

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 471**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/38** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

**C07C 409/34** (2006.01)

**A61K 8/42** (2006.01)

**C07C 409/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2010 E 10790768 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013 EP 2509569**

54 Título: **Derivados de nuevos peróxidos, método de preparación de los mismos y su uso en medicina humana, así como en cosméticos, para el tratamiento o la prevención del acné**

30 Prioridad:

**10.12.2009 FR 0958847**

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

**19.03.2014**

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT**

**(100.0%)**

**2400 Route des Colles Les Templiers**

**06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

**BOUX-PETER, CLAIRE;  
PASCAL, JEAN-CLAUDE y  
RODEVILLE, NICOLAS**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 449 471 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

Derivados de nuevos peróxidos, método de preparación de los mismos y su uso en medicina humana, así como en cosméticos, para el tratamiento o la prevención del acné

5 El acné afecta a un 90% de todos los adolescentes, pero también a hombres y mujeres en la veintena o en la treintena, o puede incluso persistir a lo largo de la edad adulta. El proceso de desarrollo del acné está descrito por W.J. Cunliffe en "New Approaches to Acne Treatment", publicado por Martin Dunitz, Londres, 1989.

10 El acné común (acné vulgar) es un trastorno crónico de los folículos pilosebáceos (aparato pilosebáceo) que se caracteriza por comedones (puntos negros), pápulas, pústulas, quistes, nódulos y frecuentemente cicatrices, que aparecen en las áreas más visibles de la piel, especialmente en la cara, el tórax, la espalda y a veces el cuello y los brazos.

15 El aparato pilosebáceo está en gran medida bajo el control de hormonas endógenas (principalmente andrógenos), que están presentes en concentraciones inusualmente elevadas en la sangre durante la adolescencia y la pubertad y dan lugar a una excesiva producción de sebo. Esta situación puede empeorar como resultado de un aumento concomitante en el grado de queratinización de la capa córnea de la piel (estrato córneo). Al proliferar las células córneas, éstas pueden formar un tapón oclusivo o comedón, el cual, combinado con una mayor producción de sebo, constituye un medio ideal para la proliferación de las cepas de bacterias que residen sobre y en el interior de la piel, tales como la bacteria anaerobia Gram-positiva *Propionibacterium acnes*.

20 Los folículos expuestos pueden oscurecer su color por deposición de pigmento derivado de células dañadas de la capa profunda de la piel.

25 El acné es una afección con varias etapas, y en su forma más seria da lugar a hospitalización del paciente y resulta ser muy molesto, con presencia a largo plazo de cicatrices en la piel.

30 Se necesitan tratamientos mejorados del acné que prevengan de manera eficaz que la afección progrese a su forma más severa y que puedan ser usados sin efectos adversos por la mayoría de las personas afectadas.

Actualmente, se dispone de numerosos tratamientos para tratar el acné, pero desafortunadamente cada tratamiento tiene limitaciones que sería deseable vencer.

35 En la mayoría de los casos, el tratamiento del acné emplea formulaciones tópicas en forma de cremas, geles, emulsiones o lociones que contienen agentes seleccionados.

40 Estos agentes comprenden, por ejemplo, hormonas o agonistas y antagonistas de hormonas (EPAL 0 5f.3.813 y US 5.439.923), agentes antimicrobianos (US 4.446.145, GB 2.088.717, GB 2.090.135, GB 1.054.124, US 5.409.917) y ácido salicílico (US 4.514.385, US 4.355.028, EPA1 0.052.705, FR-A 2.581.542 y FR-A 2.607.498).

45 Los problemas asociados al tratamiento tópico del acné con cremas, geles, emulsiones o lociones comprenden falta de precisión en la aplicación y ausencia de un control preciso de la dosis en el sitio de interés. La aplicación de una crema, de un gel, de una emulsión o de una loción conlleva la exposición de un área considerablemente mayor que la cubierta por la lesión, por lo que la piel sana normal queda expuesta a la formulación antiacneica. El ácido salicílico, por ejemplo, es irritante para la piel normal en caso de exposición prolongada, especialmente a elevadas concentraciones.

50 También se conocen por US 4.364.940 composiciones en forma de loción o de crema que contienen derivados acilsaliciloilo para el tratamiento tópico del acné.

55 La administración oral de agentes antiacneicos está comúnmente concebida en casos severos de acné. Éstos están revisados por Sykes N.I. y Webster G. en "Acne, A Review of Optimum Treatment", Drugs 48, 59-70 (1994). Se han descrito numerosos efectos colaterales en la administración de compuestos activos antiacneicos por vía oral.

Por ejemplo, la isotretinoína, que es un derivado de la vitamina A, presenta riesgos asociados de teratogenicidad y puede constituir un riesgo para mujeres en edad de procrear.

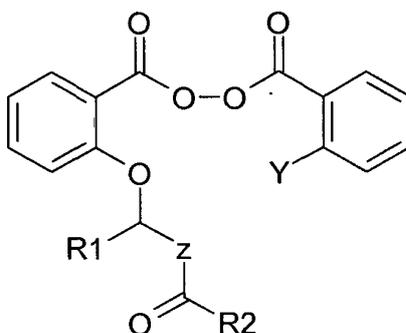
60 La administración oral de antibióticos adecuados para el tratamiento del acné puede ir acompañada del desarrollo de efectos colaterales, tales como calambres abdominales, glosifitia, tos, diarrea, fatiga, irritación de boca y otros síntomas indeseables.

Existe, por lo tanto, una clara necesidad médica y cosmética para el tratamiento de los trastornos y de las patologías

asociadas.

5 En este contexto, la presente invención propone ofrecer nuevos derivados de peróxidos que tienen una mayor eficacia antiacneica como resultado, por ejemplo, de una mejor actividad bactericida que los compuestos de la técnica anterior, tales como el peróxido de benzoilo, controlando al mismo tiempo el efecto sensibilizante potencial y el efecto irritante, y sin añadir un componente con actividad antiinflamatoria.

