

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 491 640**

51 Int. Cl.:

**C07C 409/34** (2006.01)

**A61K 8/38** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

**C07C 409/40** (2006.01)

**A61K 8/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2010 E 10790945 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2509944**

54 Título: **Nuevos derivados de peróxido, su procedimiento de preparación y su uso en medicina humana y en cosméticos para el tratamiento o la prevención del acné**

30 Prioridad:

**10.12.2009 FR 0958846**

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

**08.09.2014**

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT  
(100.0%)  
2400 Route des Colles Les Templiers  
06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 491 640 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

Nuevos derivados de peróxido, su procedimiento de preparación y su uso en medicina humana y 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 de aproximadamente veinte a aproximadamente treinta años de edad, o puede incluso persistir a través de la vida adulta. El proceso de desarrollo del acné ha sido descrito por W. J. Cunliffe en 'New Approaches to Acne Treatment', publicado por Martin Dunitz, Londres, 1989.

10 El acné vulgar es un trastorno crónico de los folículos (aparatos) pilosabáceos que se caracteriza por comedones (puntos negros), pápulas, pústulas, quistes, nódulos y con frecuencia cicatrices que aparecen en las regiones más visibles de la piel, en particular en la cara, en el pecho, en la espalda y a veces en el cuello y en la parte superior de los brazos.

15 El aparato pilosabáceo está en gran medida bajo el control de hormonas endógenas (principalmente andrógenos), que están presentes en concentraciones inusualmente altas en la sangre durante la adolescencia y la pubertad y se reflejan en una producción excesiva de sebo. Esta situación puede empeorar debido a un aumento concomitante en el grado de queratinización de la capa córnea de la piel (estrato córneo). A medida que las células córneas proliferan, éstas pueden formar un tapón oclusivo o comedón que, en combinación con la mayor producción de sebo, constituye un medio ideal para la proliferación de las cepas que residen en la piel, tales como la bacteria anaerobia Gram positiva *Propionibacterium acnes*.

20 Los folículos expuestos pueden asumir un color oscuro debido a la deposición de pigmento que se origina a partir de las células dañadas de la capa profunda de la piel.

25 El acné es una afección que comprende varias etapas y, en su forma más severa, da lugar a hospitalización del paciente y a un significativo malestar, con presencia a largo plazo de cicatrices cutáneas.

30 Existe una necesidad de tratamientos mejorados del acné que prevengan de manera efectiva la evolución de la afección hacia su forma más severa y que puedan ser usados sin efectos desfavorables por la mayoría de las personas afectadas.

35 Se dispone actualmente de muchos tratamientos para tratar el acné, pero cada tratamiento desafortunadamente tiene límites que sería deseable vencer.

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

40 Estos agentes incluyen, por ejemplo, hormonas o agonistas y antagonistas de hormonas (EPAI 0.563.813 y EE.UU. 5.439.923), agentes antimicrobianos (EE.UU. 4.446.145, GB 2.088.717, GB 2.090.135, GB 1.054.124 y EE.UU. 5.409.917) o ácido salicílico (EE.UU. 4.514.385, EE.UU. 4.355.028, EPAI 0.052.705, FR-A 2.581.542 y FR-A 2.607.498).

45 Los problemas asociados al tratamiento tópico del acné usando cremas, geles, emulsiones o lociones incluyen la falta de precisión de la aplicación y la ausencia de un control preciso de la dosis en el sitio de destino. La aplicación de una crema, de un gel, de una emulsión o de una loción se refleja en la exposición de un área superficial considerablemente mayor que la cubierta por la lesión, lo que tiene el efecto de exponer piel sana normal a la formulación antiacné. Así, por ejemplo, el ácido salicílico es irritante para la piel normal en el caso de una exposición prolongada, en particular a altas concentraciones. También se conocen por EE.UU. 4.364.940 composiciones en forma de loción o de crema que contienen derivados acilsalicílico para el tratamiento tópico del acné.

50 La administración por vía oral de agentes antiacné es comúnmente realizada en casos severos de acné. Éstos han sido 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 el contexto de la administración de compuestos activos antiacné por vía oral.

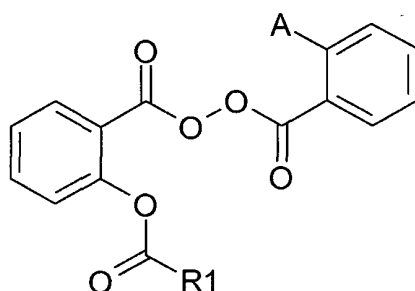
55 Así, por ejemplo, la isotretinoína, que es un derivado de la vitamina A, exhibe riesgos asociados de teratogenicidad y puede constituir un riesgo para mujeres en edad reproductiva.

60 La administración oral de antibióticos adecuados para el tratamiento del acné puede ir acompañada de la aparición de efectos colaterales, tales como calambres abdominales, glosofitia, tos, diarrea, fatiga, irritación bucal y otros síntomas no deseables.

Existe, por lo tanto, una clara necesidad médica y cosmética de tratamiento de las afecciones y patologías relacionadas.

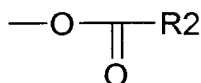
5 En este contexto, la presente invención propone proporcionar nuevos derivados de peróxido que tienen una mejor eficacia antiacné como resultado, por ejemplo, de una mejor actividad bactericida que los compuestos de la técnica anterior, tales como el peróxido de benzoílo, controlando al mismo tiempo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

10 Una materia objeto de la presente invención son compuestos de la siguiente fórmula general (I):



en donde:

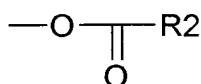
15 R1 representa un alquilo inferior, un alquilo superior, un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un alcoxi inferior, un alcoxi superior, un cicloalquiloxi, un cicloalquilalcoxi, un arilo, un ariloxi o un mono- o dialquilamino;  
A representa un hidrógeno o la siguiente secuencia:



20 R2 representa un alcoxi inferior, un alcoxi superior, un cicloalquiloxi, un cicloalquilalcoxi, un ariloxi o un mono- o dialquilamino.

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

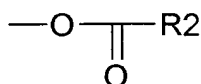
- R1 representa un alquilo inferior, un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un alcoxi inferior, un cicloalquiloxi o un mono- o dialquilamino;  
A representa un hidrógeno o un grupo definido de dicho tipo:



- R2 representa un alcoxi inferior, un cicloalquiloxi o un mono- o dialquilamino.

35 Aún según la presente invención, los compuestos particularmente preferidos correspondientes a la fórmula general (I) son aquéllos para los cuales:

- R1 representa un alquilo inferior, un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un alcoxi inferior o un cicloalquiloxi;  
A representa un hidrógeno o un grupo definido de dicho tipo:



- R2 representa un alcoxi inferior o un cicloalquiloxi.

45 Según la presente invención, el término "un alquilo inferior" significa una cadena hidrocarbonada saturada y lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono.

Según la presente invención, el término "un alquilo superior" significa una cadena hidrocarbonada saturada y lineal o

ramificada de 5 a 10 átomos de carbono.

Según la presente invención, el término "un cicloalquilo" significa una cadena hidrocarbonada saturada y cíclica, biccíclica o tricíclica de 3 a 10 átomos de carbono.

5 Según la presente invención, el término "un cicloalquilalquilo" significa un alquilo substituido por un cicloalquilo.

Según la presente invención, el término "un alcoxi inferior" significa un átomo de oxígeno substituido por un alquilo inferior.

10 Según la presente invención, el término "un alcoxi superior" significa un átomo de oxígeno substituido por un alquilo superior.

15 Según la presente invención, el término "un arilo" significa un fenilo o naftilo sin substituir.

Según la presente invención, el término "un ariloxi" significa un átomo de oxígeno substituido por un arilo.

20 Según la presente invención, el término "un cicloalquilalcoxi" significa un átomo de oxígeno substituido por un cicloalquil(alquilo inferior).

Según la presente invención, el término "un cicloalcoxi" significa un átomo de oxígeno substituido por un cicloalquilo.

25 Según la presente invención, el término "un mono- o dialquilamino" significa un amino substituido por uno o dos alquilos inferiores idénticos o diferentes.

