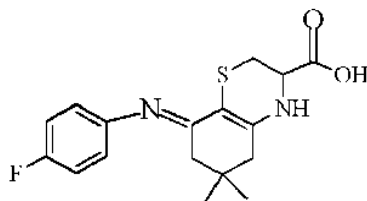
en donde,

- 5 R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo; alquenido; alquinilo; arilo; heterociclo; cicloalquilo; alcoxi; alcanoilo; un grupo sulfo; un grupo fosfona; un grupo éster; un grupo de ácido carboxílico; hidroxilo; o un grupo fenilo;
- R₅ es alquilo; alquenido; alquinilo; arilo; heterociclo; cicloalquilo; alcoxi; alcanoilo; un grupo sulfo; un grupo fosfona; un grupo éster; un grupo de ácido carboxílico; hidroxilo; o un grupo fenilo;
- 10 R₆ es hidrógeno; alquilo; alquenido; alquinilo; arilo; heterociclo; cicloalquilo; alcoxi; alcanoilo; hidroxilo; un grupo sulfo; un grupo halo; un grupo fosfona; un grupo éster; un grupo de ácido carboxílico; un grupo fenilo; un grupo amino; una cadena alquílica de ácido graso o poliéter;
- n es 1;
- R₈ es hidrógeno; alquilo; alquenido; alquinilo; arilo; heterociclo; cicloalquilo; alcoxi; alcanoilo; hidroxilo; un grupo sulfo; un grupo halo; un grupo fosfona; un grupo éster; un grupo de ácido carboxílico; un grupo fenilo; un grupo amino; una
- 15 cadena alquílica de ácido graso o poliéter; y
- Y es oxígeno; azufre; -CH₂-; un grupo amino; o alcanos espirocíclicos; o una sal aceptable de los mismos.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es S.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R₃ y R₄ son cada uno un alquilo;
- 20 en donde, opcionalmente, R₃ y R₄ son cada uno -CH₃.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₆ es un grupo carboxilo, opcionalmente -COOH.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R₈ es hidrógeno o hidroxilo.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R₈ es un alcanoilo; hidrógeno, halógeno; o un grupo amino.
- 25 7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de

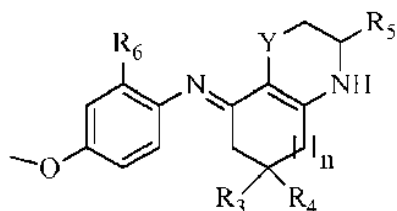




o



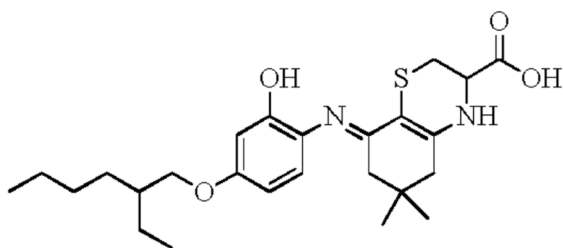
8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula IA:



5

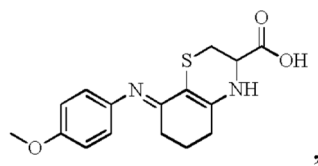
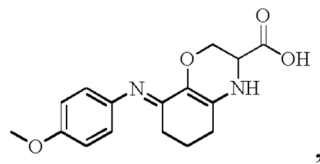
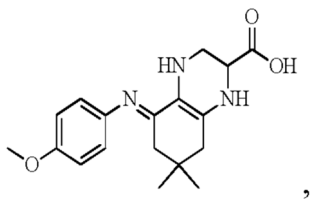
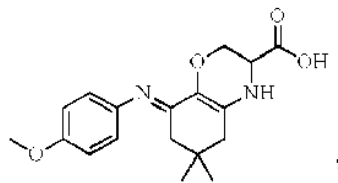
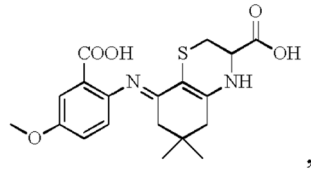
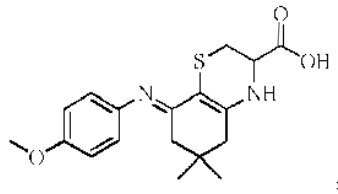
Fórmula IA;

o

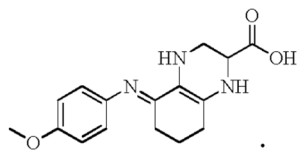


en donde n es 1.

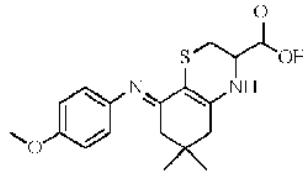
- 10 9. El compuesto de la reivindicación 8, que tiene la Fórmula IA en donde R_3 es $-CH_3$ o hidrógeno; y/o R_4 es $-CH_3$ o hidrógeno.
10. El compuesto de la reivindicación 8 o 9, que tiene la Fórmula IA en donde R_5 es $-COOH$.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que tiene la Fórmula IA en donde Y se selecciona del grupo que consiste de O, S y NH.
- 15 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, que tiene la Fórmula IA en donde R_6 es hidrógeno o $-COOH$.
13. El compuesto de la reivindicación 8, que tiene la Fórmula IA en donde el compuesto se selecciona de



o

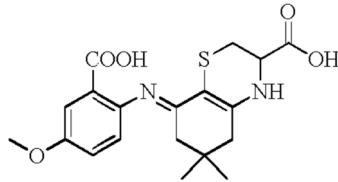
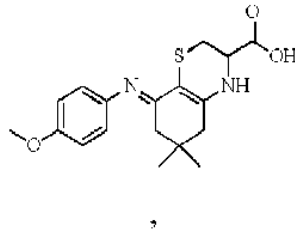


14. Un compuesto que tiene la Fórmula:

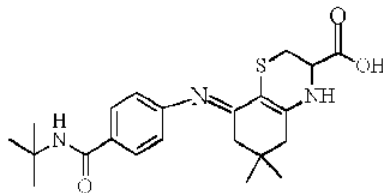


para uso en la protección de textiles frente a las radiaciones UV.

15. Un compuesto que tiene la fórmula:



o



para uso en la preparación de composiciones para la protección frente a las radiaciones UV.

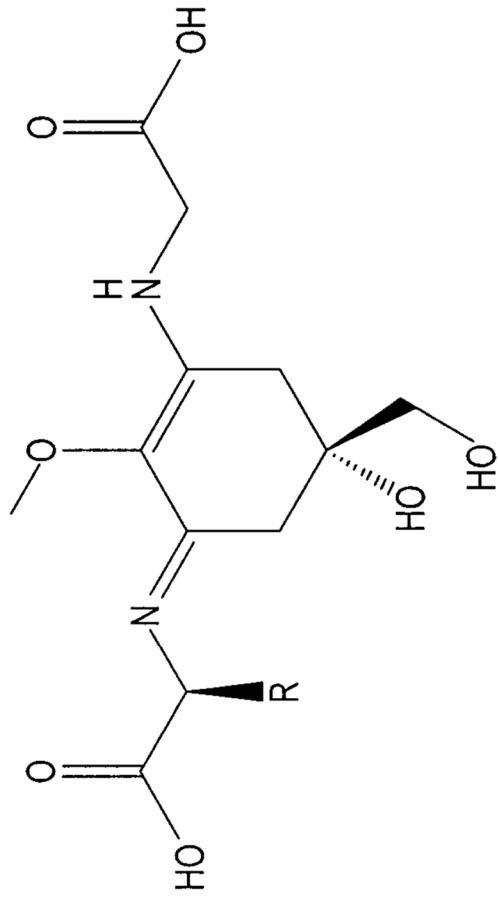


FIG. 1

| | |
|---------------|----------------|
| <i>FIG. 2</i> | <i>FIG. 2A</i> |
| | <i>FIG. 2B</i> |
| | <i>FIG. 2C</i> |

Tramitancia de UV a cada longitud de onda (nm) para el compuesto IF₁

| WL (nm) | Scan 1 | Scan 2 | Scan 3 | Scan 4 | Scan 5 | Scan 6 | Blanco |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 290 | 2.084 | 2.209 | 2.084 | 2.209 | 2.084 | 2.209 | 0.332 |
| 291 | 2.081 | 2.178 | 2.081 | 2.178 | 2.081 | 2.178 | 0.328 |
| 292 | 2.025 | 2.123 | 2.025 | 2.123 | 2.025 | 2.123 | 0.317 |
| 293 | 1.997 | 2.103 | 1.997 | 2.103 | 1.997 | 2.103 | 0.312 |
| 294 | 1.972 | 2.064 | 1.972 | 2.064 | 1.972 | 2.064 | 0.305 |
| 295 | 1.963 | 2.058 | 1.963 | 2.058 | 1.963 | 2.058 | 0.303 |
| 296 | 1.943 | 2.055 | 1.943 | 2.055 | 1.943 | 2.055 | 0.301 |
| 297 | 1.933 | 2.046 | 1.933 | 2.046 | 1.933 | 2.046 | 0.299 |
| 298 | 1.917 | 2.035 | 1.917 | 2.035 | 1.917 | 2.035 | 0.296 |
| 299 | 1.898 | 2.016 | 1.898 | 2.016 | 1.898 | 2.016 | 0.291 |
| 300 | 1.903 | 2.016 | 1.903 | 2.016 | 1.903 | 2.016 | 0.292 |
| 301 | 1.921 | 2.023 | 1.921 | 2.023 | 1.921 | 2.023 | 0.295 |
| 302 | 1.921 | 2.020 | 1.921 | 2.020 | 1.921 | 2.020 | 0.294 |
| 303 | 1.914 | 2.018 | 1.914 | 2.018 | 1.914 | 2.018 | 0.293 |
| 304 | 1.915 | 1.995 | 1.915 | 1.995 | 1.915 | 1.995 | 0.291 |
| 305 | 1.917 | 2.000 | 1.917 | 2.000 | 1.917 | 2.000 | 0.292 |
| 306 | 1.907 | 2.029 | 1.907 | 2.029 | 1.907 | 2.029 | 0.294 |
| 307 | 1.913 | 2.036 | 1.913 | 2.036 | 1.913 | 2.036 | 0.295 |
| 308 | 1.923 | 2.038 | 1.923 | 2.038 | 1.923 | 2.038 | 0.297 |
| 309 | 1.951 | 2.064 | 1.951 | 2.064 | 1.951 | 2.064 | 0.303 |
| 310 | 1.965 | 2.081 | 1.965 | 2.081 | 1.965 | 2.081 | 0.306 |
| 311 | 1.960 | 2.082 | 1.960 | 2.082 | 1.960 | 2.082 | 0.305 |
| 312 | 1.969 | 2.099 | 1.969 | 2.099 | 1.969 | 2.099 | 0.308 |
| 313 | 1.996 | 2.120 | 1.996 | 2.120 | 1.996 | 2.120 | 0.313 |
| 314 | 2.001 | 2.103 | 2.001 | 2.103 | 2.001 | 2.103 | 0.312 |
| 315 | 1.994 | 2.135 | 1.994 | 2.135 | 1.994 | 2.135 | 0.315 |
| 316 | 2.004 | 2.120 | 2.004 | 2.120 | 2.004 | 2.120 | 0.314 |
| 317 | 2.014 | 2.134 | 2.014 | 2.134 | 2.014 | 2.134 | 0.317 |
| 318 | 2.028 | 2.150 | 2.028 | 2.150 | 2.028 | 2.150 | 0.320 |
| 319 | 2.034 | 2.162 | 2.034 | 2.162 | 2.034 | 2.162 | 0.322 |
| 320 | 2.041 | 2.181 | 2.041 | 2.181 | 2.041 | 2.181 | 0.324 |
| 321 | 2.063 | 2.201 | 2.063 | 2.201 | 2.063 | 2.201 | 0.329 |
| 322 | 2.086 | 2.212 | 2.086 | 2.212 | 2.086 | 2.212 | 0.332 |
| 323 | 2.108 | 2.226 | 2.108 | 2.226 | 2.108 | 2.226 | 0.336 |