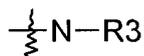
Así, la presente invención se relaciona con compuestos de la siguiente fórmula general (I):



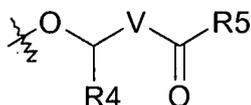
10

en la cual:

15 - Z representa un oxígeno o la siguiente secuencia:

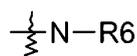


- Y representa un hidrógeno o la siguiente secuencia:



20

- V representa un oxígeno o la siguiente secuencia:

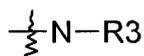


25

- R3 y R6 representan, idéntica o independientemente, un hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>
- R1 y R4 representan, idéntica o independientemente, un hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>
- R2 y R5 representan, idéntica o independientemente, un alquilo C<sub>1-10</sub> o un alcoxi C<sub>1-10</sub>

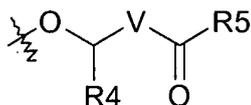
30 Según la presente invención, los compuestos preferidos correspondientes a la fórmula general (I) son los que tienen las características siguientes:

- Z representa un oxígeno o la siguiente secuencia:

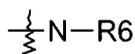


35

- Y representa un hidrógeno o la siguiente secuencia:



- V representa un oxígeno o la siguiente secuencia:



5

- R3 y R6 representan, idéntica o independientemente, un hidrógeno, un metilo o un etilo
- R1 y R4 representan, idéntica o independientemente, un hidrógeno o un metilo
- R2 y R5 representan, idéntica o independientemente, un alquilo C<sub>1-4</sub> o un alcoxi C<sub>1-4</sub>

10

Según la presente invención, alquilo C<sub>1-4</sub> significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada saturada de 1 a 4 átomos de carbono.

15

Según la presente invención, alquilo C<sub>1-10</sub> significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada saturada de 1 a 10 átomos de carbono.

Según la presente invención, alcoxi C<sub>1-4</sub> significa un átomo de oxígeno substituido con un alquilo C<sub>1-4</sub>.

20

Según la presente invención, alcoxi C<sub>1-10</sub> significa un átomo de oxígeno substituido con un alquilo C<sub>1-10</sub>.

Entre los compuestos de fórmula general (I) que entran dentro del alcance de la presente invención, podemos mencionar especialmente los siguientes:

25

Ejemplo 1: peróxido de bis(2-acetoximetoxi)benzoílo

Ejemplo 2: peróxido de (2-acetoximetoxibenzoil)benzoílo

Ejemplo 3: peróxido de bis(2-propioniloximetoxi)benzoílo

Ejemplo 4: peróxido de (2-propioniloximetoxibenzoil)benzoílo

Ejemplo 5: peróxido de bis(2-butililoximetoxi)benzoílo

30

Ejemplo 6: peróxido de (2-butililoximetoxibenzoil)benzoílo

Ejemplo 7: peróxido de bis(2-pentanoiloximetoxi)benzoílo

Ejemplo 8: peróxido de (2-pentanoiloximetoxibenzoil)benzoílo

Ejemplo 9: peróxido de bis(2-isobutililoximetoxi)benzoílo

Ejemplo 10: peróxido de (2-isobutililoximetoxibenzoil)benzoílo

Ejemplo 11: peróxido de bis[2-(2,2-dimetilpropioniloximetoxi)]benzoílo

35

Ejemplo 12: peróxido de [2-(2,2-dimetilpropioniloximetoxi)benzoil]benzoílo

Ejemplo 13: peróxido de bis[2-(1-acetoxietoxi)]benzoílo

Ejemplo 14: peróxido de [2-(1-acetoxietoxi)benzoil]benzoílo

Ejemplo 15: peróxido de bis(2-etoxicarboniloximetoxi)benzoílo

Ejemplo 16: peróxido de (2-etoxicarboniloximetoxibenzoil)benzoílo

40

Ejemplo 17: peróxido de bis(2-propoxicarboniloximetoxi)benzoílo

Ejemplo 18: peróxido de (2-propoxicarboniloximetoxibenzoil)benzoílo

Ejemplo 19: peróxido de bis(2-butoxicarboniloximetoxi)benzoílo

Ejemplo 20: peróxido de (2-butoxicarboniloximetoxibenzoil)benzoílo

Ejemplo 21: peróxido de bis(2-isopropoxicarboniloximetoxi)benzoílo

45

Ejemplo 22: peróxido de (2-isopropoxicarboniloximetoxibenzoil)benzoílo

Ejemplo 23: peróxido de bis(2-terc-butoxicarboniloximetoxi)benzoílo

Ejemplo 24: peróxido de (2-terc-butoxicarboniloximetoxibenzoil)benzoílo

Ejemplo 25: peróxido de bis[2-(etoxicarbonilaminometoxi)]benzoílo

Ejemplo 26: peróxido de [2-(etoxicarbonilaminometoxi)benzoil]benzoílo

50

Ejemplo 27: peróxido de bis(2-[(etoxicarboniletilamino)metoxi])benzoílo

Ejemplo 28: peróxido de (2-[(etoxicarboniletilamino)metoxi]benzoil)benzoílo

Ejemplo 29: peróxido de bis(2-[(etoxicarbonilmetilamino)metoxi])benzoílo

Ejemplo 30: peróxido de (2-[(etoxicarbonilmetilamino)metoxi]benzoil)benzoílo

Ejemplo 31: peróxido de bis(2-[(metilpropoxicarbonilamino)metoxi])benzoílo

55

Ejemplo 32: peróxido de (2-[(metilpropoxicarbonilamino)metoxi]benzoil)benzoílo

Ejemplo 33: peróxido de bis(2-[(butoxicarbonilmetilamino)metoxi])benzoílo

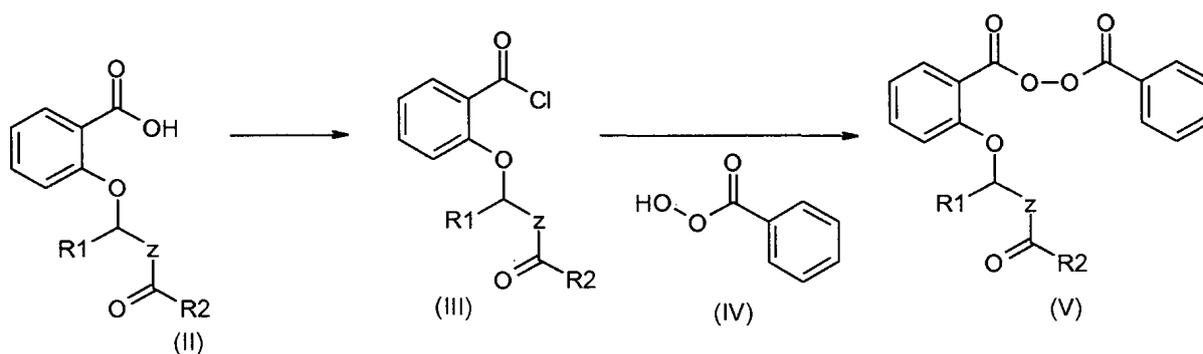
Ejemplo 34: peróxido de (2-[(butoxicarbonilmetilamino)metoxi]benzoil)benzoílo