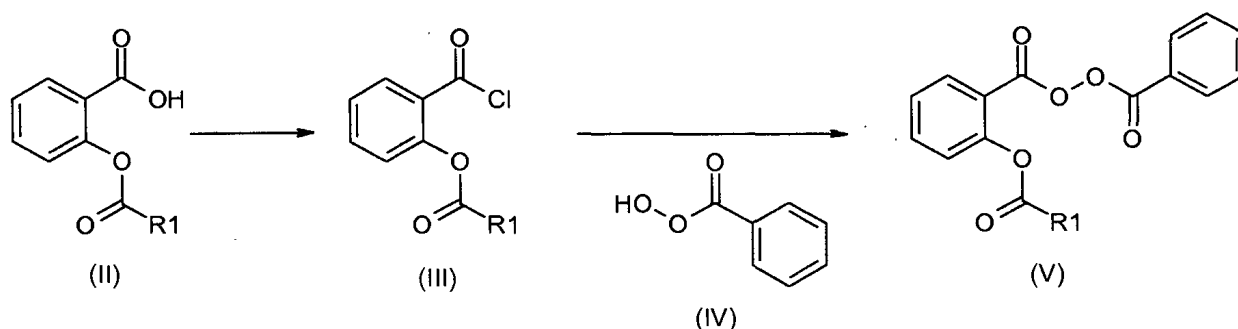
Se puede hacer mención, en particular, entre los compuestos de fórmula general (I) que entran dentro del alcance de la presente invención, a los siguientes:

- 30 Ejemplo 1: Peróxido de (2-(etoxicarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 2: Peróxido de (2-(terc-butoxicarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 3: Peróxido de bis(2-(etoxicarboniloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 4: Peróxido de bis(2-(terc-butoxicarboniloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 5: Peróxido de (2-(isopropoxycarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 35 Ejemplo 6: Peróxido de bis(2-(isopropoxycarboniloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 7: Peróxido de (2-(ciclohexiloxycarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 8: Peróxido de bis(2-(ciclohexiloxycarboniloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 9: Peróxido de (2-(terc-butiriloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 10: Peróxido de (2-(isobutililoxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 11: Peróxido de (2-(ciclohexanocarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 40 Ejemplo 12: Peróxido de [2-(2-(adamantan-1-il)acetoxi)benzoil]benzoílo  
 Ejemplo 13: Peróxido de [2-(adamanteno-1-carboniloxi)benzoil]benzoílo  
 Ejemplo 14: Peróxido de (2-(fenoxicarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 16: Peróxido de (2-(propoxycarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 17: Peróxido de (2-(butoxicarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 45 Ejemplo 18: Peróxido de (2-(sec-butoxicarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 19: Peróxido de (2-(isobutoxicarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 20: Peróxido de (2-(propioniloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 21: Peróxido de (2-(butiriloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 22: Peróxido de (2-(pentanoiloxi)benzoil)benzoílo  
 50 Ejemplo 23: Peróxido de [2-(3-metilbutiriloxi)benzoil]benzoílo  
 Ejemplo 24: Peróxido de [2-(2-metilbutiriloxi)benzoil]benzoílo  
 Ejemplo 25: Peróxido de (2-(ciclopropanocarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 26: Peróxido de (2-(ciclobutanocarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 27: Peróxido de (2-(ciclopentanocarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 55 Ejemplo 28: Peróxido de (2-(benzoiloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 29: Peróxido de (2-(dimetilcarbamoiloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 30: Peróxido de (2-(dietilcarbamoiloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 31: Peróxido de (2-(metilcarbamoiloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 32: Peróxido de (2-(etilcarbamoiloxi)benzoil)benzoílo  
 60 Ejemplo 33: Peróxido de (2-(isopropilcarbamoiloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 34: Peróxido de (2-(propilcarbamoiloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 35: Peróxido de [2-((isopropil)(metil)carbamoiloxi)benzoil]benzoílo  
 Ejemplo 36: Peróxido de [2-((etil)(isopropil)carbamoiloxi)benzoil]benzoílo

- Ejemplo 37: Peróxido de (2-(hexanoiloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 38: Peróxido de (2-(heptanoiloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 39: Peróxido de (2-(octanoiloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 40: Peróxido de (2-(nonanoiloxi)benzoil)benzoílo  
 5 Ejemplo 41: Peróxido de [2-(2-etilbutiriloxi)benzoil]benzoílo  
 Ejemplo 42: Peróxido de (2-(3,3-dimetilbutiriloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 43: Peróxido de (2-(pentiloxicarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 44: Peróxido de (2-(hexiloxicarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 45: Peróxido de (2-(heptiloxicarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 10 Ejemplo 46: Peróxido de (2-(octiloxicarboniloxi)benzoil)benzoílo  
 Ejemplo 47: Peróxido de [2-(1-etilpropoxicarboniloxi)benzoil]benzoílo  
 Ejemplo 48: Peróxido de [2-(2,2-dimetilpropoxicarboniloxi)benzoil]benzoílo  
 Ejemplo 49: Peróxido de bis(2-(fenoxicarboniloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 51: Peróxido de bis(2-(propoxicarboniloxi)benzoílo)  
 15 Ejemplo 52: Peróxido de bis(2-(butoxicarboniloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 55: Peróxido de bis(2-(dimetilcarbamoiloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 56: Peróxido de bis(2-(dietilcarbamoiloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 57: Peróxido de bis(2-(metilcarbamoiloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 58: Peróxido de bis(2-(etilcarbamoiloxi)benzoílo)  
 20 Ejemplo 59: Peróxido de bis(2-(isopropilcarbamoiloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 60: Peróxido de bis(2-propilcarbamoiloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 61: Peróxido de bis(2-((isopropil)(metil)carbamoiloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 62: Peróxido de bis(2-((etil)(isopropil)carbamoiloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 63: Peróxido de bis(2-(pentiloxicarboniloxi)benzoílo)  
 25 Ejemplo 64: Peróxido de bis(2-(hexiloxicarboniloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 65: Peróxido de bis(2-(heptiloxicarboniloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 66: Peróxido de bis(2-(octiloxicarboniloxi)benzoílo)  
 Ejemplo 67: Peróxido de bis[2-(1-etilpropoxicarboniloxi)benzoil]  
 Ejemplo 68: Peróxido de bis[2-(2,2-dimetilpropoxicarboniloxi)benzoil]  
 30 Ejemplo 74: Peróxido de (2-(etoxicarboniloxi)benzoil)-2-(isobutiriloxi)benzoílo  
 Ejemplo 75: Peróxido de (2-(etoxicarboniloxi)benzoil)-2-(terc-butiriloxi)benzoílo  
 Ejemplo 76: Peróxido de (2-(etoxicarboniloxi)benzoil)-2-(ciclohexanocarboniloxi)benzoílo  
 Ejemplo 77: Peróxido de (2-(etoxicarboniloxi)benzoil)-2-(metilcarbamoiloxi)benzoílo  
 35 Ejemplo 78: Peróxido de (2-(etoxicarboniloxi)benzoil)-2-(dimetilcarbamoiloxi)benzoílo  
 Ejemplo 79: Peróxido de (2-(isopropoxicarboniloxi)benzoil)-2-(isobutiriloxi)benzoílo  
 Ejemplo 80: Peróxido de (2-(isopropoxicarboniloxi)benzoil)-2-(terc-butiriloxi)benzoílo  
 Ejemplo 81: Peróxido de (2-(isopropoxicarboniloxi)benzoil)-2-(ciclohexanocarboniloxi)benzoílo  
 Ejemplo 82: Peróxido de (2-(isopropoxicarboniloxi)benzoil)-2-(metilcarbamoiloxi)benzoílo  
 Ejemplo 83: Peróxido de (2-(isopropoxicarboniloxi)benzoil)-2-(dimetilcarbamoiloxi)benzoílo  
 40 Ejemplo 84: Peróxido de (2-(terc-butoxicarboniloxi)benzoil)-2-(isobutiriloxi)benzoílo  
 Ejemplo 85: Peróxido de (2-(terc-butoxicarboniloxi)benzoil)-2-(terc-butiriloxi)benzoílo  
 Ejemplo 86: Peróxido de (2-(terc-butoxicarboniloxi)benzoil)-2-(ciclohexanocarboniloxi)benzoílo  
 Ejemplo 87: Peróxido de (2-(terc-butoxicarboniloxi)benzoil)-2-(metilcarbamoiloxi)benzoílo  
 Ejemplo 88: Peróxido de (2-(terc-butoxicarboniloxi)benzoil)-2-(dimetilcarbamoiloxi)benzoílo  
 45 Ejemplo 89: Peróxido de (2-(ciclohexiloxicarboniloxi)benzoil)-2-(isobutiriloxi)benzoílo  
 Ejemplo 90: Peróxido de (2-(ciclohexiloxicarboniloxi)benzoil)-2-(terc-butiriloxi)benzoílo  
 Ejemplo 91: Peróxido de (2-(ciclohexiloxicarboniloxi)benzoil)-2-(ciclohexanocarboniloxi)benzoílo  
 Ejemplo 92: Peróxido de (2-(ciclohexiloxicarboniloxi)benzoil)-2-(metilcarbamoiloxi)benzoílo  
 Ejemplo 93: Peróxido de (2-(ciclohexiloxicarboniloxi)benzoil)-2-(dimetilcarbamoiloxi)benzoílo  
 50 Ejemplo 94: Peróxido de (2-(etoxicarboniloxi)benzoil)-2-(isopropoxicarboniloxi)benzoílo  
 Ejemplo 95: Peróxido de (2-(etoxicarboniloxi)benzoil)-2-(terc-butoxicarboniloxi)benzoílo  
 Ejemplo 96: Peróxido de (2-(etoxicarboniloxi)benzoil)-2-(ciclohexiloxicarboniloxi)benzoílo  
 Ejemplo 97: Peróxido de (2-(terc-butiriloxi)benzoil)-2-(ciclohexiloxicarboniloxi)benzoílo