FIG. 2A

| | | | | | | | |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 324 | 2.131 | 2.251 | 2.131 | 2.251 | 2.131 | 2.251 | 0.340 |
| 325 | 2.175 | 2.292 | 2.175 | 2.292 | 2.175 | 2.292 | 0.349 |
| 326 | 2.207 | 2.324 | 2.207 | 2.324 | 2.207 | 2.324 | 0.355 |
| 327 | 2.254 | 2.386 | 2.254 | 2.386 | 2.254 | 2.386 | 0.365 |
| 328 | 2.297 | 2.411 | 2.297 | 2.411 | 2.297 | 2.411 | 0.372 |
| 329 | 2.361 | 2.458 | 2.361 | 2.458 | 2.361 | 2.458 | 0.382 |
| 330 | 2.386 | 2.517 | 2.386 | 2.517 | 2.386 | 2.517 | 0.389 |
| 331 | 2.456 | 2.599 | 2.456 | 2.599 | 2.456 | 2.599 | 0.403 |
| 332 | 2.548 | 2.641 | 2.548 | 2.641 | 2.548 | 2.641 | 0.414 |
| 333 | 2.602 | 2.731 | 2.602 | 2.731 | 2.602 | 2.731 | 0.426 |
| 334 | 2.681 | 2.819 | 2.681 | 2.819 | 2.681 | 2.819 | 0.439 |
| 335 | 2.755 | 2.907 | 2.755 | 2.907 | 2.755 | 2.907 | 0.452 |
| 336 | 2.794 | 2.965 | 2.794 | 2.965 | 2.794 | 2.965 | 0.459 |
| 337 | 2.888 | 3.057 | 2.888 | 3.057 | 2.888 | 3.057 | 0.473 |
| 338 | 2.996 | 3.163 | 2.996 | 3.163 | 2.996 | 3.163 | 0.488 |
| 339 | 3.085 | 3.266 | 3.085 | 3.266 | 3.085 | 3.266 | 0.502 |
| 340 | 3.258 | 3.465 | 3.258 | 3.465 | 3.258 | 3.465 | 0.526 |
| 341 | 3.299 | 3.508 | 3.299 | 3.508 | 3.299 | 3.508 | 0.532 |
| 342 | 3.415 | 3.639 | 3.415 | 3.639 | 3.415 | 3.639 | 0.547 |
| 343 | 3.565 | 3.788 | 3.565 | 3.788 | 3.565 | 3.788 | 0.565 |
| 344 | 3.668 | 3.916 | 3.668 | 3.916 | 3.668 | 3.916 | 0.579 |
| 345 | 3.784 | 4.067 | 3.784 | 4.067 | 3.784 | 4.067 | 0.594 |
| 346 | 3.916 | 4.209 | 3.916 | 4.209 | 3.916 | 4.209 | 0.609 |
| 347 | 4.035 | 4.335 | 4.035 | 4.335 | 4.035 | 4.335 | 0.621 |
| 348 | 4.187 | 4.474 | 4.187 | 4.474 | 4.187 | 4.474 | 0.636 |
| 349 | 4.296 | 4.614 | 4.296 | 4.614 | 4.296 | 4.614 | 0.649 |
| 350 | 4.398 | 4.720 | 4.398 | 4.720 | 4.398 | 4.720 | 0.659 |
| 351 | 4.535 | 4.873 | 4.535 | 4.873 | 4.535 | 4.873 | 0.672 |
| 352 | 4.627 | 4.994 | 4.627 | 4.994 | 4.627 | 4.994 | 0.682 |
| 353 | 4.748 | 5.119 | 4.748 | 5.119 | 4.748 | 5.119 | 0.693 |
| 354 | 4.882 | 5.241 | 4.882 | 5.241 | 4.882 | 5.241 | 0.704 |
| 355 | 4.964 | 5.335 | 4.964 | 5.335 | 4.964 | 5.335 | 0.711 |
| 356 | 5.027 | 5.447 | 5.027 | 5.447 | 5.027 | 5.447 | 0.719 |
| 357 | 5.133 | 5.510 | 5.133 | 5.510 | 5.133 | 5.510 | 0.726 |
| 358 | 5.197 | 5.621 | 5.197 | 5.621 | 5.197 | 5.621 | 0.733 |
| 359 | 5.328 | 5.742 | 5.328 | 5.742 | 5.328 | 5.742 | 0.743 |
| 360 | 5.365 | 5.782 | 5.365 | 5.782 | 5.365 | 5.782 | 0.746 |
| 361 | 5.422 | 5.853 | 5.422 | 5.853 | 5.422 | 5.853 | 0.751 |
| 362 | 5.501 | 5.959 | 5.501 | 5.959 | 5.501 | 5.959 | 0.758 |
| 363 | 5.582 | 5.990 | 5.582 | 5.990 | 5.582 | 5.990 | 0.762 |
| 364 | 5.628 | 6.056 | 5.628 | 6.056 | 5.628 | 6.056 | 0.766 |
| 365 | 5.654 | 6.097 | 5.654 | 6.097 | 5.654 | 6.097 | 0.769 |
| 366 | 5.681 | 6.148 | 5.681 | 6.148 | 5.681 | 6.148 | 0.772 |

FIG. 2B

| | | | | | | | |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 367 | 5.694 | 6.163 | 5.694 | 6.163 | 5.694 | 6.163 | 0.773 |
| 368 | 5.726 | 6.144 | 5.726 | 6.144 | 5.726 | 6.144 | 0.773 |
| 369 | 5.732 | 6.180 | 5.732 | 6.180 | 5.732 | 6.180 | 0.775 |
| 370 | 5.722 | 6.192 | 5.722 | 6.192 | 5.722 | 6.192 | 0.775 |
| 371 | 5.736 | 6.134 | 5.736 | 6.134 | 5.736 | 6.134 | 0.773 |
| 372 | 5.674 | 6.141 | 5.674 | 6.141 | 5.674 | 6.141 | 0.771 |
| 373 | 5.659 | 6.110 | 5.659 | 6.110 | 5.659 | 6.110 | 0.769 |
| 374 | 5.621 | 6.063 | 5.621 | 6.063 | 5.621 | 6.063 | 0.766 |
| 375 | 5.615 | 6.011 | 5.615 | 6.011 | 5.615 | 6.011 | 0.764 |
| 376 | 5.553 | 6.003 | 5.553 | 6.003 | 5.553 | 6.003 | 0.761 |
| 377 | 5.508 | 5.965 | 5.508 | 5.965 | 5.508 | 5.965 | 0.758 |
| 378 | 5.447 | 5.880 | 5.447 | 5.880 | 5.447 | 5.880 | 0.753 |
| 379 | 5.421 | 5.838 | 5.421 | 5.838 | 5.421 | 5.838 | 0.750 |
| 380 | 5.338 | 5.760 | 5.338 | 5.760 | 5.338 | 5.760 | 0.744 |
| 381 | 5.280 | 5.713 | 5.280 | 5.713 | 5.280 | 5.713 | 0.740 |
| 382 | 5.195 | 5.596 | 5.195 | 5.596 | 5.195 | 5.596 | 0.732 |
| 383 | 5.096 | 5.504 | 5.096 | 5.504 | 5.096 | 5.504 | 0.724 |
| 384 | 5.008 | 5.419 | 5.008 | 5.419 | 5.008 | 5.419 | 0.717 |
| 385 | 4.922 | 5.301 | 4.922 | 5.301 | 4.922 | 5.301 | 0.708 |
| 386 | 4.810 | 5.177 | 4.810 | 5.177 | 4.810 | 5.177 | 0.698 |
| 387 | 4.720 | 5.052 | 4.720 | 5.052 | 4.720 | 5.052 | 0.689 |
| 388 | 4.605 | 4.940 | 4.605 | 4.940 | 4.605 | 4.940 | 0.678 |
| 389 | 4.504 | 4.823 | 4.504 | 4.823 | 4.504 | 4.823 | 0.668 |
| 390 | 4.387 | 4.698 | 4.387 | 4.698 | 4.387 | 4.698 | 0.657 |
| 391 | 4.295 | 4.582 | 4.295 | 4.582 | 4.295 | 4.582 | 0.647 |
| 392 | 4.191 | 4.464 | 4.191 | 4.464 | 4.191 | 4.464 | 0.636 |
| 393 | 4.092 | 4.359 | 4.092 | 4.359 | 4.092 | 4.359 | 0.626 |
| 394 | 3.985 | 4.256 | 3.985 | 4.256 | 3.985 | 4.256 | 0.615 |
| 395 | 3.892 | 4.135 | 3.892 | 4.135 | 3.892 | 4.135 | 0.603 |
| 396 | 3.793 | 4.026 | 3.793 | 4.026 | 3.793 | 4.026 | 0.592 |
| 397 | 3.685 | 3.916 | 3.685 | 3.916 | 3.685 | 3.916 | 0.580 |
| 398 | 3.577 | 3.801 | 3.577 | 3.801 | 3.577 | 3.801 | 0.567 |
| 399 | 3.481 | 3.700 | 3.481 | 3.700 | 3.481 | 3.700 | 0.555 |
| 400 | 3.349 | 3.588 | 3.349 | 3.588 | 3.349 | 3.588 | 0.540 |