Ejemplo 35: peróxido de bis(2-[(isopropoxicarbonilmetilamino)metoxi])benzoílo

- Ejemplo 36: peróxido de (2-[(isopropoxicarbonilmetilamino)metoxi]benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 37: peróxido de bis(2-[(terc-butoxicarbonilmetilamino)metoxi]benzoílo  
 Ejemplo 38: peróxido de (2-[(terc-butoxicarbonilmetilamino)metoxi]benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 39: peróxido de bis[2-(1-etoxicarboniloxietoxi)]benzoílo  
 Ejemplo 40: peróxido de [2-(1-etoxicarboniloxietoxi)benzoil]benzoílo

A continuación, se da una descripción general de métodos de preparación de los compuestos de fórmula (I). En estos esquemas y en la siguiente descripción del método, a menos que se especifique algo diferente, todos los sustituyentes son como se define para los compuestos de fórmula (I).

En caso de que el grupo Y definido en la fórmula (I) sea un hidrógeno, los compuestos de fórmula general (I) son preparados siguiendo el esquema de reacción 1 o el esquema de reacción 2 que se presentan a continuación.



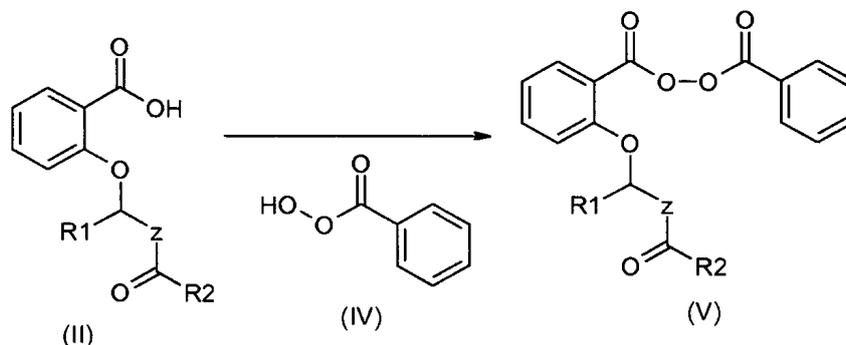
Esquema 1

Según el esquema 1, se preparan los cloruros de ácido de fórmula general (III) a partir del ácido carboxílico (II) por métodos seleccionados entre los que son conocidos para un experto en la técnica (EP 1.219.682). Comprenden el uso de cloruro de tionilo y piridina en un solvente, tal como tolueno o diclorometano, por ejemplo.

Se preparan los ácidos carboxílicos de fórmula general (II) según los métodos descritos en el esquema 7.

En una etapa final, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (V) por copulación entre los cloruros de acilo de fórmula (III) y el perácido de fórmula (IV), usando piridina como base en una mezcla de solventes, tales como diclorometano y cloroformo (Evanochko, W.T.; Shevlin, P.B.; J. Org. Chem. 1979, 44(24), 4426-4430).

El perácido de fórmula general (IV) es preparado según el método descrito en el esquema 8 a partir de peróxido de benzoílo.



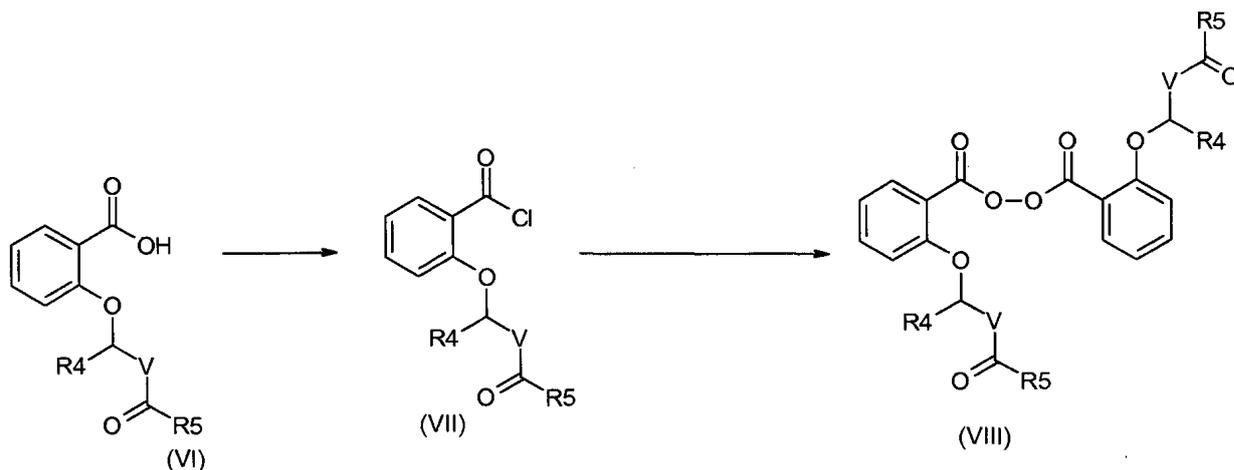
Esquema 2

Según el esquema 2, los peróxidos de fórmula general (V) son preparados por copulación entre los ácidos carboxílicos de fórmula (II) y el perácido de fórmula (IV), por ejemplo usando N,N'-diciclohexilcarbodiimida como agente copulante, por ejemplo en una mezcla de solventes, tales como el éter dietílico y el diclorometano (Spantulescu, M.D., Jain, R.P., Derksen, D.J., Vederas, J.C., Org. Lett. 2003, 5(16), 2963-2965).

Los ácidos carboxílicos de fórmula general (II) son preparados según los métodos descritos en el esquema 7.

El perácido de fórmula general (IV) es preparado según el método descrito en el esquema 8 a partir de peróxido de benzoílo.

En caso de que el grupo Y definido en la fórmula (I) no sea un hidrógeno, de que el grupo R1 definido en la fórmula (I) sea idéntico al grupo R4, de que el grupo R2 definido en la fórmula (I) sea idéntico al grupo R5 y de que el grupo Z definido en la fórmula (I) sea idéntico al grupo V, los compuestos de fórmula general (I) son preparados siguiendo el esquema de reacción 3 o el esquema de reacción 4 que se presentan a continuación.