55 A continuación, se da una descripción general de métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I). En estos esquemas, y en la descripción del procedimiento que se dará más adelante, todos los substituyentes son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), a menos que se especifique algo diferente.

60 En caso de que el grupo A definido en la fórmula (I) sea un hidrógeno, los compuestos de fórmula general (I) son preparados según el Esquema de Reacción 1 o el Esquema de Reacción 2 que se presentan a continuación.



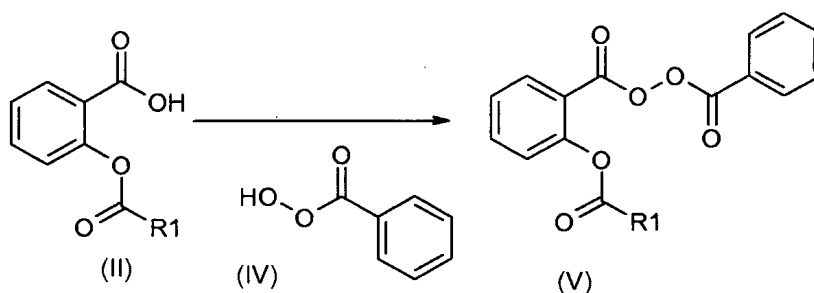
Esquema 1

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 conocidos para un experto en la técnica (EP 1.219.682). Éstos comprenden el uso de cloruro de tionilo y de piridina en un solvente, tal como tolueno o diclorometano, por ejemplo.

Los ácidos carboxílicos de fórmula general (II) pueden ser adquiridos comercialmente o son preparados según los métodos descritos en los Esquemas 7 y 8.

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 como base piridina en una mezcla de solventes, tales como diclorometano y cloroformo (Evanochko, W. T. y Shevlin, P. B.; J. Org. Chem., 1979, 44(24), 4426-4430).

Se prepara el perácido de fórmula general (IV) a partir de peróxido de benzoílo según el método descrito en el Esquema 11.



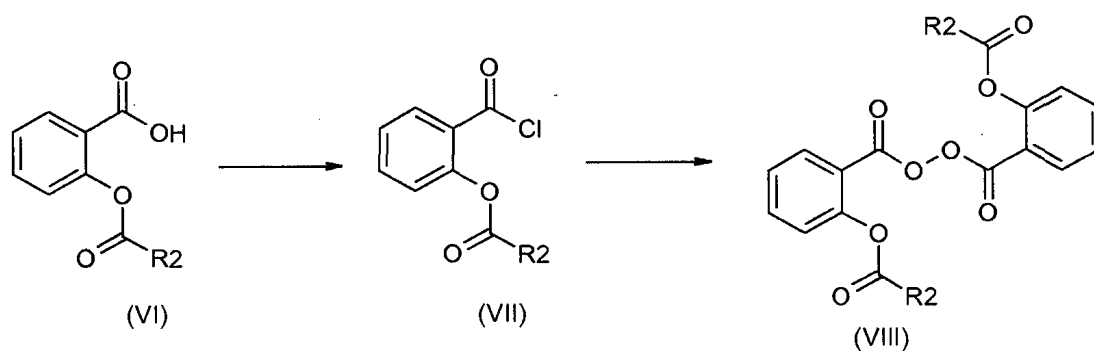
Esquema 2

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) utilizando, por ejemplo, como agente copulante N,N'-diciclohexilcarbodiimida en una mezcla de solventes, tales como éter dietílico y diclorometano (Spantulescu, M. D.; Jain, R. P.; Derksen, D. J. y Vederas, J. C.; Org. Lett., 2003, 5(16), 2963-2965).

Los ácidos carboxílicos de fórmula general (II) pueden ser adquiridos comercialmente o son preparados según los métodos descritos en los Esquemas 7 y 8.

El perácido de fórmula general (IV) es preparado a partir de peróxido de benzoílo según el método descrito en el Esquema 11.

En caso de que el grupo A definido en la fórmula (I) no sea un hidrógeno y de que el grupo R2 sea idéntico al grupo R1, los compuestos de fórmula general (I) son preparados según el Esquema de Reacción 3 o el Esquema de Reacción 4 que se presentan a continuación.

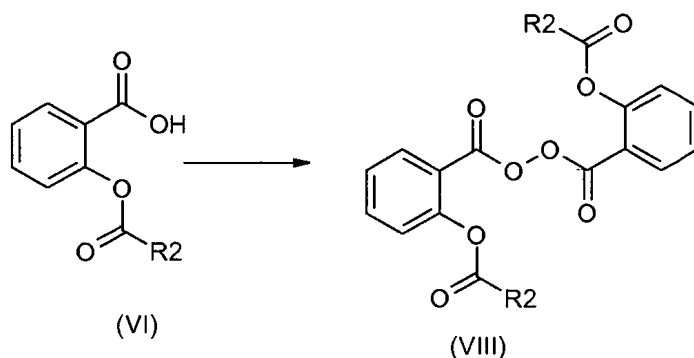


Esquema 3

5 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 conocidos para una persona experta en la técnica (EP 1.219.682). Éstos comprenden el uso de cloruro de tionilo y de 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 los Esquemas 9 y 10.

10 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 conocidos para una persona experta en la técnica (EP 0.108.821). Éstos comprenden el uso de peróxido de hidrógeno y de bicarbonato de sodio en un solvente, tal como tetrahidrofurano, por ejemplo.