FIG. 2C

| | |
|---------------|----------------|
| FIG. 3 | <i>FIG. 3A</i> |
| | <i>FIG. 3B</i> |
| | <i>FIG. 3C</i> |

Tramitancia de UV a cada longitud de onda (nm) para el compuesto IA₁

| WL (nm) | Scan 1 | Scan 2 | Scan 3 | Scan 4 | Scan 5 | Scan 6 | Blanco |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 290 | 3.248 | 3.066 | 3.248 | 3.066 | 3.248 | 3.066 | 0.4991 |
| 291 | 3.137 | 2.967 | 3.137 | 2.967 | 3.137 | 2.967 | 0.4844 |
| 292 | 3.048 | 2.877 | 3.048 | 2.877 | 3.048 | 2.877 | 0.4715 |
| 293 | 2.966 | 2.824 | 2.966 | 2.824 | 2.966 | 2.824 | 0.4615 |
| 294 | 2.862 | 2.745 | 2.862 | 2.745 | 2.862 | 2.745 | 0.4476 |
| 295 | 2.836 | 2.655 | 2.836 | 2.655 | 2.836 | 2.655 | 0.4383 |
| 296 | 2.753 | 2.636 | 2.753 | 2.636 | 2.753 | 2.636 | 0.4304 |
| 297 | 2.708 | 2.550 | 2.708 | 2.550 | 2.708 | 2.550 | 0.4196 |
| 298 | 2.612 | 2.512 | 2.612 | 2.512 | 2.612 | 2.512 | 0.4085 |
| 299 | 2.533 | 2.478 | 2.533 | 2.478 | 2.533 | 2.478 | 0.3989 |
| 300 | 2.530 | 2.406 | 2.530 | 2.406 | 2.530 | 2.406 | 0.3922 |
| 301 | 2.456 | 2.390 | 2.456 | 2.390 | 2.456 | 2.390 | 0.3843 |
| 302 | 2.404 | 2.350 | 2.404 | 2.350 | 2.404 | 2.350 | 0.3760 |
| 303 | 2.374 | 2.301 | 2.374 | 2.301 | 2.374 | 2.301 | 0.3687 |
| 304 | 2.331 | 2.213 | 2.331 | 2.213 | 2.331 | 2.213 | 0.3563 |
| 305 | 2.285 | 2.212 | 2.285 | 2.212 | 2.285 | 2.212 | 0.3519 |
| 306 | 2.279 | 2.196 | 2.279 | 2.196 | 2.279 | 2.196 | 0.3497 |
| 307 | 2.257 | 2.171 | 2.257 | 2.171 | 2.257 | 2.171 | 0.3451 |
| 308 | 2.236 | 2.153 | 2.236 | 2.153 | 2.236 | 2.153 | 0.3412 |
| 309 | 2.235 | 2.140 | 2.235 | 2.140 | 2.235 | 2.140 | 0.3399 |
| 310 | 2.239 | 2.146 | 2.239 | 2.146 | 2.239 | 2.146 | 0.3408 |
| 311 | 2.241 | 2.123 | 2.241 | 2.123 | 2.241 | 2.123 | 0.3387 |
| 312 | 2.237 | 2.159 | 2.237 | 2.159 | 2.237 | 2.159 | 0.3419 |
| 313 | 2.258 | 2.179 | 2.258 | 2.179 | 2.258 | 2.179 | 0.3460 |
| 314 | 2.273 | 2.191 | 2.273 | 2.191 | 2.273 | 2.191 | 0.3487 |
| 315 | 2.313 | 2.229 | 2.313 | 2.229 | 2.313 | 2.229 | 0.3561 |
| 316 | 2.335 | 2.231 | 2.335 | 2.231 | 2.335 | 2.231 | 0.3584 |
| 317 | 2.370 | 2.279 | 2.370 | 2.279 | 2.370 | 2.279 | 0.3662 |
| 318 | 2.412 | 2.309 | 2.412 | 2.309 | 2.412 | 2.309 | 0.3729 |
| 319 | 2.471 | 2.373 | 2.471 | 2.373 | 2.471 | 2.373 | 0.3841 |
| 320 | 2.515 | 2.428 | 2.515 | 2.428 | 2.515 | 2.428 | 0.3929 |
| 321 | 2.598 | 2.497 | 2.598 | 2.497 | 2.598 | 2.497 | 0.4061 |
| 322 | 2.678 | 2.562 | 2.678 | 2.562 | 2.678 | 2.562 | 0.4182 |
| 323 | 2.768 | 2.654 | 2.768 | 2.654 | 2.768 | 2.654 | 0.4330 |

FIG. 3A

| | | | | | | | |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 324 | 2.850 | 2.742 | 2.850 | 2.742 | 2.850 | 2.742 | 0.4464 |
| 325 | 3.004 | 2.858 | 3.004 | 2.858 | 3.004 | 2.858 | 0.4669 |
| 326 | 3.098 | 2.955 | 3.098 | 2.955 | 3.098 | 2.955 | 0.4808 |
| 327 | 3.216 | 3.091 | 3.216 | 3.091 | 3.216 | 3.091 | 0.4987 |
| 328 | 3.376 | 3.202 | 3.376 | 3.202 | 3.376 | 3.202 | 0.5170 |
| 329 | 3.518 | 3.373 | 3.518 | 3.373 | 3.518 | 3.373 | 0.5371 |
| 330 | 3.645 | 3.453 | 3.645 | 3.453 | 3.645 | 3.453 | 0.5500 |
| 331 | 3.847 | 3.657 | 3.847 | 3.657 | 3.847 | 3.657 | 0.5741 |
| 332 | 4.046 | 3.791 | 4.046 | 3.791 | 4.046 | 3.791 | 0.5929 |
| 333 | 4.170 | 3.939 | 4.170 | 3.939 | 4.170 | 3.939 | 0.6078 |
| 334 | 4.391 | 4.110 | 4.391 | 4.110 | 4.391 | 4.110 | 0.6282 |
| 335 | 4.617 | 4.284 | 4.617 | 4.284 | 4.617 | 4.284 | 0.6481 |
| 336 | 4.761 | 4.434 | 4.761 | 4.434 | 4.761 | 4.434 | 0.6622 |
| 337 | 4.975 | 4.594 | 4.975 | 4.594 | 4.975 | 4.594 | 0.6795 |
| 338 | 5.224 | 4.819 | 5.224 | 4.819 | 5.224 | 4.819 | 0.7005 |
| 339 | 5.459 | 5.049 | 5.459 | 5.049 | 5.459 | 5.049 | 0.7201 |
| 340 | 5.795 | 5.337 | 5.795 | 5.337 | 5.795 | 5.337 | 0.7452 |
| 341 | 5.874 | 5.422 | 5.874 | 5.422 | 5.874 | 5.422 | 0.7515 |
| 342 | 6.189 | 5.728 | 6.189 | 5.728 | 6.189 | 5.728 | 0.7748 |
| 343 | 6.521 | 6.001 | 6.521 | 6.001 | 6.521 | 6.001 | 0.7963 |
| 344 | 6.774 | 6.262 | 6.774 | 6.262 | 6.774 | 6.262 | 0.8138 |
| 345 | 7.056 | 6.504 | 7.056 | 6.504 | 7.056 | 6.504 | 0.8309 |
| 346 | 7.439 | 6.743 | 7.439 | 6.743 | 7.439 | 6.743 | 0.8502 |
| 347 | 7.673 | 7.021 | 7.673 | 7.021 | 7.673 | 7.021 | 0.8657 |
| 348 | 7.973 | 7.287 | 7.973 | 7.287 | 7.973 | 7.287 | 0.8821 |
| 349 | 8.344 | 7.558 | 8.344 | 7.558 | 8.344 | 7.558 | 0.8999 |
| 350 | 8.620 | 7.775 | 8.620 | 7.775 | 8.620 | 7.775 | 0.9131 |
| 351 | 8.969 | 8.108 | 8.969 | 8.108 | 8.969 | 8.108 | 0.9308 |
| 352 | 9.258 | 8.317 | 9.258 | 8.317 | 9.258 | 8.317 | 0.9432 |
| 353 | 9.498 | 8.636 | 9.498 | 8.636 | 9.498 | 8.636 | 0.9570 |
| 354 | 9.727 | 8.855 | 9.727 | 8.855 | 9.727 | 8.855 | 0.9676 |
| 355 | 9.992 | 9.047 | 9.992 | 9.047 | 9.992 | 9.047 | 0.9781 |
| 356 | 10.202 | 9.240 | 10.202 | 9.240 | 10.202 | 9.240 | 0.9872 |
| 357 | 10.468 | 9.460 | 10.468 | 9.460 | 10.468 | 9.460 | 0.9979 |
| 358 | 10.655 | 9.681 | 10.655 | 9.681 | 10.655 | 9.681 | 1.0067 |
| 359 | 10.859 | 9.880 | 10.859 | 9.880 | 10.859 | 9.880 | 1.0153 |
| 360 | 11.068 | 10.036 | 11.068 | 10.036 | 11.068 | 10.036 | 1.0228 |
| 361 | 11.255 | 10.193 | 11.255 | 10.193 | 11.255 | 10.193 | 1.0298 |
| 362 | 11.490 | 10.314 | 11.490 | 10.314 | 11.490 | 10.314 | 1.0369 |
| 363 | 11.735 | 10.532 | 11.735 | 10.532 | 11.735 | 10.532 | 1.0460 |
| 364 | 11.775 | 10.728 | 11.775 | 10.728 | 11.775 | 10.728 | 1.0507 |
| 365 | 12.033 | 10.834 | 12.033 | 10.834 | 12.033 | 10.834 | 1.0576 |
| 366 | 12.177 | 10.938 | 12.177 | 10.938 | 12.177 | 10.938 | 1.0622 |