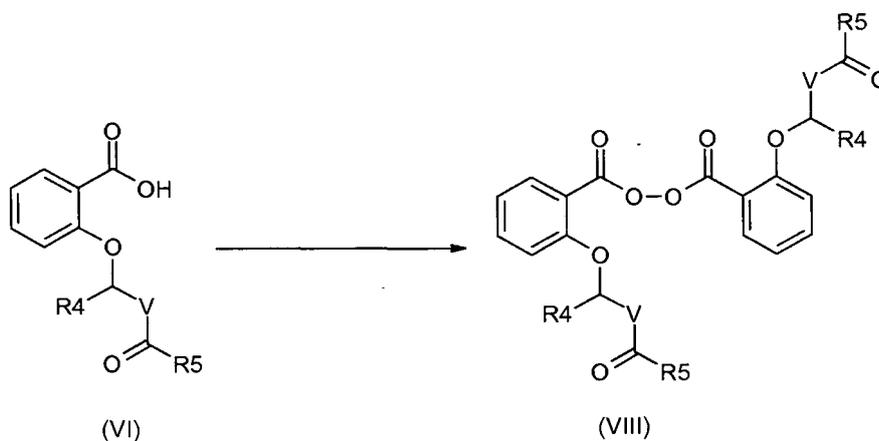


Esquema 3

Según el esquema 3, los cloruros de ácido de fórmula general (VII) son preparados a partir del ácido carboxílico (VI) por métodos seleccionados entre los que son conocidos para un experto en la técnica (EP 1.219.682). Comprenden el uso de cloruro de tionilo y piridina en un solvente, tal como tolueno o diclorometano, por ejemplo.

Los ácidos carboxílicos de fórmula general (VI) son preparados según los métodos descritos en el esquema 7.

En una etapa final, los compuestos de fórmula general (VIII) pueden ser preparados por copulación entre dos cloruros de acilo de fórmula (VII) por métodos seleccionados entre los que son conocidos para un experto en la técnica (EP 0.108.821). Comprenden el uso de peróxido de hidrógeno y bicarbonato de sodio en un solvente, tal como tetrahidrofurano, por ejemplo.



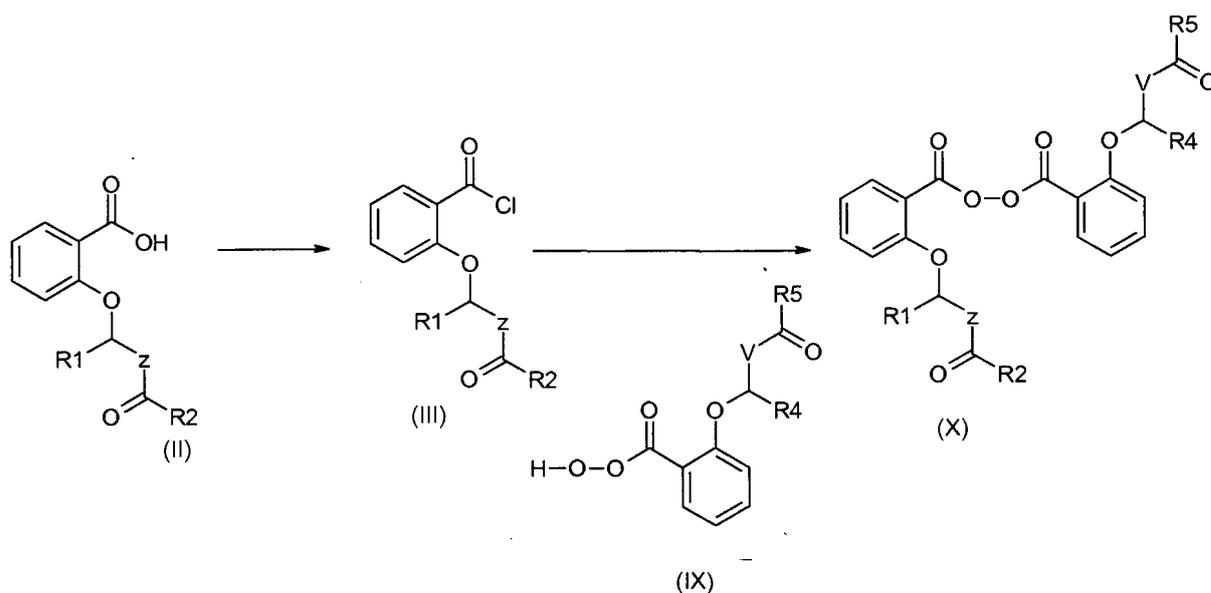
Esquema 4

Según el esquema 4, los peróxidos de fórmula general (VIII) son preparados por reacción entre dos ácidos carboxílicos de fórmula (VI), usando, por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida y peróxido de hidrógeno en una mezcla de solventes, tales como éter dietílico y diclorometano (Spantulescu, M.D., Jain, R.P., Derksen, D.J.,

Vederas, J.C., Org. Lett. 2003, 5(16), 2963-2965).

Los ácidos carboxílicos de fórmula general (VI) son preparados según los métodos descritos en el esquema 7.

- 5 En caso de que el grupo Y definido en la fórmula (I) no sea un hidrógeno, de que el grupo R1 definido en la fórmula (I) sea diferente del grupo R4, de que el grupo R2 definido en la fórmula (I) sea diferente del grupo R5 y de que el grupo Z definido en la fórmula (I) sea diferente del grupo V, los compuestos de fórmula general (I) son preparados siguiendo el esquema de reacción 5 o el esquema de reacción 6 que se presentan a continuación.



10

Esquema 5

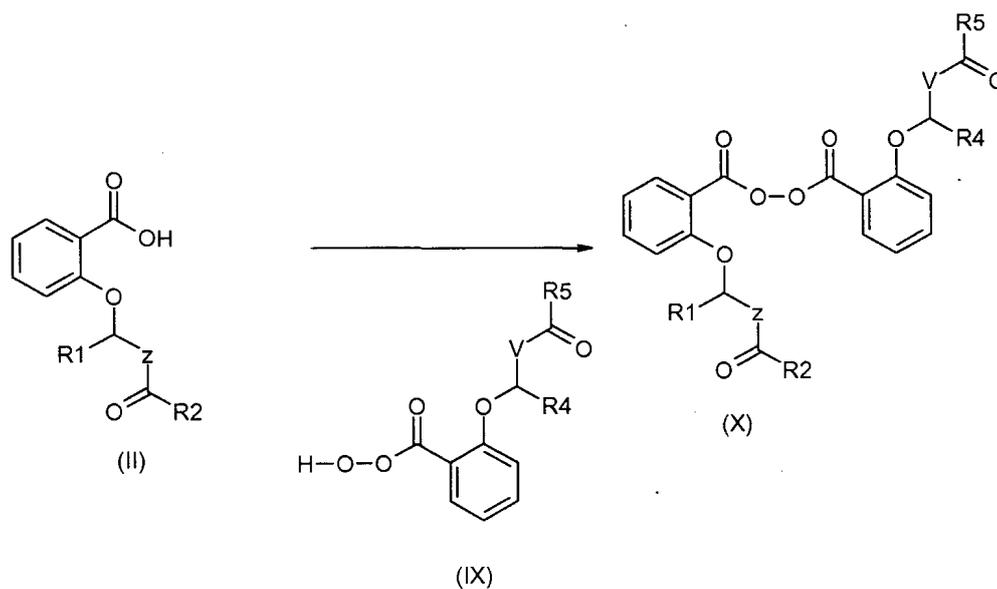
15 Según el esquema 5, los cloruros de ácido de fórmula general (III) son preparados a partir del ácido carboxílico (II) por métodos seleccionados entre los que son conocidos para un experto en la técnica (EP 1.219.682). Comprenden el uso de cloruro de tionilo y piridina en un solvente, tal como tolueno o diclorometano, por ejemplo.