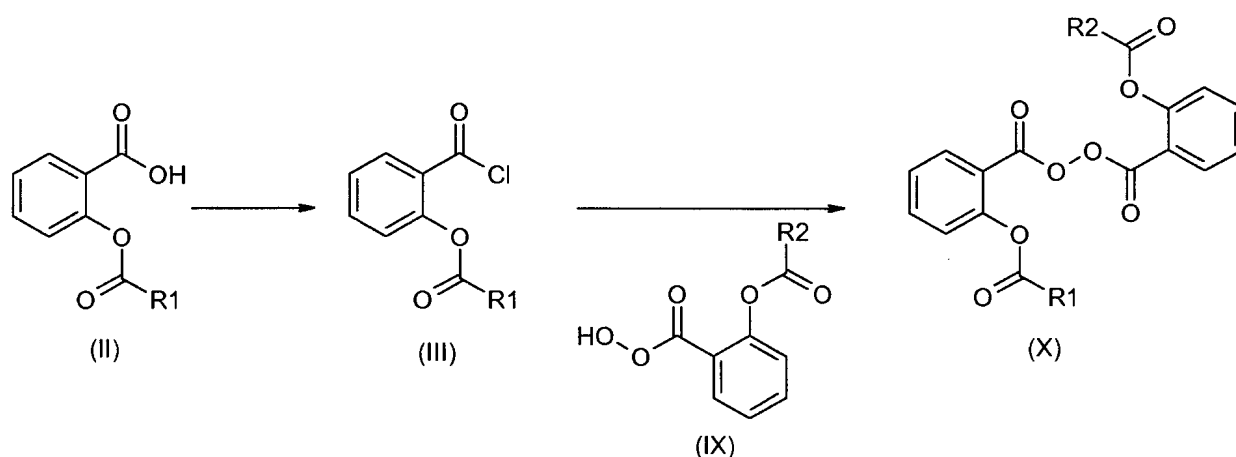


Esquema 4

15 Según el Esquema 4, los peróxidos de fórmula general (VIII) son preparados por reacción entre dos ácidos carboxílicos de fórmula (VI) utilizando, por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida y peróxido de hidrógeno, por ejemplo en una mezcla de solventes, tales como éter dietílico y diclorometano (Spantulescu, M. D.; Jain, R. P.;  
20 Derksen, D. J.; Vederas, J. C.; Org. Lett., 2003, 5(16), 2963-2965).

Los ácidos carboxílicos de fórmula general (VI) pueden ser adquiridos comercialmente o son preparados según los métodos descritos en los Esquemas 9 y 10.

25 En caso de que el grupo A definido en la fórmula (I) no sea un hidrógeno y de que el grupo R2 sea diferente del grupo R1, los compuestos de fórmula general (I) son preparados según el Esquema de Reacción 5 y el Esquema de Reacción 6 que se presentan a continuación.



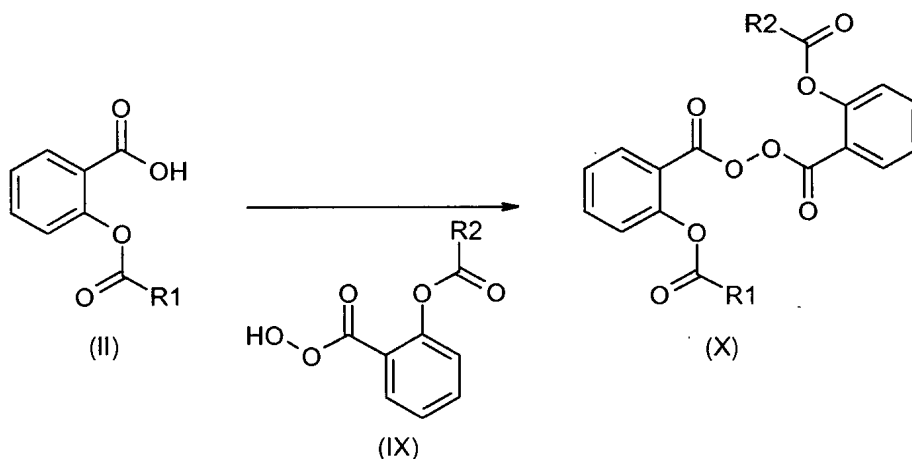
Esquema 5

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 conocidos para una persona experta en la técnica (EP 1.219.682). Estos comprenden el uso de cloruro de tionilo y de piridina en un solvente, tal como tolueno o diclorometano, por ejemplo.

Los ácidos carboxílicos de fórmula general (II) pueden ser adquiridos comercialmente o son preparados según los métodos descritos en los Esquemas 7 y 8.

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) utilizando, como base, piridina, por ejemplo en una mezcla de solventes, tales como diclorometano y cloroformo.

El perácido de fórmula general (IX) es preparado según el método descrito en el Esquema 12 partiendo del peróxido de fórmula (VIII).



Esquema 6

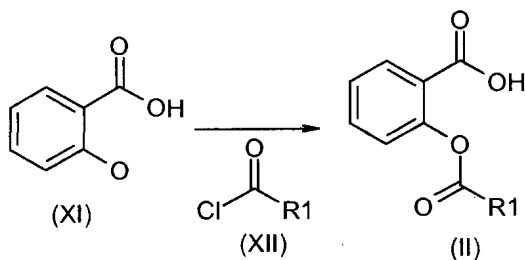
Según el Esquema 6, los peróxidos de fórmula general (X) son preparados por copulación entre los ácidos carboxílicos de fórmula (II) y el perácido de fórmula (IX) utilizando, por ejemplo, como agente copulante N,N'-diciclohexilcarbodiimida en una mezcla de solventes, tales como éter dietílico y diclorometano,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

Los ácidos carboxílicos de fórmula general (II) pueden ser adquiridos comercialmente o son preparados según los métodos descritos en los Esquemas 7 y 8.

El perácido de fórmula general (IX) es preparado según el método descrito en el Esquema 12 partiendo del peróxido definido de fórmula (VIII).



Los ácidos carboxílicos de fórmula (II) pueden ser preparados según el Esquema de Reacción 7 ó 8.

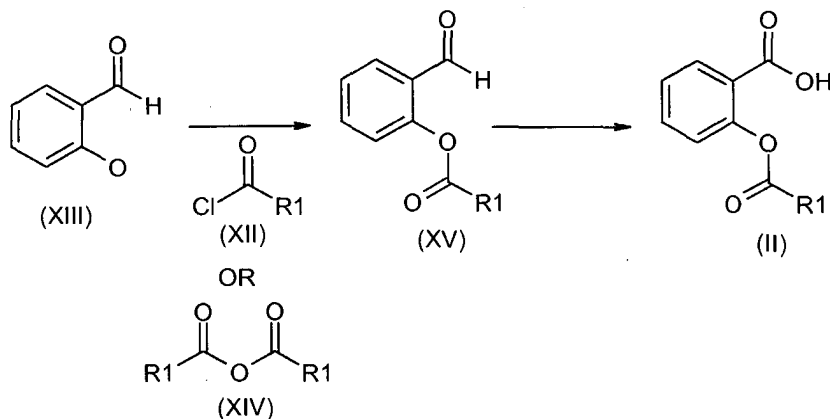


Esquema 7

5 Según el Esquema 7, los ácidos carboxílicos de fórmula (II) son preparados a partir de ácido salicílico (XI) por métodos seleccionados entre los conocidos para una persona experta en la técnica (Lima, S.; Kumar, S.; Gawandi, V.; Momany, C. y Phillips, R. S.; J. Med. Chem., 2009, 52 (2), 389-396, y Sessions, E. H. y Jacobi, P. A.; Org. Lett., 2006, 8(18), 4125-4128). Éstos comprenden el uso del cloruro de ácido de fórmula (XII) y de bases, tales como N,N-dimetilanilina, trietilamina o piridina, en un solvente, tal como tolueno o diclorometano, por ejemplo.

10

Los cloruros de ácido de fórmula (XII) pueden ser adquiridos comercialmente.



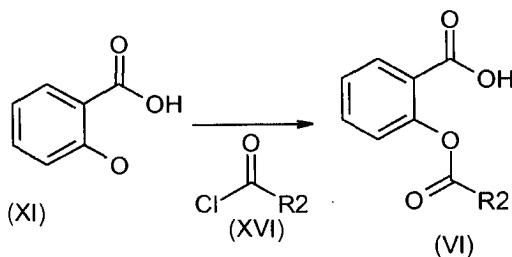
Esquema 8

15 Según el Esquema 8, los aldehídos de fórmula (XV) son preparados a partir de salicilaldehído (XIII) por métodos seleccionados entre los conocidos para una persona experta en la técnica (Lima, S.; Kumar, S.; Gawandi, V.; Momany, C.; Phillips, R. S.; J. Med. Chem., 2009, 52 (2), 389-396, y Sessions, E. H. y Jacobi, P. A.; Org. Lett., 2006, 8(18), 4125-4128). Éstos comprenden el uso del cloruro de ácido de fórmula (XII) o de anhídridos de fórmula (XIV) y de bases, tales como trietilamina o piridina, en un solvente, tal como acetona o diclorometano, por ejemplo.