FIG. 3B

| | | | | | | | |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 367 | 12.192 | 10.880 | 12.192 | 10.880 | 12.192 | 10.880 | 1.0614 |
| 368 | 12.225 | 11.005 | 12.225 | 11.005 | 12.225 | 11.005 | 1.0644 |
| 369 | 12.431 | 11.124 | 12.431 | 11.124 | 12.431 | 11.124 | 1.0704 |
| 370 | 12.416 | 11.171 | 12.416 | 11.171 | 12.416 | 11.171 | 1.0710 |
| 371 | 12.354 | 10.997 | 12.354 | 10.997 | 12.354 | 10.997 | 1.0665 |
| 372 | 12.274 | 11.019 | 12.274 | 11.019 | 12.274 | 11.019 | 1.0655 |
| 373 | 12.220 | 10.994 | 12.220 | 10.994 | 12.220 | 10.994 | 1.0641 |
| 374 | 12.165 | 10.950 | 12.165 | 10.950 | 12.165 | 10.950 | 1.0623 |
| 375 | 12.128 | 10.855 | 12.128 | 10.855 | 12.128 | 10.855 | 1.0597 |
| 376 | 12.024 | 10.848 | 12.024 | 10.848 | 12.024 | 10.848 | 1.0577 |
| 377 | 11.872 | 10.722 | 11.872 | 10.722 | 11.872 | 10.722 | 1.0524 |
| 378 | 11.753 | 10.668 | 11.753 | 10.668 | 11.753 | 10.668 | 1.0491 |
| 379 | 11.613 | 10.548 | 11.613 | 10.548 | 11.613 | 10.548 | 1.0441 |
| 380 | 11.504 | 10.403 | 11.504 | 10.403 | 11.504 | 10.403 | 1.0390 |
| 381 | 11.366 | 10.282 | 11.366 | 10.282 | 11.366 | 10.282 | 1.0339 |
| 382 | 11.142 | 10.105 | 11.142 | 10.105 | 11.142 | 10.105 | 1.0257 |
| 383 | 10.932 | 9.893 | 10.932 | 9.893 | 10.932 | 9.893 | 1.0170 |
| 384 | 10.714 | 9.690 | 10.714 | 9.690 | 10.714 | 9.690 | 1.0081 |
| 385 | 10.544 | 9.526 | 10.544 | 9.526 | 10.544 | 9.526 | 1.0010 |
| 386 | 10.285 | 9.339 | 10.285 | 9.339 | 10.285 | 9.339 | 0.9913 |
| 387 | 10.035 | 9.096 | 10.035 | 9.096 | 10.035 | 9.096 | 0.9802 |
| 388 | 9.821 | 8.882 | 9.821 | 8.882 | 9.821 | 8.882 | 0.9703 |
| 389 | 9.518 | 8.653 | 9.518 | 8.653 | 9.518 | 8.653 | 0.9578 |
| 390 | 9.270 | 8.436 | 9.270 | 8.436 | 9.270 | 8.436 | 0.9466 |
| 391 | 9.026 | 8.207 | 9.026 | 8.207 | 9.026 | 8.207 | 0.9348 |
| 392 | 8.761 | 7.957 | 8.761 | 7.957 | 8.761 | 7.957 | 0.9217 |
| 393 | 8.520 | 7.788 | 8.520 | 7.788 | 8.520 | 7.788 | 0.9109 |
| 394 | 8.259 | 7.584 | 8.259 | 7.584 | 8.259 | 7.584 | 0.8984 |
| 395 | 8.021 | 7.356 | 8.021 | 7.356 | 8.021 | 7.356 | 0.8854 |
| 396 | 7.786 | 7.102 | 7.786 | 7.102 | 7.786 | 7.102 | 0.8713 |
| 397 | 7.506 | 6.900 | 7.506 | 6.900 | 7.506 | 6.900 | 0.8571 |
| 398 | 7.251 | 6.687 | 7.251 | 6.687 | 7.251 | 6.687 | 0.8428 |
| 399 | 7.007 | 6.462 | 7.007 | 6.462 | 7.007 | 6.462 | 0.8279 |
| 400 | 6.768 | 6.223 | 6.768 | 6.223 | 6.768 | 6.223 | 0.8122 |

FIG. 3C

| | |
|---------------|----------------|
| <i>FIG. 4</i> | <i>FIG. 4A</i> |
| | <i>FIG. 4B</i> |
| | <i>FIG. 4C</i> |

Tramitancia de UV a cada longitud de onda (nm) para el compuesto IA₂

| WL (nm) | Scan 1 | Scan 2 | Scan 3 | Scan 4 | Scan 5 | Scan 6 | Blanco |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 290 | 5.814 | 5.694 | 5.814 | 5.694 | 5.814 | 5.694 | 0.7599 |
| 291 | 5.671 | 5.563 | 5.671 | 5.563 | 5.671 | 5.563 | 0.7495 |
| 292 | 5.750 | 5.653 | 5.750 | 5.653 | 5.750 | 5.653 | 0.7560 |
| 293 | 5.699 | 5.640 | 5.699 | 5.640 | 5.699 | 5.640 | 0.7535 |
| 294 | 5.607 | 5.574 | 5.607 | 5.574 | 5.607 | 5.574 | 0.7474 |
| 295 | 5.561 | 5.451 | 5.561 | 5.451 | 5.561 | 5.451 | 0.7408 |
| 296 | 5.575 | 5.436 | 5.575 | 5.436 | 5.575 | 5.436 | 0.7408 |
| 297 | 5.543 | 5.579 | 5.543 | 5.579 | 5.543 | 5.579 | 0.7451 |
| 298 | 5.547 | 5.483 | 5.547 | 5.483 | 5.547 | 5.483 | 0.7415 |
| 299 | 5.442 | 5.484 | 5.442 | 5.484 | 5.442 | 5.484 | 0.7374 |
| 300 | 5.406 | 5.307 | 5.406 | 5.307 | 5.406 | 5.307 | 0.7289 |
| 301 | 5.376 | 5.339 | 5.376 | 5.339 | 5.376 | 5.339 | 0.7290 |
| 302 | 5.315 | 5.251 | 5.315 | 5.251 | 5.315 | 5.251 | 0.7229 |
| 303 | 5.344 | 5.286 | 5.344 | 5.286 | 5.344 | 5.286 | 0.7255 |
| 304 | 5.309 | 5.232 | 5.309 | 5.232 | 5.309 | 5.232 | 0.7218 |
| 305 | 5.163 | 5.147 | 5.163 | 5.147 | 5.163 | 5.147 | 0.7122 |
| 306 | 5.209 | 5.229 | 5.209 | 5.229 | 5.209 | 5.229 | 0.7176 |
| 307 | 5.129 | 5.131 | 5.129 | 5.131 | 5.129 | 5.131 | 0.7101 |
| 308 | 5.116 | 5.063 | 5.116 | 5.063 | 5.116 | 5.063 | 0.7067 |
| 309 | 5.095 | 5.006 | 5.095 | 5.006 | 5.095 | 5.006 | 0.7033 |
| 310 | 5.004 | 4.891 | 5.004 | 4.891 | 5.004 | 4.891 | 0.6944 |
| 311 | 4.990 | 4.923 | 4.990 | 4.923 | 4.990 | 4.923 | 0.6951 |
| 312 | 4.886 | 4.809 | 4.886 | 4.809 | 4.886 | 4.809 | 0.6855 |
| 313 | 4.861 | 4.811 | 4.861 | 4.811 | 4.861 | 4.811 | 0.6845 |
| 314 | 4.851 | 4.802 | 4.851 | 4.802 | 4.851 | 4.802 | 0.6836 |
| 315 | 4.781 | 4.744 | 4.781 | 4.744 | 4.781 | 4.744 | 0.6778 |
| 316 | 4.701 | 4.631 | 4.701 | 4.631 | 4.701 | 4.631 | 0.6690 |
| 317 | 4.648 | 4.604 | 4.648 | 4.604 | 4.648 | 4.604 | 0.6652 |
| 318 | 4.542 | 4.554 | 4.542 | 4.554 | 4.542 | 4.554 | 0.6578 |
| 319 | 4.471 | 4.413 | 4.471 | 4.413 | 4.471 | 4.413 | 0.6476 |
| 320 | 4.437 | 4.401 | 4.437 | 4.401 | 4.437 | 4.401 | 0.6453 |
| 321 | 4.317 | 4.344 | 4.317 | 4.344 | 4.317 | 4.344 | 0.6365 |
| 322 | 4.354 | 4.321 | 4.354 | 4.321 | 4.354 | 4.321 | 0.6373 |
| 323 | 4.261 | 4.184 | 4.261 | 4.184 | 4.261 | 4.184 | 0.6255 |