Los ácidos carboxílicos de fórmula general (II) son preparados según el método descrito en el esquema 7.

20 En una etapa final, los compuestos de fórmula general (X) pueden ser preparados por copulación entre los cloruros de acilo de fórmula (III) y el perácido de fórmula (IX), por ejemplo usando piridina como base en una mezcla de solventes, tales como diclorometano y cloroformo.

25 El perácido de fórmula general (IX) es preparado según el método descrito en el esquema 9 a partir del peróxido definido en la fórmula (VIII).

25

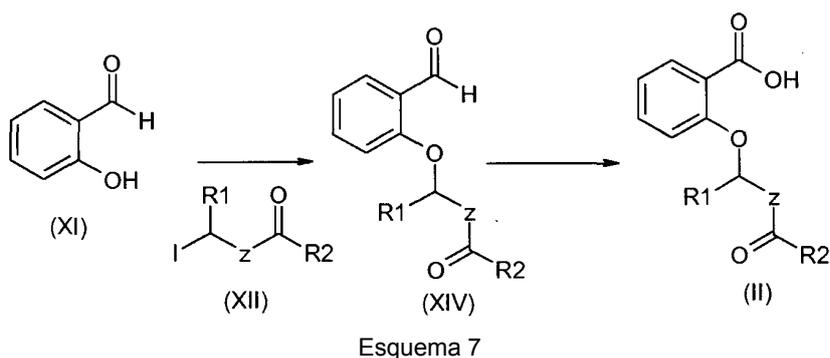


5 Según el esquema 6, los peróxidos de fórmula general (X) son preparados por copulación entre los ácidos carboxílicos de fórmula (II) y el perácido de fórmula (IX), por ejemplo usando N,N'-diciclohexilcarbodiimida como agente copulante en una mezcla de solventes, tales como éter dietílico y diclorometano.

10 Los ácidos carboxílicos de fórmula general (II) están comercializados o son preparados según el método descrito en el esquema 7.

El perácido de fórmula general (IX) es preparado según el método descrito en el esquema 9 a partir del peróxido definido en la fórmula (VIII).

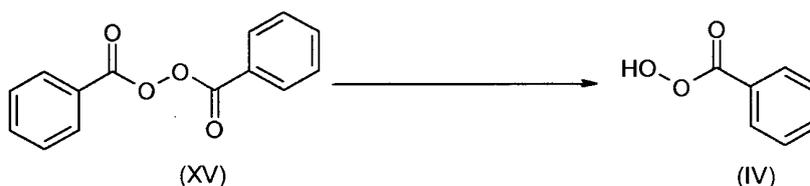
15 Los ácidos carboxílicos de fórmula (II) pueden ser preparados según el esquema de reacción 7. Los ácidos carboxílicos de fórmula (VI) son preparados según el mismo esquema de reacción.



20 Según el esquema 7, los aldehídos de fórmula (XIV) son preparados a partir del salicilaldehído (XI) por métodos seleccionados entre los que son conocidos para un experto en la técnica (Thomas, J.D., Sloan, K.B., Tetrahedron Lett. 2007, 48, 109-112). Éstos comprenden el uso de un haluro de fórmula (XII) o (XIII) y de bases tales como trietilamina, piridina o carbonato de potasio en un solvente, tal como acetona o diclorometano, por ejemplo.

25 En una etapa final, los ácidos carboxílicos de fórmula general (II) pueden ser preparados por oxidación de los aldehídos de fórmula (XIV) con perclorito de sodio en una mezcla de solventes, tales como agua y terc-butanol (Marsini, M.A., Gowin, K.M., Pettus, T.R.R., Org. Lett. 2006, 8(16), 3481-3483).

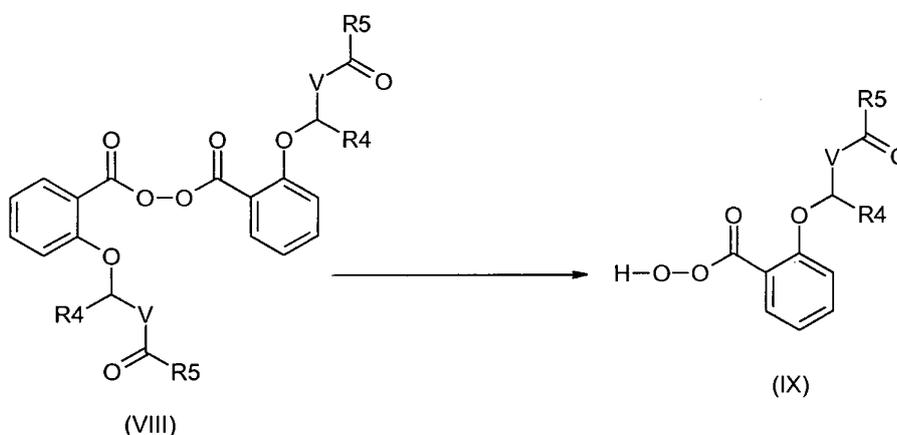
30 El perácido de fórmula (IV) puede ser preparado según el esquema de reacción 8.



Esquema 8

5 Según el esquema 8, el perácido de fórmula (IV) es preparado a partir de peróxido de dibenzoilo (XV) por métodos seleccionados entre los que son conocidos para un experto en la técnica (US 3.075.921). Éstos comprenden el uso de un peróxido (XV) y de sodio en una mezcla de solventes, tales como metanol y cloroformo.