20

En una etapa final, los ácidos carboxílicos de fórmula general (II) pueden ser preparados por oxidación de los aldehídos de fórmula (XV) con perclorato 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).

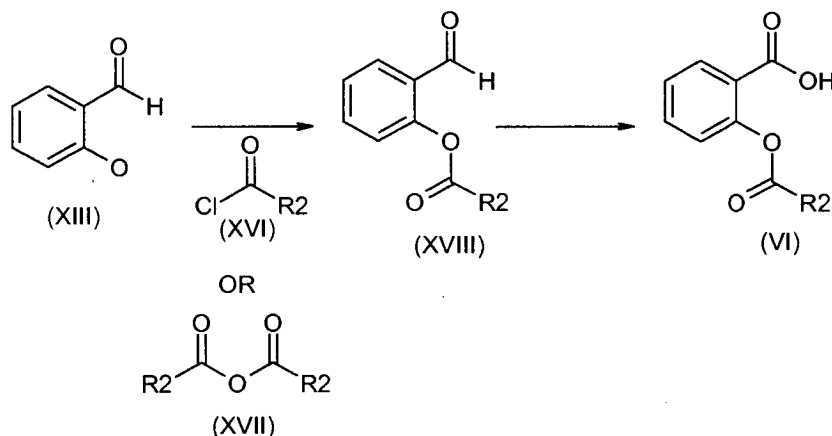
25 Los ácidos carboxílicos de fórmula (VI) pueden ser preparados según el Esquema de Reacción 9 ó 10.



Esquema 9

Según el Esquema 9, los ácidos carboxílicos de fórmula (VI) son preparados a partir de ácido salicílico (XI) por métodos seleccionados entre los conocidos para una persona experta en la técnica (Lima, S.; Kumar, S.; Gawandi, V.; Momany, C.; Phillips, R. S.; J. Med. Chem., 2009, 52 (2), 389-396, y Sessions, E. H. y Jacobi, P. A.; Org. Lett., 2006, 8(18), 4125-4128). Estos comprenden el uso del cloruro de ácido de fórmula (XVI) y de bases, tales como N,N-dimetilanilina, trietilamina o piridina, en un solvente, tal como tolueno o diclorometano, por ejemplo.

Los cloruros de ácido de fórmula (XVI) pueden ser adquiridos comercialmente.

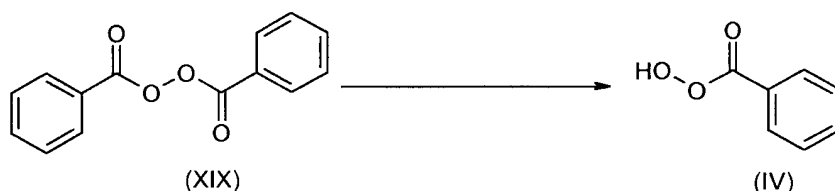


Esquema 10

Según el Esquema 10, los aldehídos de fórmula (XVIII) son preparados a partir de salicilaldehído (XIII) por métodos seleccionados entre los conocidos para una persona experta en la técnica (Lima, S.; Kumar, S.; Gawandi, V.; Momany, C.; Phillips, R. S.; J. Med. Chem., 2009, 52 (2), 389-396, y Sessions, E. H. y Jacobi, P. A.; Org. Lett., 2006, 8(18), 4125-4128). Estos comprenden el uso del cloruro de ácido de fórmula (XVI) o de anhídridos de fórmula (XVII) y de bases, tales como trietilamina o piridina, en un solvente, tal como acetona o diclorometano, por ejemplo.

En una etapa final, los ácidos carboxílicos de fórmula general (VI) pueden ser preparados por oxidación de los aldehídos de fórmula (XVIII) con perclorito de sodio en una mezcla de solventes, tales como agua y terc-butanol.

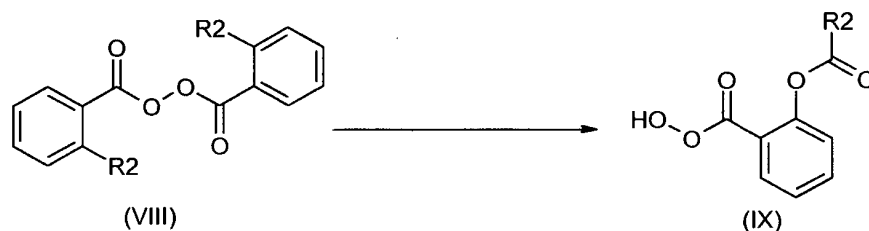
El perácido de fórmula (IV) puede ser preparado según el Esquema de Reacción 11.



Esquema 11

Según el Esquema 11, el perácido de fórmula (IV) es preparado a partir de peróxido de dibenzoílo (XIX) por métodos seleccionados entre los conocidos para una persona experta en la técnica (EE.UU. 3.075.921). Estos comprenden el uso de peróxido de dibenzoílo (XIX) 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 12.



Esquema 12

30

Según el Esquema 12, los perácidos de fórmula (IX) son preparados a partir del peróxido de fórmula (VIII) por métodos seleccionados entre los conocidos para una persona experta en la técnica (EE.UU. 3.075.921). Éstos comprenden el uso de un peróxido (VIII) y de sodio en una mezcla de solventes, tales como metanol y cloroformo.

5 Estudio de la sensibilidad de los peróxidos a *Propionibacterium acnes*

Principio de la prueba: el objetivo es evaluar la actividad antibacteriana de los peróxidos midiendo las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI). La CMI se define como la concentración más baja de producto capaz de inhibir todo crecimiento visible.

10 Cepa y origen microbiano:

15 Se realiza el estudio de la sensibilidad de los productos sobre una cepa de la Collection de l'Institut Pasteur (CIP) de *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*): *P. acnes* CIP53.117, equivalente a ATCC6919, origen: lesión de acné facial (1920), fuente CRBIP, Institut Pasteur, París.

Ensayo de los productos:

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

25 Se prepara la suspensión de *P. acnes* en caldo Wilkins-Chalgren y se calibra a una densidad óptica de aproximadamente 0,4 a una longitud de onda de 525 nm. Se diluye a continuación a 1/10 en caldo Wilkins-Chalgren y se dispensa después en los pocillos de ensayo para obtener una suspensión final de aproximadamente  $10^5$  -  $10^6$  ufc/ml en cada pocillo de ensayo.

30 Se distribuyen las soluciones de los productos de ensayo en una microplaca de 96 pocillos y se incuban a  $36^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  bajo una atmósfera anaerobia durante un tiempo de al menos 72 h. Se considera el primer pocillo para el cual no hay crecimiento visible a simple vista como la CMI.

Ejemplo N°	CMI en mg/l
1	80
2	40
3	160
4	160
5	40
6	80
7	N.E.
8	320
9	320
10	80
11	320
12	320
N.T.: No estudiado	

35 Evaluación de la actividad antiinflamatoria de los peróxidos después de una única administración tópica en el edema de la oreja inducido por TPA

40 Principio de la prueba: 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 un porcentaje de inhibición del edema de la oreja inducido por TPA.

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

45 Estudio de los productos:

Se indujo un edema mediante una única aplicación tópica de 20 µl de TPA disuelto en acetona al 0,01%.

Se realizó luego una única aplicación tópica de los compuestos estudiados disueltos en solución de TPA.

Método de evaluación:

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

- 5 Se expresan los resultados en porcentajes basados en la inhibición del edema inducido por la aplicación de TPA.

Se estudió el peróxido de benzoilo (BPO) 2 veces como peróxido de referencia.