FIG. 4A

| | | | | | | | |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 324 | 4.152 | 4.167 | 4.152 | 4.167 | 4.152 | 4.167 | 0.6190 |
| 325 | 4.161 | 4.046 | 4.161 | 4.046 | 4.161 | 4.046 | 0.6131 |
| 326 | 4.120 | 4.054 | 4.120 | 4.054 | 4.120 | 4.054 | 0.6114 |
| 327 | 4.058 | 3.996 | 4.058 | 3.996 | 4.058 | 3.996 | 0.6049 |
| 328 | 4.065 | 4.025 | 4.065 | 4.025 | 4.065 | 4.025 | 0.6069 |
| 329 | 4.049 | 4.016 | 4.049 | 4.016 | 4.049 | 4.016 | 0.6056 |
| 330 | 3.992 | 3.970 | 3.992 | 3.970 | 3.992 | 3.970 | 0.6000 |
| 331 | 3.972 | 3.909 | 3.972 | 3.909 | 3.972 | 3.909 | 0.5956 |
| 332 | 4.091 | 4.005 | 4.091 | 4.005 | 4.091 | 4.005 | 0.6072 |
| 333 | 4.105 | 4.018 | 4.105 | 4.018 | 4.105 | 4.018 | 0.6087 |
| 334 | 4.112 | 4.083 | 4.112 | 4.083 | 4.112 | 4.083 | 0.6125 |
| 335 | 4.201 | 4.107 | 4.201 | 4.107 | 4.201 | 4.107 | 0.6185 |
| 336 | 4.143 | 4.155 | 4.143 | 4.155 | 4.143 | 4.155 | 0.6179 |
| 337 | 4.323 | 4.244 | 4.323 | 4.244 | 4.323 | 4.244 | 0.6318 |
| 338 | 4.414 | 4.327 | 4.414 | 4.327 | 4.414 | 4.327 | 0.6405 |
| 339 | 4.450 | 4.398 | 4.450 | 4.398 | 4.450 | 4.398 | 0.6458 |
| 340 | 4.606 | 4.577 | 4.606 | 4.577 | 4.606 | 4.577 | 0.6619 |
| 341 | 4.773 | 4.716 | 4.773 | 4.716 | 4.773 | 4.716 | 0.6762 |
| 342 | 4.956 | 4.909 | 4.956 | 4.909 | 4.956 | 4.909 | 0.6931 |
| 343 | 5.077 | 5.066 | 5.077 | 5.066 | 5.077 | 5.066 | 0.7051 |
| 344 | 5.272 | 5.235 | 5.272 | 5.235 | 5.272 | 5.235 | 0.7204 |
| 345 | 5.497 | 5.402 | 5.497 | 5.402 | 5.497 | 5.402 | 0.7363 |
| 346 | 5.724 | 5.681 | 5.724 | 5.681 | 5.724 | 5.681 | 0.7560 |
| 347 | 5.984 | 5.910 | 5.984 | 5.910 | 5.984 | 5.910 | 0.7743 |
| 348 | 6.274 | 6.192 | 6.274 | 6.192 | 6.274 | 6.192 | 0.7947 |
| 349 | 6.546 | 6.462 | 6.546 | 6.462 | 6.546 | 6.462 | 0.8132 |
| 350 | 6.871 | 6.806 | 6.871 | 6.806 | 6.871 | 6.806 | 0.8350 |
| 351 | 7.224 | 7.170 | 7.224 | 7.170 | 7.224 | 7.170 | 0.8571 |
| 352 | 7.471 | 7.451 | 7.471 | 7.451 | 7.471 | 7.451 | 0.8728 |
| 353 | 7.913 | 7.891 | 7.913 | 7.891 | 7.913 | 7.891 | 0.8977 |
| 354 | 8.281 | 8.264 | 8.281 | 8.264 | 8.281 | 8.264 | 0.9176 |
| 355 | 8.572 | 8.525 | 8.572 | 8.525 | 8.572 | 8.525 | 0.9319 |
| 356 | 8.998 | 8.953 | 8.998 | 8.953 | 8.998 | 8.953 | 0.9531 |
| 357 | 9.428 | 9.426 | 9.428 | 9.426 | 9.428 | 9.426 | 0.9744 |
| 358 | 9.856 | 9.789 | 9.856 | 9.789 | 9.856 | 9.789 | 0.9922 |
| 359 | 10.467 | 10.282 | 10.467 | 10.282 | 10.467 | 10.282 | 1.0160 |
| 360 | 10.940 | 10.687 | 10.940 | 10.687 | 10.940 | 10.687 | 1.0339 |
| 361 | 11.390 | 11.214 | 11.390 | 11.214 | 11.390 | 11.214 | 1.0531 |
| 362 | 12.043 | 11.807 | 12.043 | 11.807 | 12.043 | 11.807 | 1.0764 |
| 363 | 12.516 | 12.319 | 12.516 | 12.319 | 12.516 | 12.319 | 1.0940 |
| 364 | 13.034 | 12.953 | 13.034 | 12.953 | 13.034 | 12.953 | 1.1137 |
| 365 | 13.561 | 13.461 | 13.561 | 13.461 | 13.561 | 13.461 | 1.1307 |
| 366 | 14.274 | 14.115 | 14.274 | 14.115 | 14.274 | 14.115 | 1.1521 |

FIG. 4B

| | | | | | | | |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 367 | 14.887 | 14.743 | 14.887 | 14.743 | 14.887 | 14.743 | 1.1707 |
| 368 | 15.406 | 15.349 | 15.406 | 15.349 | 15.406 | 15.349 | 1.1869 |
| 369 | 15.972 | 15.887 | 15.972 | 15.887 | 15.972 | 15.887 | 1.2022 |
| 370 | 16.847 | 16.846 | 16.847 | 16.846 | 16.847 | 16.846 | 1.2265 |
| 371 | 17.369 | 17.169 | 17.369 | 17.169 | 17.369 | 17.169 | 1.2373 |
| 372 | 18.092 | 17.702 | 18.092 | 17.702 | 18.092 | 17.702 | 1.2528 |
| 373 | 18.622 | 18.210 | 18.622 | 18.210 | 18.622 | 18.210 | 1.2652 |
| 374 | 19.156 | 18.967 | 19.156 | 18.967 | 19.156 | 18.967 | 1.2802 |
| 375 | 19.941 | 19.628 | 19.941 | 19.628 | 19.941 | 19.628 | 1.2963 |
| 376 | 20.389 | 20.095 | 20.389 | 20.095 | 20.389 | 20.095 | 1.3062 |
| 377 | 20.990 | 20.537 | 20.990 | 20.537 | 20.990 | 20.537 | 1.3173 |
| 378 | 21.520 | 21.030 | 21.520 | 21.030 | 21.520 | 21.030 | 1.3278 |
| 379 | 22.065 | 21.668 | 22.065 | 21.668 | 22.065 | 21.668 | 1.3398 |
| 380 | 22.619 | 22.232 | 22.619 | 22.232 | 22.619 | 22.232 | 1.3507 |
| 381 | 23.213 | 22.635 | 23.213 | 22.635 | 23.213 | 22.635 | 1.3602 |
| 382 | 23.642 | 23.034 | 23.642 | 23.034 | 23.642 | 23.034 | 1.3680 |
| 383 | 24.238 | 23.382 | 24.238 | 23.382 | 24.238 | 23.382 | 1.3767 |
| 384 | 24.649 | 23.866 | 24.649 | 23.866 | 24.649 | 23.866 | 1.3848 |
| 385 | 24.919 | 24.200 | 24.919 | 24.200 | 24.919 | 24.200 | 1.3902 |
| 386 | 25.321 | 24.608 | 25.321 | 24.608 | 25.321 | 24.608 | 1.3973 |
| 387 | 25.696 | 25.044 | 25.696 | 25.044 | 25.696 | 25.044 | 1.4043 |
| 388 | 25.997 | 25.255 | 25.997 | 25.255 | 25.997 | 25.255 | 1.4086 |
| 389 | 26.304 | 25.600 | 26.304 | 25.600 | 26.304 | 25.600 | 1.4141 |
| 390 | 26.551 | 25.995 | 26.551 | 25.995 | 26.551 | 25.995 | 1.4195 |
| 391 | 26.897 | 26.192 | 26.897 | 26.192 | 26.897 | 26.192 | 1.4239 |
| 392 | 27.153 | 26.321 | 27.153 | 26.321 | 27.153 | 26.321 | 1.4271 |
| 393 | 27.609 | 26.728 | 27.609 | 26.728 | 27.609 | 26.728 | 1.4340 |
| 394 | 27.627 | 26.834 | 27.627 | 26.834 | 27.627 | 26.834 | 1.4350 |
| 395 | 27.955 | 27.323 | 27.955 | 27.323 | 27.955 | 27.323 | 1.4415 |
| 396 | 28.158 | 27.266 | 28.158 | 27.266 | 28.158 | 27.266 | 1.4426 |
| 397 | 28.252 | 27.396 | 28.252 | 27.396 | 28.252 | 27.396 | 1.4444 |
| 398 | 28.363 | 27.484 | 28.363 | 27.484 | 28.363 | 27.484 | 1.4459 |
| 399 | 28.455 | 27.502 | 28.455 | 27.502 | 28.455 | 27.502 | 1.4468 |
| 400 | 28.481 | 27.783 | 28.481 | 27.783 | 28.481 | 27.783 | 1.4492 |

FIG. 4C

| | |
|---------------|----------------|
| FIG. 5 | <i>FIG. 5A</i> |
| | <i>FIG. 5B</i> |
| | <i>FIG. 5C</i> |