Los perácidos de fórmula (IX) pueden ser preparados según el esquema de reacción 9.

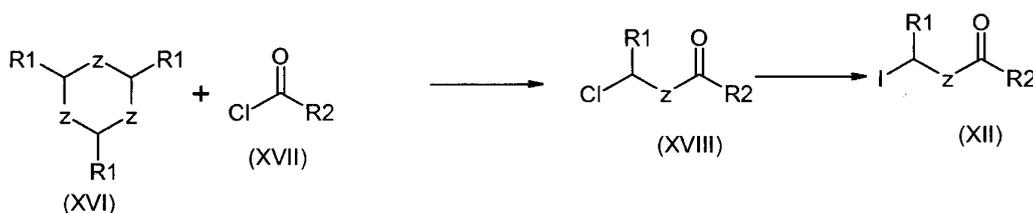


10

Esquema 9

15 Según el esquema 9, los perácidos de fórmula (IX) son preparados a partir del peróxido de fórmula (VIII) por métodos seleccionados entre los que son conocidos para un experto en la técnica (US 3.075.921). Éstos comprenden el uso de un peróxido (VIII) y de sodio en una mezcla de solventes, tales como metanol y cloroformo.

Los yoduros de fórmula (XII) pueden ser preparados según el esquema de reacción 10 o pueden adquiridos comercialmente.



20

Esquema 10

25 Según el esquema 10, los cloruros de fórmula (XVIII) pueden ser adquiridos comercialmente o son preparados a partir del cloruro de ácido de fórmula (XVII) por métodos seleccionados entre los que son conocidos para un experto en la técnica (Thomas, J.D., Sloans, K.B., Synthesis 2008, 2, 272-278, y Majumdar, S., Sloan, K.B., Bioorg. Med. Chem. 2006, 16, 3590-3594). Éstos comprenden el uso de una triazina o un trioxano de fórmula (XVI) en un solvente, tal como diclorometano, por ejemplo.

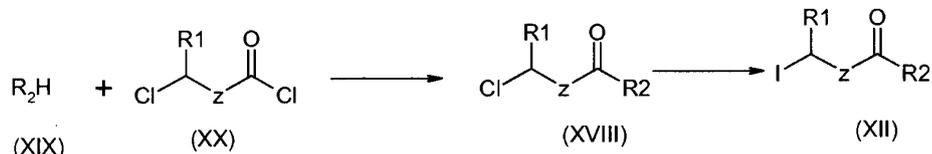
30 En una etapa final, los yoduros de fórmula (XII) son preparados a partir del cloruro de fórmula (XVIII) por métodos seleccionados entre los que son conocidos para un experto en la técnica. Éstos comprenden el uso de un cloruro de fórmula (XVIII) y de yoduro de sodio en un solvente, tal como acetona, por ejemplo.

Los cloruros de ácido de fórmula (XVII) y las triazinas o trioxanos de fórmula (XVI) pueden ser adquiridos

comercialmente.

En caso de que el grupo Z definido en la fórmula (I) sea un oxígeno y de que el grupo R2 definido en la fórmula (I) sea un alcoxi C<sub>1-10</sub>, los yoduros de fórmula (XII) pueden ser preparados según el esquema de reacción 11.

5



Esquema 11

10 Según el esquema 11, los cloruros de fórmula (XVIII) son preparados a partir del cloruro de ácido de fórmula (XX) por métodos seleccionados entre los que son conocidos por un experto en la técnica (Thomas, J.D., Sloan, K.B., Tetrahedron Lett. 2007, 48, 109-112). Éstos comprenden el uso de un alcohol de fórmula (XIX) y de bases tales como trietilamina y piridina en un solvente, tal como diclorometano, por ejemplo.

15 En una etapa final, los yoduros de fórmula (XII) son preparados a partir del cloruro de fórmula (XVIII) por métodos seleccionados entre los que son conocidos para un experto en la técnica (Thomas, J.D., Sloan, K.B., Tetrahedron Lett. 2007, 48, 109-112). Éstos comprenden el uso de un cloruro de fórmula (XVIII) y de yoduro de sodio en un solvente, tal como acetona, por ejemplo.

20 Los cloruros de ácido de fórmula (XX) y los alcoholes de fórmula (XIX) pueden ser adquiridos comercialmente.

Investigación de la sensibilidad de los peróxidos frente al peróxido de dibenzoílo sobre *Propionibacterium acnes*

Principio del ensayo:

25 El objetivo es evaluar la actividad antibacteriana de los peróxidos midiendo la concentración mínima inhibitoria (CMI). Se define la CMI como la concentración más baja de producto capaz de inhibir todo crecimiento visible.

Cepa microbiana y origen:

30 Se investiga la sensibilidad de los productos sobre dos cepas de la colección del Instituto Pasteur (CIP) de *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*):

- *P. acnes* CIP53.117, equivalente a ATCC6919, origen: lesión acneica facial (1920), fuente CRBIP, Instituto Pasteur, París
- 35 • *P. acnes* CIPA179, origen: glándula sebácea (1946), fuente CRBIP, Instituto Pasteur, París

Ensayos sobre los productos:

40 Se disuelven los productos a razón de 1.280 mg/l en una mezcla de etanol absoluto/Tween 80 estéril/caldo de Wilkins Chalgren estéril (5/10/85 v/v/v). Los rangos de dilución usados son una adaptación del método descrito por el CLSI para los métodos de dilución en medio líquido. El rango consiste en 10 concentraciones de 2,5 mg/l a 1.280 mg/l a intervalos de razón 2.

45 Se prepara la suspensión de *P. acnes* en caldo de Wilkins Chalgren y se calibra a una densidad óptica de aproximadamente 0,4 a una longitud de onda de 525 nm. Se diluye entonces a 1/10 en caldo de Wilkins Chalgren y se pone luego en las cúpulas de ensayo, para obtener una suspensión final de aproximadamente 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> UFC/ml en cada cúpula de ensayo.

50 Se distribuyen las soluciones de los productos de ensayo en una microplaca de 96 pocillos y se incuban a 36°C ± 2°C bajo una atmósfera anaerobia durante un mínimo de 72 h. Se considera la primera cúpula para la cual no existe ningún crecimiento visible a simple vista como la CMI.