	Edema de la oreja		Inhibición frente a 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. 1 1%	24,80	1,79	13,9
TPA 0,01% + Ej. 1 2,5%	20,20	2,09	29,9
TPA 0,01% + Ej. 1 5%	13,40	0,40	53,5
TPA 0,01% + Ej. 3 1%	13,80	3,68	45,7
TPA 0,01% + Ej. 3 2,5%	8,60	1,50	66,1
TPA 0,01% + Ej. 3 5%	4,80	1,66	81,1
TPA 0,01% + Ej. 5 1%	20,40	2,93	8,9
TPA 0,01% + Ej. 5 2,5%	12,40	2,42	44,6
TPA 0,01% + Ej. 5 5%	6,20	0,97	72,3
TPA 0,01% + Ej. 6 1%	9,60	1,17	57,1
TPA 0,01% + Ej. 6 2,5%	4,80	1,56	78,6
TPA 0,01% + Ej. 6 5%	1,40	0,40	93,8

- 10 Conclusión:

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

- 15 El Ej. 1 al 1%, al 2,5% y al 5% mostró un efecto antiinflamatorio dependiente de la dosis. Al 5%, la actividad era significativamente superior a la producida por BPO al 5%.

El Ej. 3 mostró un potente efecto antiinflamatorio dependiente de la dosis.

- 20 El Ej. 5 al 5% mostró un significativo efecto antiinflamatorio.

El Ej. 6 mostró un potente efecto antiinflamatorio dependiente de la dosis.

- 25 Al compararlos con el BPO al 5%, el Ej. 5 y el Ej. 6 demuestran un efecto antiinflamatorio más potente.

#### **Ejemplo: peróxido de 2-(etoxicarbonilo)benzoilo**

##### *1-1: ácido 2-(etoxicarbonilo)benzoico*

- 30 Se disuelven 60 g (434 mmol) de ácido salicílico y 111 ml de N,N-dimetilanilina en 360 ml de tolueno. Se enfría el medio hasta 0°C y se añaden luego gota a gota 41,5 ml (434 mmol) de cloroformiato de etilo. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se lava la mezcla con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y luego con una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se recoge el residuo en diclorometano y se precipita con heptano. Se filtra el sólido y se seca después.
- 35 Se obtienen 38 g de ácido 2-(etoxicarbonilo)benzoico en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 42%.

##### *1-2: cloruro de 2-(etoxicarbonilo)benzoilo*

- 40 Se disuelven 5,9 g (28 mmol) de ácido 2-(etoxicarbonilo)benzoico en 30 ml de tolueno con unas cuantas gotas de piridina. Se añaden gota a gota 2,15 ml (29 mmol) de cloruro de tionilo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h y se concentra después a sequedad. Se precipita el residuo con pentano. Se filtra el sólido y se seca después. Se obtienen 5,2 g de cloruro de 2-(etoxicarbonilo)benzoilo en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 80%.

**1-3: ácido bencenocarboxiperoico**

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

**1-4: peróxido de (2-(etoxicarbonilo)benzoil)benzoilo**

Se disuelven 8,6 g (67 mmol) de cloruro de 2-(etoxicarbonilo)benzoilo (obtenido en el Ejemplo 1-2) y 10,2 g (44 mmol) de ácido bencenocarboxiperoico en 43 ml de cloroformo. Se enfría la mezcla hasta -18°C y se añaden luego gota a gota 2,2 ml (38 mmol) de piridina en 5 ml de diclorometano. Después de agitar a -18°C durante 2 horas, se añade agua y se extrae la mezcla con diclorometano. 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 eluyendo con una mezcla de pentano/diclorometano 5/5. Se obtienen 11 g de peróxido de (2-(etoxicarbonilo)benzoil)benzoilo en forma de un sólido beis con un rendimiento del 75%.

<sup>1</sup>H RMN/CDCl<sub>3</sub>: δ = 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3H); 4,29 (c, J=7,2 Hz, 2H); 7,22 (dd, J= 1 Hz, J=7 Hz, 1H); 7,34 (td, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H); 7,45 (t, J=8 Hz, 2H); 7,60 (m, 2H); 8,00 (m, 3H).

**Ejemplo 2: peróxido de (2-(terc-butoxicarbonilo)benzoil)benzoilo****2-1: 2-(terc-butoxicarbonilo)benzaldehído**

Se añaden 350 mg (2,8 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina y 8,1 ml (46,9 mmol) de N,N-diisopropiletilamina a una solución que contiene 20,9 g (95,7 mmol) de dicarbonato de di(terc-butilo) en 150 ml de tetrahidrofurano bajo una corriente de nitrógeno. Se añaden gota a gota 10 ml (93,8 mmol) de salicilaldehído. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se trata el medio con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y se extrae luego con una mezcla de heptano/acetato de etilo 1/1. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se obtienen 21,5 g de 2-(terc-butoxicarbonilo)benzaldehído en forma de un aceite amarillo con un rendimiento cuantitativo.

**2-2: ácido 2-(terc-butoxicarbonilo)benzoico**

Se diluyen 21,5 g (93,8 mmol) de 2-(terc-butoxicarbonilo)benzaldehído y 80 ml (750 mmol) de 2-metil-2-butenol en 250 ml de terc-butanol. Se añade gota a gota una solución que contiene 28,1 g (234 mmol) de hidrógeno fosfato de sodio y 29,7 g (328 mmol) de clorito de sodio en 75 ml de agua al medio de reacción, que se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. 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 con heptano a 0°C. Se filtra el precipitado y se aclara después con heptano y se seca. Se obtienen 15,8 g de ácido 2-(terc-butoxicarbonilo)benzoico en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 70%.

**2-3: peróxido de (2-(terc-butoxicarbonilo)benzoil)benzoilo**

Se disuelven 3 g (13 mmol) de ácido 2-(terc-butoxicarbonilo)benzoico y 1,8 g (13 mmol) de ácido bencenocarboxiperoico (preparado como se describe en el Ejemplo 1-3) en una mezcla de éter dietílico/diclorometano 6/4. Se enfría la solución hasta 0°C y se añaden luego gota a gota 2,6 g (13 mmol) de N,N'-dodiclohexilcarbodiimida disueltos en 50 ml de éter dietílico. Después de agitar a 0°C durante 3 horas, se filtra el medio de reacción y se concentra luego a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de pentano/diclorometano 4/6. Se obtienen 2,2 g de peróxido de (2-(terc-butoxicarbonilo)benzoil)benzoilo en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 49%.

<sup>1</sup>H RMN/CDCl<sub>3</sub>: δ = 1,57 (s, 9H); 7,29 (dd, J=0,9 Hz, J=8 Hz, 1H); 7,40 (td, J=1 Hz, J=7,7 Hz, 1H); 7,52 (t, J=7,5 Hz, 2H); 7,68 (t, J=7,6 Hz, 2H); 8,07 (dd, J=1,3 Hz, J=7,4 Hz, 3H).

**Ejemplo 3: peróxido de bis(2-(etoxicarbonilo)benzoil)benzoilo****3-1: peróxido de bis(2-(etoxicarbonilo)benzoil)benzoilo**

Se disuelven 5,2 g (23 mmol) de cloruro de 2-(etoxicarbonilo)benzoilo (preparado como se describe en el Ejemplo 1-2) en 26 ml de tetrahidrofurano bajo una corriente de nitrógeno con 2,4 g (23 mmol) de bicarbonato de sodio. Se enfría la mezcla hasta -15°C y se añaden luego gota a gota 0,7 ml (12,4 mmol) de peróxido de hidrógeno acuoso al 50%. Después de agitar a 0°C durante 4 h, se añade agua helada al medio y se realiza entonces una extracción con

éter dietílico. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/diclorometano 3/7. Se obtienen 2,1 g de peróxido de bis(2-(etoxicarboniloxi)benzoilo) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 45%.

$^1\text{H}$  RMN/ $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  = 1,32 (t, J=7,1 Hz, 6H); 4,28 (c, J=7,2 Hz, 4H); 7,24 (dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 2H); 7,33 (td, J=1 Hz, J=7,7 Hz, 2H); 7,61 (td, J=1,7 Hz, J=7,6 Hz, 2H); 7,98 (dd, J= 1,7 Hz, J=7,8 Hz, 2H).