Tramitancia de UV a cada longitud de onda (nm) para el compuesto IE₄

| WL (nm) | Scan 1 | Scan 2 | Scan 3 | Scan 4 | Scan 5 | Scan 6 | Blanco |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 290 | 6.334 | 6.019 | 6.334 | 6.019 | 6.334 | 6.019 | 0.7906 |
| 291 | 6.095 | 5.686 | 6.095 | 5.686 | 6.095 | 5.686 | 0.7699 |
| 292 | 5.887 | 5.588 | 5.887 | 5.588 | 5.887 | 5.588 | 0.7586 |
| 293 | 5.664 | 5.375 | 5.664 | 5.375 | 5.664 | 5.375 | 0.7418 |
| 294 | 5.401 | 5.127 | 5.401 | 5.127 | 5.401 | 5.127 | 0.7211 |
| 295 | 5.147 | 4.932 | 5.147 | 4.932 | 5.147 | 4.932 | 0.7023 |
| 296 | 5.068 | 4.789 | 5.068 | 4.789 | 5.068 | 4.789 | 0.6926 |
| 297 | 4.964 | 4.677 | 4.964 | 4.677 | 4.964 | 4.677 | 0.6829 |
| 298 | 4.887 | 4.594 | 4.887 | 4.594 | 4.887 | 4.594 | 0.6756 |
| 299 | 4.759 | 4.488 | 4.759 | 4.488 | 4.759 | 4.488 | 0.6648 |
| 300 | 4.547 | 4.265 | 4.547 | 4.265 | 4.547 | 4.265 | 0.6438 |
| 301 | 4.549 | 4.291 | 4.549 | 4.291 | 4.549 | 4.291 | 0.6452 |
| 302 | 4.403 | 4.151 | 4.403 | 4.151 | 4.403 | 4.151 | 0.6310 |
| 303 | 4.379 | 4.138 | 4.379 | 4.138 | 4.379 | 4.138 | 0.6291 |
| 304 | 4.369 | 4.069 | 4.369 | 4.069 | 4.369 | 4.069 | 0.6250 |
| 305 | 4.287 | 4.011 | 4.287 | 4.011 | 4.287 | 4.011 | 0.6177 |
| 306 | 4.340 | 4.068 | 4.340 | 4.068 | 4.340 | 4.068 | 0.6234 |
| 307 | 4.296 | 4.032 | 4.296 | 4.032 | 4.296 | 4.032 | 0.6193 |
| 308 | 4.283 | 4.036 | 4.283 | 4.036 | 4.283 | 4.036 | 0.6189 |
| 309 | 4.292 | 4.071 | 4.292 | 4.071 | 4.292 | 4.071 | 0.6212 |
| 310 | 4.287 | 4.043 | 4.287 | 4.043 | 4.287 | 4.043 | 0.6194 |
| 311 | 4.336 | 4.105 | 4.336 | 4.105 | 4.336 | 4.105 | 0.6252 |
| 312 | 4.400 | 4.101 | 4.400 | 4.101 | 4.400 | 4.101 | 0.6282 |
| 313 | 4.425 | 4.225 | 4.425 | 4.225 | 4.425 | 4.225 | 0.6359 |
| 314 | 4.530 | 4.300 | 4.530 | 4.300 | 4.530 | 4.300 | 0.6448 |
| 315 | 4.585 | 4.338 | 4.585 | 4.338 | 4.585 | 4.338 | 0.6493 |
| 316 | 4.618 | 4.388 | 4.618 | 4.388 | 4.618 | 4.388 | 0.6533 |
| 317 | 4.669 | 4.403 | 4.669 | 4.403 | 4.669 | 4.403 | 0.6565 |
| 318 | 4.756 | 4.474 | 4.756 | 4.474 | 4.756 | 4.474 | 0.6640 |
| 319 | 4.820 | 4.509 | 4.820 | 4.509 | 4.820 | 4.509 | 0.6685 |
| 320 | 4.902 | 4.620 | 4.902 | 4.620 | 4.902 | 4.620 | 0.6775 |
| 321 | 5.023 | 4.656 | 5.023 | 4.656 | 5.023 | 4.656 | 0.6845 |
| 322 | 5.089 | 4.826 | 5.089 | 4.826 | 5.089 | 4.826 | 0.6951 |
| 323 | 5.130 | 4.836 | 5.130 | 4.836 | 5.130 | 4.8366 | 0.6973 |

FIG. 5A

| | | | | | | | |
|-----|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
| 324 | 5.334 | 4.989 | 5.334 | 4.989 | 5.334 | 4.989 | 0.7125 |
| 325 | 5.380 | 5.046 | 5.380 | 5.046 | 5.380 | 5.046 | 0.7168 |
| 326 | 5.401 | 5.226 | 5.401 | 5.226 | 5.401 | 5.226 | 0.7253 |
| 327 | 5.545 | 5.321 | 5.545 | 5.321 | 5.545 | 5.321 | 0.7350 |
| 328 | 5.730 | 5.414 | 5.730 | 5.414 | 5.730 | 5.414 | 0.7458 |
| 329 | 5.897 | 5.480 | 5.897 | 5.480 | 5.897 | 5.480 | 0.7547 |
| 330 | 5.994 | 5.563 | 5.994 | 5.563 | 5.994 | 5.563 | 0.7615 |
| 331 | 5.988 | 5.519 | 5.988 | 5.519 | 5.988 | 5.519 | 0.7596 |
| 332 | 6.172 | 5.797 | 6.172 | 5.797 | 6.172 | 5.797 | 0.7768 |
| 333 | 6.257 | 5.850 | 6.257 | 5.850 | 6.257 | 5.850 | 0.7818 |
| 334 | 6.380 | 6.171 | 6.380 | 6.171 | 6.380 | 6.171 | 0.7976 |
| 335 | 6.528 | 6.175 | 6.528 | 6.175 | 6.528 | 6.175 | 0.8027 |
| 336 | 6.565 | 6.046 | 6.565 | 6.046 | 6.565 | 6.046 | 0.7993 |
| 337 | 6.705 | 6.252 | 6.705 | 6.252 | 6.705 | 6.252 | 0.8112 |
| 338 | 6.890 | 6.457 | 6.890 | 6.457 | 6.890 | 6.457 | 0.8241 |
| 339 | 6.867 | 6.476 | 6.867 | 6.476 | 6.867 | 6.476 | 0.8240 |
| 340 | 7.114 | 6.677 | 7.114 | 6.677 | 7.114 | 6.677 | 0.8383 |
| 341 | 7.338 | 6.940 | 7.338 | 6.940 | 7.338 | 6.940 | 0.8535 |
| 342 | 7.499 | 7.077 | 7.499 | 7.077 | 7.499 | 7.077 | 0.8625 |
| 343 | 7.574 | 7.181 | 7.574 | 7.181 | 7.574 | 7.181 | 0.8677 |
| 344 | 7.687 | 7.286 | 7.687 | 7.286 | 7.687 | 7.286 | 0.8741 |
| 345 | 7.900 | 7.477 | 7.900 | 7.477 | 7.900 | 7.477 | 0.8857 |
| 346 | 8.086 | 7.612 | 8.086 | 7.612 | 8.086 | 7.612 | 0.8946 |
| 347 | 8.109 | 7.669 | 8.109 | 7.669 | 8.109 | 7.669 | 0.8969 |
| 348 | 8.348 | 7.882 | 8.348 | 7.882 | 8.348 | 7.882 | 0.9091 |
| 349 | 8.501 | 7.981 | 8.501 | 7.981 | 8.501 | 7.981 | 0.9158 |
| 350 | 8.599 | 8.151 | 8.599 | 8.151 | 8.599 | 8.151 | 0.9228 |
| 351 | 8.809 | 8.288 | 8.809 | 8.288 | 8.809 | 8.288 | 0.9317 |
| 352 | 8.840 | 8.359 | 8.840 | 8.359 | 8.840 | 8.359 | 0.9343 |
| 353 | 9.023 | 8.522 | 9.023 | 8.522 | 9.023 | 8.522 | 0.9429 |
| 354 | 9.146 | 8.630 | 9.146 | 8.630 | 9.146 | 8.630 | 0.9486 |
| 355 | 9.166 | 8.676 | 9.166 | 8.676 | 9.166 | 8.676 | 0.9502 |
| 356 | 9.341 | 8.769 | 9.341 | 8.769 | 9.341 | 8.769 | 0.9567 |
| 357 | 9.541 | 8.913 | 9.541 | 8.913 | 9.541 | 8.913 | 0.9648 |
| 358 | 9.586 | 9.091 | 9.586 | 9.091 | 9.586 | 9.091 | 0.9701 |
| 359 | 9.655 | 9.159 | 9.655 | 9.159 | 9.655 | 9.159 | 0.9733 |
| 360 | 9.836 | 9.270 | 9.836 | 9.270 | 9.836 | 9.270 | 0.9799 |
| 361 | 9.872 | 9.300 | 9.872 | 9.300 | 9.872 | 9.300 | 0.9814 |
| 362 | 10.070 | 9.416 | 10.070 | 9.416 | 10.070 | 9.416 | 0.9884 |
| 363 | 10.059 | 9.519 | 10.059 | 9.519 | 10.059 | 9.519 | 0.9906 |
| 364 | 10.181 | 9.546 | 10.181 | 9.546 | 10.181 | 9.546 | 0.9938 |
| 365 | 10.262 | 9.661 | 10.262 | 9.661 | 10.262 | 9.661 | 0.9981 |
| 366 | 10.309 | 9.725 | 10.309 | 9.725 | 10.309 | 9.725 | 1.0005 |