Cepa	Ejemplo N° 1	Ejemplo N° 2
CIP53.117	320	160
CIPA179	320	80

**Ejemplo 1: Peróxido de bis(2-acetoximetoxi)benzoílo**

## 1-1 : 2-Acetoximetoxibenzaldehído

5 Se disuelven 20 g (185 mmol) de acetato de clorometilo en acetona, a lo cual se añaden 35 g (230 mmol) de yoduro de sodio. Después de agitar durante 24 horas, se disuelven 14,8 g (138 mmol) de salicilaldehído y 38,20 g (276 mmol) de carbonato de potasio en 100 ml de acetona. Se agita la mezcla a temperatura ambiente y se añade una suspensión recién preparada de acetato de yodometilo. Después de agitar durante 24 horas a 50°C, se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra después. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice y se eluye con una mezcla de heptano/acetato de etilo, 7/3. Se obtienen 21,79 g de 2-acetoximetoxibenzaldehído en forma de un aceite amarillo, con un rendimiento del 98%.

## 1-2: Ácido 2-acetoximetoxibenzoico

15 Se diluyen 21,79 g (112,2 mmol) de 2-acetoximetoxibenzaldehído y 100 ml (900 mmol) de 2-metil-2-buteno en 400 ml de terc-butanol. Se añade gota a gota una solución que contiene 41 g (337 mmol) de hidrógeno fosfato de sodio y 35 g (393 mmol) de clorito de sodio en 100 ml de agua a la mezcla de reacción, que se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evapora la mezcla a presión reducida y se disuelve el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se precipita el sólido blanco obtenido en heptano a 0°C. Se filtra el precipitado, se aclara luego con heptano y se seca. Se obtienen 14,8 g de ácido 2-acetoximetoxibenzoico en forma de un polvo blanco, con un rendimiento del 63%.

## 1-3: Peróxido de bis(2-acetoximetoxi)benzoílo

25 Se disuelven 4,9 g (24 mmol) de N,N'-diclohexilcarbodiimida en 50 ml de éter dietílico a -18°C. Se añaden 3,37 ml (60 mmol) de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno junto con 5 g (24 mmol) de ácido 2-acetoximetoxibenzoico disueltos en 50 ml de diclorometano. Después de agitar durante 1 hora a -18°C, se añaden 50 ml de éter dietílico y se filtra y luego concentra la mezcla de reacción. Se precipita el sólido obtenido en éter dietílico y se concentra el filtrado a presión reducida. Se obtienen 3 g de peróxido de bis(2-acetoximetoxi)benzoílo en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 60%.

$^1\text{H RMN}/\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  = 2,31 (s, 6H); 5,94 (s, 4H); 7,20 (m, 4H); 7,60 (t, J=7,6 Hz, 2H); 7,92 (d, 7,5 Hz, 2H).

35 **Ejemplo 2: Peróxido de (2-acetoximetoxibenzoil)benzoílo**

## 2-1: Ácido perbenzoico

40 Se disuelven 19 g (78 mmol) de peróxido de dibencilo en 125 ml de cloroformo a -5°C. Se añaden gota a gota 2,2 g (94 mmol) de sodio disuelto en 50 ml de metanol bajo una corriente de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos a -5°C, se añade agua helada y se acidifica el medio con una solución acuosa de ácido sulfúrico 2N. Se extrae con diclorometano y luego se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se obtienen 9 g de ácido perbenzoico en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 83%.

## 45 2-2: Peróxido de (2-acetoximetoxibenzoil)benzoílo

50 Se disuelven 5 g (24 mmol) de ácido 2-acetoximetoxibenzoico (preparado como se describe en el ejemplo 1-2) y 3,3 g (24 mmol) de ácido bencenocarboxílico en 150 ml de una mezcla de éter dietílico/diclorometano, 6/4. Se enfría la solución hasta 0°C y se añaden luego gota a gota 4,9 g (24 mmol) de N,N'-diclohexilcarbodiimida disuelta en 85 ml de éter dietílico. Después de agitar durante 3 horas a 0°C, se filtra la mezcla de reacción y se concentra luego. Se precipita el residuo en éter dietílico y se concentra el filtrado a presión reducida. Se obtienen 5 g de peróxido de (2-acetoximetoxibenzoil)benzoílo en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 63%.

55  $^1\text{H RMN}/\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  = 2,06 (s, 3H); 5,78 (s, 2H); 7,11 (m, 2H); 7,44 (t, J= 7,8 Hz, 2H); 7,52 (t, J= 7,5 Hz, 1H); 7,59 (t, J=7,8 Hz, 1H); 7,85 (dd, J= 1,72 Hz, J= 7,7 Hz, 1H); 8,00 (dd, J= 8,5 Hz, J= 1,4 Hz, 2H).

Evaluación de la actividad antiinflamatoria de los peróxidos tras una única administración tópica en el edema auricular inducido por TPA.

60 Principio del ensayo: el objetivo es evaluar la actividad antiinflamatoria de los peróxidos midiendo el grosor de la oreja del ratón tras aplicación tópica de TPA. Se define la actividad antiinflamatoria como el porcentaje de inhibición del edema auricular inducido por TPA.

El objetivo del estudio era demostrar el efecto antiinflamatorio de nuevos peróxidos en comparación con el BPO (peróxido de benzoílo).

Ensayo sobre los productos:

5 Se indujo un edema mediante una aplicación tópica única de 20 µl de TPA disuelto en acetona al 0,01%. Se realizó luego una única aplicación tópica de los compuestos de ensayo disueltos en solución de TPA.

Método de evaluación:

10 Se midió el grosor de la oreja a T 6 h.

Se expresan los resultados en porcentajes en base a la inhibición del edema inducido por la aplicación de TPA. Se estudió el peróxido de benzoílo (BPO) 2 veces como peróxido de referencia.

15

	Edema auricular		Inhibición vs TPA (%)
	Media	SEM	
TPA 0,01%	28,80	1,67	N/D
TPA 0,01% + BPO 5%	17,60	4,45	21,4
TPA 0,01% + BPO 5%	20,80	2,59	27,8
TPA 0,01% + Ej. 2 1%	20,40	2,74	19,7
TPA 0,01% + Ej. 2 2,5%	14,60	2,73	42,5
TPA 0,01% + Ej. 2 5%	7,20	1,85	71,7
TPA 0,01% + Ej. 1 1%	13,80	3,53	45,7
TPA 0,01% + Ej. 1 2,5%	6,40	1,38	74,8
TPA 0,01% + Ej. 1 5%	4,60	0,58	81,9

Conclusión:

20 El objetivo de este estudio era demostrar el efecto antiinflamatorio de nuevos peróxidos tras una única aplicación tópica en el modelo del edema auricular inducido por TPA en ratón.

El Ej. nº 2 mostró un moderado efecto antiinflamatorio.