#### **Ejemplo 4: peróxido de bis(2-(terc-butoxicarboniloxi)benzoilo)**

##### *4-1: peróxido de bis(2-(terc-butoxicarboniloxi)benzoilo)*

Se disuelven 3,5 g (17 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 40 ml de éter dietílico a  $-18^\circ\text{C}$ . Se añaden 2,4 ml (42 mmol) de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno y también 4 g (17 mmol) de ácido 2-(terc-butoxicarboniloxi)benzoico (preparado como se describe en el Ejemplo 2-2) disueltos en 30 ml de diclorometano. Después de agitar a  $-18^\circ\text{C}$  durante 5 horas, se añaden 50 ml de éter dietílico, se filtra el medio de reacción y se concentra después y se precipita el sólido obtenido con una mezcla de éter dietílico/pentano 2/8, se filtra y luego se seca. Se obtienen 2,2 g de peróxido de bis(2-(terc-butoxicarboniloxi)benzoilo) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 28%.

$^1\text{H}$  RMN/ $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  = 1,57 (s, 18H); 7,31 (d, J=1 Hz, J=8,2 Hz, 2H); 7,39 (td, J=1,1 Hz, J=8 Hz, 2H); 7,68 (td, J= 1,7 Hz, J=7,6 Hz, 2H); 8,04 (dd, J= 1,6 Hz, J=7,8 Hz, 2H).

#### **Ejemplo 5: peróxido de (2-(isopropoxicarboniloxi)benzoil)benzoilo**

##### *5-1: 2-(isopropoxicarboniloxi)benzaldehído*

Se añaden gota a gota 26 ml (190 mmol) de trietilamina y luego 185 ml (190 mmol) de una solución 1M de cloroforniato de isopropilo en tolueno a una solución que contiene 15 g (120 mmol) de salicilaldehído en 150 ml de tetrahidrofurano a  $0^\circ\text{C}$ . Se agita la mezcla a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade agua y se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se obtienen 27 g de 2-(isopropoxicarboniloxi)benzaldehído en forma de un aceite amarillo con un rendimiento cuantitativo.

##### *5-2: ácido 2-(isopropoxicarboniloxi)benzoico*

De forma análoga al Ejemplo 2-2, se obtienen 9 g de ácido 2-(isopropoxicarboniloxi)benzoico a partir de 15 g (72 mmol) de 2-(isopropoxicarboniloxi)benzaldehído, en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 56%.

##### *5-3: cloruro de 2-(isopropoxicarboniloxi)benzoilo*

Se disuelven 5 g (22 mmol) de ácido 2-(isopropoxicarboniloxi)benzoico en 50 ml de diclorometano con unas cuantas gotas de piridina. Se añaden gota a gota 1,95 ml (27 mmol) de cloruro de tionilo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h y se concentra después a sequedad. Se obtienen 5,7 g de cloruro de 2-(isopropoxicarboniloxi)benzoilo con un rendimiento cuantitativo.

##### *5-4: peróxido de (2-(isopropoxicarboniloxi)benzoil)benzoilo*

De forma análoga al Ejemplo 1-4, se obtienen 3,7 g de peróxido de (2-(isopropoxicarboniloxi)benzoil)benzoilo a partir de 5,4 g (22 mmol) de carbonato de 2-(clorocarbonil)fenilisopropilo y 4,6 g (33 mmol) de ácido bencenocarboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 1-3), en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 49%.

$^1\text{H}$  RMN/ $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  = 1,40 (d, J=6,2 Hz, 6H); 5,03 (c, J=6,2 Hz, 1H); 7,32 (d, J=8,2 Hz, 1H); 7,41 (t, J=7,7 Hz, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 8,08 (m, 3H).

#### **Ejemplo 6: peróxido de bis(2-(isopropoxicarboniloxi)benzoilo)**

##### *6-1: peróxido de bis(2-(isopropoxicarboniloxi)benzoilo)*

De forma análoga al Ejemplo 4-1, se obtienen 1,48 g de peróxido de bis(2-(isopropoxicarboniloxi)benzoilo) a partir de 3,6 g (16 mmol) de ácido 2-(isopropoxicarboniloxi)benzoico, en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 41%.

$^1\text{H}$  RMN/ $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  = 1,40 (d, J=6,2 Hz, 12H); 5,03 (c, J=6,2 Hz, 2H); 7,23 (dd, J=8,2 Hz, J=1 Hz, 2H); 7,32 (td, J=7,6 Hz, J=1 Hz, 2H); 7,59 (td, J=7,6 Hz, J=1,7 Hz, 2H); 7,96 (dd, J=7,8 Hz, J=1,7 Hz, 2H).

**Ejemplo 7: peróxido de (2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoil)benzoílo***7-1: 2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzaldehído*

5 Se añaden gota a gota 6,3 ml (45 mmol) de trietilamina y luego 7,4 g (45 mmol) de cloroformiato de ciclohexilo a una solución que contiene 5 g (41 mmol) de salicilaldehído en 50 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se trata el medio con agua y se extrae luego con una mezcla de heptano/acetato de etilo 1/1. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se obtienen 10,3 g de 2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzaldehído en forma de un aceite amarillo con un rendimiento

10 cuantitativo.

*7-2: ácido 2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoico*

15 De forma análoga al Ejemplo 2-2, se obtienen 8,5 g de ácido 2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoico a partir de 10,3 g (41 mmol) de carbonato de ciclohexil-2-formilfenilo, en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 78%.

*7-3: peróxido de (2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoil)benzoílo*

20 De forma análoga al Ejemplo 2-3, se obtienen 4 g de peróxido de (2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoil)benzoílo a partir de 4,2 g (16 mmol) de ácido 2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoico, en forma de un aceite naranja con un rendimiento del 65%.

<sup>1</sup>H RMN/CDCl<sub>3</sub>: δ = 1,30 (m, 3H); 1,55 (m, 3H); 1,77 (m, 2H); 1,98 (m, 2H); 4,79 (m, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,40 (t, J=8 Hz, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,66 (m, 2H), 8,07 (m, 3H).

**Ejemplo 8: peróxido de bis(2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoílo)***8-1: peróxido de bis(2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoílo)*

30 De forma análoga al Ejemplo 4-1, se obtienen 2,4 g de peróxido de bis(2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoílo) a partir de 4 g (15,1 mmol) de ácido 2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoico (preparado como se describe en el Ejemplo 7-2), en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 60%.

<sup>1</sup>H RMN/CDCl<sub>3</sub>: δ = 1,25 (m, 6H); 1,49 (m, 6H); 1,53 (m, 4H); 1,90 (m, 4H); 4,67 (m, 2H); 7,23 (dd, J=1 Hz, J=8,2 Hz, 2H); 7,32 (td, J=1 Hz, J=7,7 Hz, 2H); 7,59 (td, J=1,7 Hz, J=7,7 Hz, 2H); 7,97 (dd, J=1,7 Hz, J=7,8 Hz, 2H).

**Ejemplo 9: peróxido de (2-(terc-butirilo)benzoil)benzoílo***9-1: ácido 2-(2,2-dimetilpropionilo)benzoico*

40 Se ponen 10 g (72,4 mmol) de ácido salicílico y 6,1 ml (76 mmol) de piridina en 100 ml de acetona a -5°C. Se añaden 9,3 ml (76 mmol) de cloruro de 2,2-dimetilpropionilo y, después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añade agua y se extrae la mezcla con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se precipita el residuo con heptano a 0°C y se filtra después. Se obtienen 16,9 g de ácido 2-(2,2-dimetilpropionilo)benzoico en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 95%.

*9-2: 2,2-dimetilpropanoato de 2-(clorocarbonil)fenilo*

50 Se disuelven 6 g (27 mmol) de ácido 2-(2,2-dimetilpropionilo)benzoico en 60 ml de diclorometano con unas cuantas gotas de piridina. Se añaden gota a gota 2,4 ml (32 mmol) de cloruro de tionilo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h y se concentra luego a sequedad. Se obtienen 6,8 g de 2,2-dimetilpropanoato de 2-(clorocarbonil)fenilo con un rendimiento cuantitativo.

*9-3: peróxido de (2-(terc-butirilo)benzoil)benzoílo*

55 De forma análoga al Ejemplo 1-4, se obtienen 1,5 g de peróxido de (2-(terc-butirilo)benzoil)benzoílo a partir de 4,1 g (17 mmol) de 2,2-dimetilpropanoato de 2-(clorocarbonil)fenilo y 3,5 g (26 mmol) de ácido bencenocarboperoxoico (preparado como se describe en el Ejemplo 1-3), en forma de un aceite naranja con un rendimiento del 25%.