FIG. 5B

| | | | | | | | |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 367 | 10.316 | 9.775 | 10.316 | 9.775 | 10.316 | 9.775 | 1.0018 |
| 368 | 10.464 | 9.935 | 10.464 | 9.935 | 10.464 | 9.935 | 1.0084 |
| 369 | 10.514 | 9.898 | 10.514 | 9.898 | 10.514 | 9.898 | 1.0087 |
| 370 | 10.547 | 10.014 | 10.547 | 10.014 | 10.547 | 10.014 | 1.0119 |
| 371 | 10.610 | 9.925 | 10.610 | 9.925 | 10.610 | 9.925 | 1.0112 |
| 372 | 10.628 | 9.991 | 10.628 | 9.991 | 10.628 | 9.991 | 1.0130 |
| 373 | 10.609 | 9.975 | 10.609 | 9.975 | 10.609 | 9.975 | 1.0123 |
| 374 | 10.601 | 10.044 | 10.601 | 10.044 | 10.601 | 10.044 | 1.0136 |
| 375 | 10.654 | 10.046 | 10.654 | 10.046 | 10.654 | 10.046 | 1.0147 |
| 376 | 10.694 | 10.076 | 10.694 | 10.076 | 10.694 | 10.076 | 1.0162 |
| 377 | 10.675 | 10.035 | 10.675 | 10.035 | 10.675 | 10.035 | 1.0149 |
| 378 | 10.659 | 10.039 | 10.659 | 10.039 | 10.659 | 10.039 | 1.0147 |
| 379 | 10.690 | 9.997 | 10.690 | 9.997 | 10.690 | 9.997 | 1.0144 |
| 380 | 10.657 | 10.036 | 10.657 | 10.036 | 10.657 | 10.036 | 1.0146 |
| 381 | 10.594 | 10.021 | 10.594 | 10.021 | 10.594 | 10.021 | 1.0130 |
| 382 | 10.570 | 9.967 | 10.570 | 9.967 | 10.570 | 9.967 | 1.0113 |
| 383 | 10.527 | 9.939 | 10.527 | 9.939 | 10.527 | 9.939 | 1.0098 |
| 384 | 10.482 | 9.879 | 10.482 | 9.879 | 10.482 | 9.879 | 1.0076 |
| 385 | 10.429 | 9.830 | 10.429 | 9.830 | 10.429 | 9.830 | 1.0054 |
| 386 | 10.385 | 9.811 | 10.385 | 9.811 | 10.385 | 9.811 | 1.0041 |
| 387 | 10.326 | 9.747 | 10.326 | 9.747 | 10.326 | 9.747 | 1.0014 |
| 388 | 10.311 | 9.705 | 10.311 | 9.705 | 10.311 | 9.705 | 1.0002 |
| 389 | 10.227 | 9.650 | 10.227 | 9.650 | 10.227 | 9.650 | 0.9972 |
| 390 | 10.128 | 9.572 | 10.128 | 9.572 | 10.128 | 9.572 | 0.9932 |
| 391 | 10.050 | 9.521 | 10.050 | 9.521 | 10.050 | 9.521 | 0.9904 |
| 392 | 10.002 | 9.478 | 10.002 | 9.478 | 10.002 | 9.478 | 0.9884 |
| 393 | 9.940 | 9.407 | 9.940 | 9.407 | 9.940 | 9.407 | 0.9854 |
| 394 | 9.875 | 9.332 | 9.875 | 9.332 | 9.875 | 9.332 | 0.9822 |
| 395 | 9.822 | 9.306 | 9.822 | 9.306 | 9.822 | 9.306 | 0.9805 |
| 396 | 9.749 | 9.229 | 9.749 | 9.229 | 9.749 | 9.229 | 0.9771 |
| 397 | 9.650 | 9.144 | 9.650 | 9.144 | 9.650 | 9.144 | 0.9728 |
| 398 | 9.551 | 9.064 | 9.551 | 9.064 | 9.551 | 9.064 | 0.9687 |
| 399 | 9.478 | 8.972 | 9.478 | 8.972 | 9.478 | 8.972 | 0.9648 |
| 400 | 9.385 | 8.901 | 9.385 | 8.901 | 9.385 | 8.901 | 0.9609 |

FIG. 5C

| | |
|---------------|----------------|
| FIG. 6 | <i>FIG. 6A</i> |
| | <i>FIG. 6B</i> |
| | <i>FIG. 6C</i> |

Tramitancia de UV a cada longitud de onda (nm) para el compuesto IE₁

| WL (nm) | Scan 1 | Scan 2 | Scan 3 | Scan 4 | Scan 5 | Scan 6 | Blanco |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 290 | 6.060 | 6.406 | 6.060 | 6.406 | 6.060 | 6.406 | 0.7945 |
| 291 | 5.741 | 5.984 | 5.741 | 5.984 | 5.741 | 5.984 | 0.7680 |
| 292 | 5.550 | 5.690 | 5.550 | 5.690 | 5.550 | 5.690 | 0.7497 |
| 293 | 5.232 | 5.484 | 5.232 | 5.484 | 5.232 | 5.484 | 0.7289 |
| 294 | 4.918 | 5.187 | 4.918 | 5.187 | 4.918 | 5.187 | 0.7034 |
| 295 | 4.726 | 4.874 | 4.726 | 4.874 | 4.726 | 4.874 | 0.6812 |
| 296 | 4.489 | 4.640 | 4.489 | 4.640 | 4.489 | 4.640 | 0.6593 |
| 297 | 4.375 | 4.498 | 4.375 | 4.498 | 4.375 | 4.498 | 0.6470 |
| 298 | 4.152 | 4.297 | 4.152 | 4.297 | 4.152 | 4.297 | 0.6257 |
| 299 | 3.935 | 4.094 | 3.935 | 4.094 | 3.935 | 4.094 | 0.6036 |
| 300 | 3.751 | 3.889 | 3.751 | 3.889 | 3.751 | 3.889 | 0.5820 |
| 301 | 3.656 | 3.822 | 3.656 | 3.822 | 3.656 | 3.822 | 0.5726 |
| 302 | 3.499 | 3.619 | 3.499 | 3.619 | 3.499 | 3.619 | 0.5512 |
| 303 | 3.433 | 3.558 | 3.433 | 3.558 | 3.433 | 3.558 | 0.5434 |
| 304 | 3.303 | 3.386 | 3.303 | 3.386 | 3.303 | 3.386 | 0.5243 |
| 305 | 3.160 | 3.262 | 3.160 | 3.262 | 3.160 | 3.262 | 0.5065 |
| 306 | 3.137 | 3.220 | 3.137 | 3.220 | 3.137 | 3.220 | 0.5022 |
| 307 | 3.053 | 3.153 | 3.053 | 3.153 | 3.053 | 3.153 | 0.4917 |
| 308 | 3.001 | 3.095 | 3.001 | 3.095 | 3.001 | 3.095 | 0.4840 |
| 309 | 2.966 | 3.043 | 2.966 | 3.043 | 2.966 | 3.043 | 0.4777 |
| 310 | 2.902 | 2.984 | 2.902 | 2.984 | 2.902 | 2.984 | 0.4688 |
| 311 | 2.930 | 3.012 | 2.930 | 3.012 | 2.930 | 3.012 | 0.4728 |
| 312 | 2.927 | 2.960 | 2.927 | 2.960 | 2.927 | 2.960 | 0.4688 |
| 313 | 2.872 | 2.986 | 2.872 | 2.986 | 2.872 | 2.986 | 0.4666 |
| 314 | 2.937 | 3.001 | 2.937 | 3.001 | 2.937 | 3.001 | 0.4726 |
| 315 | 2.953 | 3.028 | 2.953 | 3.028 | 2.953 | 3.028 | 0.4757 |
| 316 | 2.970 | 3.016 | 2.970 | 3.016 | 2.970 | 3.016 | 0.4761 |
| 317 | 2.963 | 3.060 | 2.963 | 3.060 | 2.963 | 3.060 | 0.4788 |
| 318 | 3.045 | 3.106 | 3.045 | 3.106 | 3.045 | 3.106 | 0.4879 |
| 319 | 3.038 | 3.147 | 3.038 | 3.147 | 3.038 | 3.147 | 0.4902 |
| 320 | 3.111 | 3.199 | 3.111 | 3.199 | 3.111 | 3.199 | 0.4990 |
| 321 | 3.161 | 3.250 | 3.161 | 3.250 | 3.161 | 3.250 | 0.5058 |
| 322 | 3.278 | 3.382 | 3.278 | 3.382 | 3.278 | 3.382 | 0.5224 |
| 323 | 3.295 | 3.415 | 3.295 | 3.415 | 3.295 | 3.415 | 0.5256 |