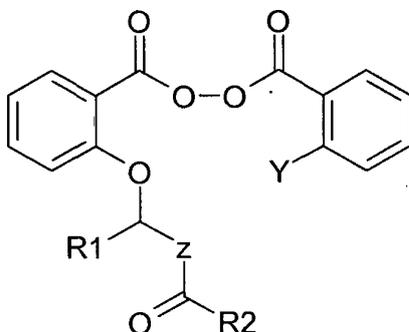
El Ej. nº 1 mostró un fuerte efecto antiinflamatorio dependiente de dosis.

25 Al comparar con el BPO al 5%, podemos clasificar los compuestos de ensayo como sigue:

El Ej. nº 1 al 5% parece ligeramente mejor que el Ej. nº 2 al 5% y ambos son superiores en comparación con el BPO al 5%.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la siguiente fórmula general (I):

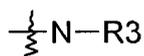


5

en la cual:

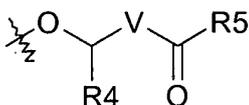
- Z representa un oxígeno o la siguiente secuencia:

10



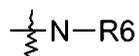
- Y representa un hidrógeno o la siguiente secuencia:

15



- V representa un oxígeno o la siguiente secuencia:

20



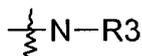
- R3 y R6 representan, idéntica o independientemente, un hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>
- R1 y R4 representan, idéntica o independientemente, un hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>
- R2 y R5 representan, idéntica o independientemente, un alquilo C<sub>1-10</sub> o un alcoxi C<sub>1-10</sub>

25

2. Compuestos según la Reivindicación 1, **caracterizados por el hecho de que:**

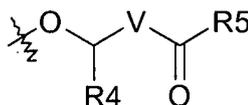
a. Z representa un oxígeno o la siguiente secuencia:

30

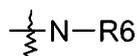


b. Y representa un hidrógeno o la siguiente secuencia:

35



c. V representa un oxígeno o la siguiente secuencia:



- d. R3 y R6 representan, idéntica o independientemente, un hidrógeno, un metilo o un etilo  
 e. R1 y R4 representan, idéntica o independientemente, un hidrógeno o un metilo  
 f. R2 y R5 representan, idéntica o independientemente, un alquilo C<sub>1-4</sub> o un alcoxi C<sub>1-4</sub>

5 3. Compuesto según una de las Reivindicaciones 1 ó 2 seleccionado entre la lista que comprende los siguientes compuestos:

- 10 peróxido de bis(2-acetoximetoxi)benzoílo  
 peróxido de (2-acetoximetoxibenzoil)benzoílo  
 peróxido de bis(2-propioniloximetoxi)benzoílo  
 peróxido de (2-propioniloximetoxibenzoil)benzoílo  
 peróxido de bis(2-butililoximetoxi)benzoílo  
 peróxido de (2-butililoximetoxibenzoil)benzoílo  
 15 peróxido de bis(2-pentanoiloximetoxi)benzoílo  
 peróxido de (2-pentanoiloximetoxibenzoil)benzoílo  
 peróxido de bis(2-isobutililoximetoxi)benzoílo  
 peróxido de (2-isobutililoximetoxibenzoil)benzoílo  
 peróxido de bis[2-(2,2-dimetilpropioniloximetoxi)]benzoílo  
 peróxido de [2-(2,2-dimetilpropioniloximetoxi)benzoil]benzoílo  
 20 peróxido de bis[2-(1-acetoxietoxi)]benzoílo  
 peróxido de [2-(1-acetoxietoxi)benzoil]benzoílo  
 peróxido de bis(2-etoxicarboniloximetoxi)benzoílo  
 peróxido de (2-etoxicarboniloximetoxibenzoil)benzoílo  
 25 peróxido de bis(2-propoxicarboniloximetoxi)benzoílo  
 peróxido de (2-propoxicarboniloximetoxibenzoil)benzoílo  
 peróxido de bis(2-butoxicarboniloximetoxi)benzoílo  
 peróxido de (2-butoxicarboniloximetoxibenzoil)benzoílo  
 peróxido de bis(2-isopropoxicarboniloximetoxi)benzoílo  
 peróxido de (2-isopropoxicarboniloximetoxibenzoil)benzoílo  
 30 peróxido de bis(2-terc-butoxicarboniloximetoxi)benzoílo  
 peróxido de (2-terc-butoxicarboniloximetoxibenzoil)benzoílo  
 peróxido de bis[2-(etoxicarbonilaminometoxi)]benzoílo  
 peróxido de [2-(etoxicarbonilaminometoxi)benzoil]benzoílo  
 peróxido de bis[2-[(etoxicarboniletilamino)metoxi]]benzoílo  
 35 peróxido de (2-[(etoxicarboniletilamino)metoxi]benzoil)benzoílo  
 peróxido de bis[2-[(etoxicarbonilmetilamino)metoxi]]benzoílo  
 peróxido de (2-[(etoxicarbonilmetilamino)metoxi]benzoil)benzoílo  
 peróxido de bis[2-[(metilpropoxicarbonilamino)metoxi]]benzoílo  
 peróxido de (2-[(metilpropoxicarbonilamino)metoxi]benzoil)benzoílo  
 40 peróxido de bis[2-[(butoxicarbonilmetilamino)metoxi]]benzoílo  
 peróxido de (2-[(butoxicarbonilmetilamino)metoxi]benzoil)benzoílo  
 peróxido de bis[2-[(isopropoxicarbonilmetilamino)metoxi]]benzoílo  
 peróxido de (2-[(isopropoxicarbonilmetilamino)metoxi]benzoil)benzoílo  
 45 peróxido de bis[2-[(terc-butoxicarbonilmetilamino)metoxi]]benzoílo  
 peróxido de (2-[(terc-butoxicarbonilmetilamino)metoxi]benzoil)benzoílo  
 peróxido de bis[2-(1-etoxicarboniloxietoxi)]benzoílo  
 peróxido de [2-(1-etoxicarboniloxietoxi)benzoil]benzoílo

50 4. Compuesto según una de las Reivindicaciones 1 a 3 como producto medicinal.

5. Compuesto según una de las Reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento de patologías o trastornos asociados a la presencia de *Propionibacterium acnes*.

55 6. Compuesto según una de las Reivindicaciones 1 a 5 para incorporación en una composición cosmética, **caracterizado por** inhibir la proliferación de gérmenes patogénicos implicados en el desarrollo de trastornos cutáneos de tipo acné, especialmente *P. acnes*.