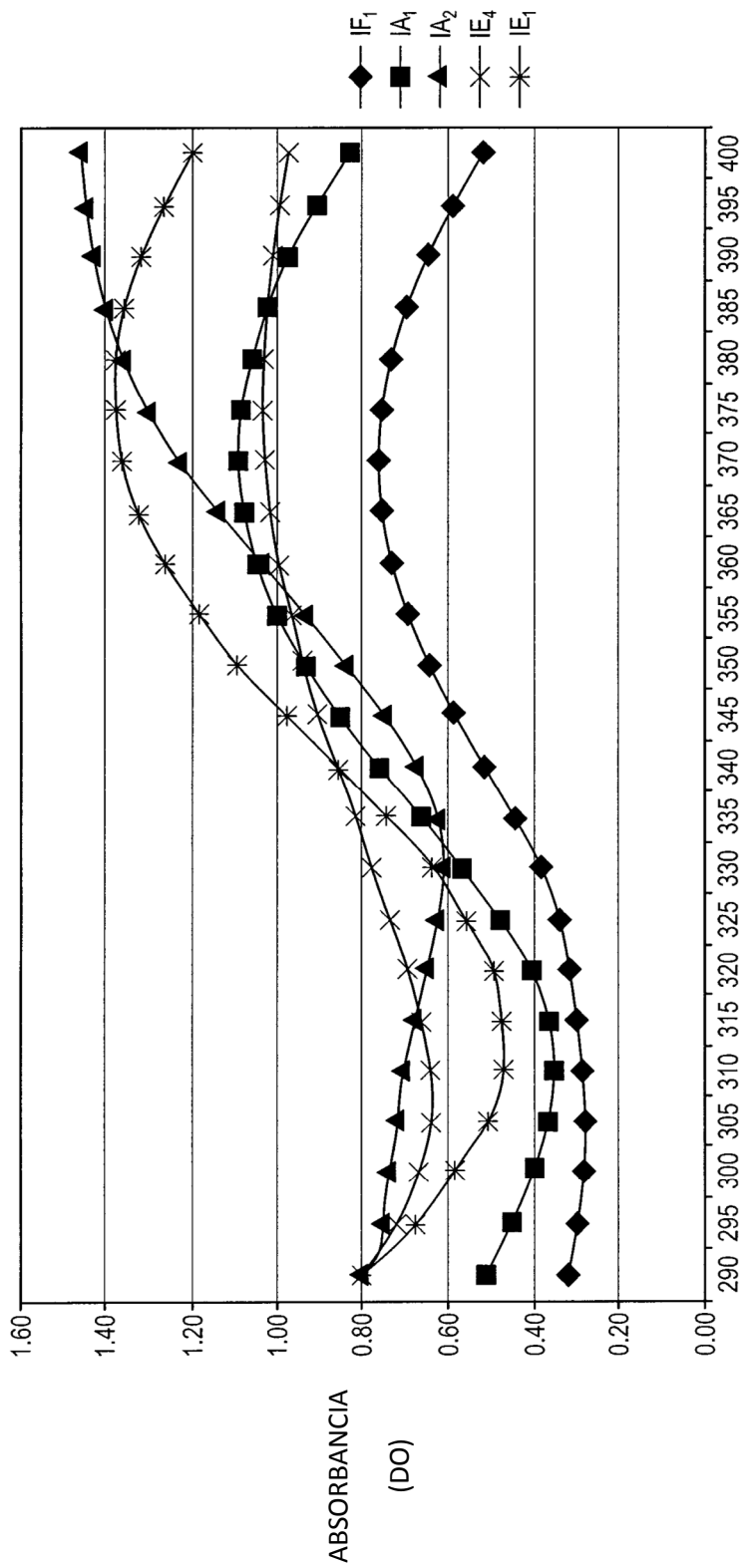
FIG. 6A

| | | | | | | | |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 324 | 3.461 | 3.537 | 3.461 | 3.537 | 3.461 | 3.537 | 0.5439 |
| 325 | 3.551 | 3.654 | 3.551 | 3.654 | 3.551 | 3.654 | 0.5565 |
| 326 | 3.688 | 3.828 | 3.688 | 3.828 | 3.688 | 3.828 | 0.5749 |
| 327 | 3.776 | 3.918 | 3.776 | 3.918 | 3.776 | 3.918 | 0.5850 |
| 328 | 3.956 | 4.098 | 3.956 | 4.098 | 3.956 | 4.098 | 0.6049 |
| 329 | 4.173 | 4.320 | 4.173 | 4.320 | 4.173 | 4.320 | 0.6280 |
| 330 | 4.274 | 4.447 | 4.274 | 4.447 | 4.274 | 4.447 | 0.6395 |
| 331 | 4.442 | 4.590 | 4.442 | 4.590 | 4.442 | 4.590 | 0.6547 |
| 332 | 4.717 | 4.876 | 4.717 | 4.876 | 4.717 | 4.876 | 0.6808 |
| 333 | 4.993 | 5.179 | 4.993 | 5.179 | 4.993 | 5.179 | 0.7063 |
| 334 | 5.142 | 5.352 | 5.142 | 5.352 | 5.142 | 5.352 | 0.7198 |
| 335 | 5.496 | 5.676 | 5.496 | 5.676 | 5.496 | 5.676 | 0.7470 |
| 336 | 5.681 | 5.817 | 5.681 | 5.817 | 5.681 | 5.817 | 0.7596 |
| 337 | 6.021 | 6.254 | 6.021 | 6.254 | 6.021 | 6.254 | 0.7879 |
| 338 | 6.403 | 6.562 | 6.403 | 6.562 | 6.403 | 6.562 | 0.8117 |
| 339 | 6.660 | 6.837 | 6.660 | 6.837 | 6.660 | 6.837 | 0.8292 |
| 340 | 7.015 | 7.413 | 7.015 | 7.413 | 7.015 | 7.413 | 0.8580 |
| 341 | 7.467 | 7.816 | 7.467 | 7.816 | 7.467 | 7.816 | 0.8831 |
| 342 | 8.040 | 8.362 | 8.040 | 8.362 | 8.040 | 8.362 | 0.9138 |
| 343 | 8.403 | 8.758 | 8.403 | 8.758 | 8.403 | 8.758 | 0.9334 |
| 344 | 8.944 | 9.242 | 8.944 | 9.242 | 8.944 | 9.242 | 0.9586 |
| 345 | 9.403 | 9.881 | 9.403 | 9.881 | 9.403 | 9.881 | 0.9841 |
| 346 | 10.046 | 10.450 | 10.046 | 10.450 | 10.046 | 10.450 | 1.0106 |
| 347 | 10.556 | 10.943 | 10.556 | 10.943 | 10.556 | 10.943 | 1.0313 |
| 348 | 11.095 | 11.626 | 11.095 | 11.626 | 11.095 | 11.626 | 1.0553 |
| 349 | 11.747 | 12.225 | 11.747 | 12.225 | 11.747 | 12.225 | 1.0786 |
| 350 | 12.281 | 12.935 | 12.281 | 12.935 | 12.281 | 12.935 | 1.1005 |
| 351 | 12.983 | 13.631 | 12.983 | 13.631 | 12.983 | 13.631 | 1.1239 |
| 352 | 13.487 | 14.090 | 13.487 | 14.090 | 13.487 | 14.090 | 1.1394 |
| 353 | 14.164 | 14.852 | 14.164 | 14.852 | 14.164 | 14.852 | 1.1615 |
| 354 | 14.773 | 15.406 | 14.773 | 15.406 | 14.773 | 15.406 | 1.1786 |
| 355 | 15.180 | 15.938 | 15.180 | 15.938 | 15.180 | 15.938 | 1.1919 |
| 356 | 15.873 | 16.695 | 15.873 | 16.695 | 15.873 | 16.695 | 1.2116 |
| 357 | 16.530 | 17.381 | 16.530 | 17.381 | 16.530 | 17.381 | 1.2292 |
| 358 | 17.005 | 17.767 | 17.005 | 17.767 | 17.005 | 17.767 | 1.2401 |
| 359 | 17.718 | 18.572 | 17.718 | 18.572 | 17.718 | 18.572 | 1.2586 |
| 360 | 18.274 | 19.038 | 18.274 | 19.038 | 18.274 | 19.038 | 1.2707 |
| 361 | 18.786 | 19.517 | 18.786 | 19.517 | 18.786 | 19.517 | 1.2821 |
| 362 | 19.315 | 20.375 | 19.315 | 20.375 | 19.315 | 20.375 | 1.2975 |
| 363 | 19.929 | 20.916 | 19.929 | 20.916 | 19.929 | 20.916 | 1.3100 |
| 364 | 20.417 | 21.106 | 20.417 | 21.106 | 20.417 | 21.106 | 1.3172 |
| 365 | 20.634 | 21.826 | 20.634 | 21.826 | 20.634 | 21.826 | 1.3268 |
| 366 | 21.279 | 22.265 | 21.279 | 22.265 | 21.279 | 22.265 | 1.3378 |

FIG. 6B

| | | | | | | | |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 367 | 21.632 | 22.762 | 21.632 | 22.762 | 21.632 | 22.762 | 1.3461 |
| 368 | 21.942 | 22.904 | 21.942 | 22.904 | 21.942 | 22.904 | 1.3506 |
| 369 | 22.479 | 23.390 | 22.479 | 23.390 | 22.479 | 23.390 | 1.3604 |
| 370 | 22.832 | 24.155 | 22.832 | 24.155 | 22.832 | 24.155 | 1.3708 |
| 371 | 22.802 | 23.876 | 22.802 | 23.876 | 22.802 | 23.876 | 1.3680 |
| 372 | 22.958 | 24.196 | 22.958 | 24.196 | 22.958 | 24.196 | 1.3723 |
| 373 | 23.130 | 24.389 | 23.130 | 24.389 | 23.130 | 24.389 | 1.3757 |
| 374 | 23.331 | 24.460 | 23.331 | 24.460 | 23.331 | 24.460 | 1.3782 |
| 375 | 23.635 | 24.634 | 23.635 | 24.634 | 23.635 | 24.634 | 1.3825 |
| 376 | 23.461 | 24.857 | 23.461 | 24.857 | 23.461 | 24.857 | 1.3829 |
| 377 | 23.547 | 24.658 | 23.547 | 24.658 | 23.547 | 24.658 | 1.3819 |
| 378 | 23.579 | 24.974 | 23.579 | 24.974 | 23.579 | 24.974 | 1.3850 |
| 379 | 23.614 | 24.852 | 23.614 | 24.852 | 23.614 | 24.852 | 1.3843 |
| 380 | 23.801 | 24.880 | 23.801 | 24.880 | 23.801 | 24.880 | 1.3862 |
| 381 | 23.377 | 24.503 | 23.377 | 24.503 | 23.377 | 24.503 | 1.3790 |
| 382 | 23.193 | 24.415 | 23.193 | 24.415 | 23.193 | 24.415 | 1.3765 |
| 383 | 23.146 | 24.229 | 23.146 | 24.229 | 23.146 | 24.229 | 1.3744 |
| 384 | 22.855 | 23.788 | 22.855 | 23.788 | 22.855 | 23.788 | 1.3677 |
| 385 | 22.435 | 23.521 | 22.435 | 23.521 | 22.435 | 23.521 | 1.3612 |
| 386 | 22.129 | 23.241 | 22.129 | 23.241 | 22.129 | 23.241 | 1.3556 |
| 387 | 21.832 | 22.763 | 21.832 | 22.763 | 21.832 | 22.763 | 1.3482 |
| 388 | 21.346 | 22.406 | 21.346 | 22.406 | 21.346 | 22.406 | 1.3398 |
| 389 | 20.874 | 21.951 | 20.874 | 21.951 | 20.874 | 21.951 | 1.3305 |
| 390 | 20.546 | 21.445 | 20.546 | 21.445 | 20.546 | 21.445 | 1.3220 |
| 391 | 20.006 | 20.969 | 20.006 | 20.969 | 20.006 | 20.969 | 1.3114 |
| 392 | 19.486 | 20.488 | 19.486 | 20.488 | 19.486 | 20.488 | 1.3006 |
| 393 | 19.095 | 19.960 | 19.095 | 19.960 | 19.095 | 19.960 | 1.2905 |
| 394 | 18.524 | 19.501 | 18.524 | 19.501 | 18.524 | 19.501 | 1.2789 |
| 395 | 18.138 | 19.054 | 18.138 | 19.054 | 18.138 | 19.054 | 1.2693 |
| 396 | 17.704 | 18.475 | 17.704 | 18.475 | 17.704 | 18.475 | 1.2573 |
| 397 | 17.042 | 17.905 | 17.042 | 17.905 | 17.042 | 17.905 | 1.2423 |
| 398 | 16.492 | 17.283 | 16.492 | 17.283 | 16.492 | 17.283 | 1.2275 |
| 399 | 16.011 | 16.649 | 16.011 | 16.649 | 16.011 | 16.649 | 1.2129 |
| 400 | 15.443 | 16.084 | 15.443 | 16.084 | 15.443 | 16.084 | 1.1976 |

FIG. 6C



Longitud de onda (nm)

FIG. 7