<sup>1</sup>H RMN/CDCl<sub>3</sub>: δ = 1,40 (s, 9H); 7,20 (d, J=6 Hz, 1H); 7,37 Hz (t, J=7,5 Hz, 1H); 7,53 (t, J= 7,5 Hz, 2H); 7,66 (m, 2H); 8,05 (m, 3H).

**Ejemplo 10: peróxido de (2-(isobutiriloxi)benzoil)benzoílo***10-1: ácido 2-(isobutiriloxi)benzoico*

5 De forma análoga al Ejemplo 9-1, se obtienen 13,4 g de ácido 2-(isobutiriloxi)benzoico a partir de 10 g (72,4 mmol) de ácido salicílico, 6,1 ml (76 mmol) de piridina y 8 ml (76 mmol) de cloruro de isobutirilo, en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 88%.

*10-2: isobutirato de 2-(clorocarbonil)fenilo*

10 De forma análoga al Ejemplo 9-2, se obtienen 5 g de isobutirato de 2-(clorocarbonil)fenilo a partir de 5 g (24 mmol) de ácido 2-(isobutiriloxi)benzoico, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 92%.

*10-3: peróxido de (2-(isobutiriloxi)benzoil)benzoílo*

15 De forma análoga al Ejemplo 1-4, se obtienen 1,9 g de peróxido de (2-(isobutiriloxi)benzoil)benzoílo a partir de 5 g (22 mmol) de isobutirato de 2-(clorocarbonil)fenilo y 6 g (44 mmol) de ácido bencenocarboperoxoico (preparado como se describe en el Ejemplo 1-3), en forma de un aceite naranja con un rendimiento del 26%.  
 20 <sup>1</sup>H RMN/CDCl<sub>3</sub>: δ = 1,28 (d, J= 6 Hz, 6H); 7,11 (d, J=9 Hz, 1H); 7,31 Hz (t, J=9 Hz, 1H); 7,44 (t, J=7,5 Hz, 2H); 7,59 (m, 2H); 8,00 (m, 3H).

**Ejemplo 11: peróxido de (2-(ciclohexanocarboniloxi)benzoil)benzoílo***11-1: ácido 2-(ciclohexanocarboniloxi)benzoico*

25 De forma análoga al Ejemplo 9-1, se obtienen 16,6 g de ácido 2-(ciclohexanocarboniloxi)benzoico a partir de 10 g (72,4 mmol) de ácido salicílico, 6,1 ml (76 mmol) de piridina y 10,2 ml (76 mmol) de cloruro de ciclohexilacetilo, en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 92%.

*11-2: ciclohexanocarboxilato de 2-(clorocarbonil)fenilo*

30 De forma análoga al Ejemplo 9-2, se obtienen 5,9 g de ciclohexanocarboxilato de 2-(clorocarbonil)fenilo a partir de 6 g (24 mmol) de ácido 2-(ciclohexanocarboniloxi)benzoico, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 91%.

*11-3: peróxido de (2-(ciclohexanocarboniloxi)benzoil)benzoílo*

35 De forma análoga al Ejemplo 1-4, se obtienen 3 g de peróxido de (2-(ciclohexanocarboniloxi)benzoil)benzoílo a partir de 5,9 g (22 mmol) de ciclohexanocarboxilato de 2-(clorocarbonil)fenilo y 4,5 g (33 mmol) de ácido bencenocarboperoxoico (preparado como se describe en el Ejemplo 1-3), en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 36%.  
 40 <sup>1</sup>H RMN/CDCl<sub>3</sub>: δ = 1,31 (m, 3H); 1,57 (m, 3H); 1,83 (m, 2H); 2,12 (m, 2H); 2,68 (m, 1H); 7,20 (dd, J=1 Hz, J= 8 Hz, 1H); 7,39 (td, J=1 Hz, J= 7,7 Hz, 1H); 7,54 (m, 2H); 7,68 (m, 2H); 8,09 (m, 3H).

**Ejemplo 12: peróxido de [2-(2-(adamantan-1-il)acetoxi)benzoil]benzoílo***12-1: ácido 2-(2-(adamantan-1-il)acetoxi)benzoico*

50 De forma análoga al Ejemplo 9-1, se obtienen 17,2 g de ácido 2-(2-(adamantan-1-il)acetoxi)benzoico a partir de 9,3 g (67,3 mmol) de ácido salicílico, 5,7 ml (76 mmol) de piridina y 15 g (76 mmol) de cloruro de 1-adamantanocarbonilo, en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 81%.

*12-2: (adamantan-1-il)acetato de 2-(clorocarbonil)fenilo*

55 De forma análoga al Ejemplo 9-2, se obtienen 5,8 g de (adamantan-1-il)acetato de 2-(clorocarbonil)fenilo a partir de 5 g (16 mmol) de ácido 2-(2-(adamantan-1-il)acetoxi)benzoico, en forma de un sólido blanco con un rendimiento cuantitativo.

*12-3: peróxido de [2-(2-(adamantan-1-il)acetoxi)benzoil]benzoílo*

60 De forma análoga al Ejemplo 1-4, se obtienen 1,9 g de peróxido de [2-(2-(adamantan-1-il)acetoxi)benzoil]benzoílo a partir de 6,36 g (19 mmol) de (adamantan-1-il)acetato de 2-(clorocarbonil)fenilo y 4 g (29 mmol) de ácido bencenocarboperoxoico (preparado como se describe en el Ejemplo 1-3), en forma de un polvo blanco con un



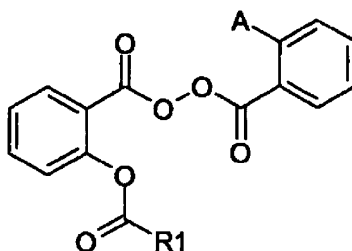
## ES 2 491 640 T3

rendimiento del 22%.

$^1\text{H}$  RMN/ $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$ = 1,76 (m, 12H); 2,01 (1, 3H); 2,43 (s, 2H); 7,22 (dd,  $J$ = 1 Hz,  $J$ = 8 Hz, 1H); 7,39 (td,  $J$ = 1 Hz,  $J$ = 7,7 Hz, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,68 (m, 2H); 8,06 (m, 3H).

## REIVINDICACIONES

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



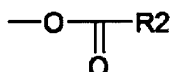
5

en donde:

R1 representa una cadena hidrocarbonada saturada y lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono, una cadena hidrocarbonada saturada y lineal o ramificada de 5 a 10 átomos de carbono, un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un átomo de oxígeno substituido por una cadena hidrocarbonada saturada y lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono, un átomo de oxígeno substituido por una cadena hidrocarbonada saturada y lineal o ramificada de 5 a 10 átomos de carbono, un cicloalquiloxi, un cicloalquilalcoxi, fenilo o naftilo sin substituir, un ariloxi o un mono- o dialquilamino;

A representa un hidrógeno o la siguiente secuencia:

15



20

R2 representa un átomo de oxígeno substituido por una cadena hidrocarbonada saturada y lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono, un átomo de oxígeno substituido por una cadena hidrocarbonada saturada y lineal o ramificada de 5 a 10 átomos de carbono, un cicloalquiloxi, un cicloalquilalcoxi, un ariloxi o un mono- o dialquilamino.

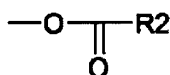
2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado por que:**

25

a. R1 representa una cadena hidrocarbonada saturada y lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono, un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un átomo de oxígeno substituido por una cadena hidrocarbonada saturada y lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono, un cicloalquiloxi o un mono- o dialquilamino;

b. A representa un hidrógeno o un grupo definido de dicho tipo:

30



c. R2 representa un átomo de oxígeno substituido por una cadena hidrocarbonada saturada y lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono, un cicloalquiloxi o un mono- o dialquilamino.

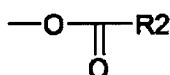
35

3. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado por que:**

a. R1 representa una cadena hidrocarbonada saturada y lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono, un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un átomo de oxígeno substituido por una cadena hidrocarbonada saturada y lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono o un cicloalquiloxi;

b. A representa un hidrógeno o un grupo definido de dicho tipo:

40



c. R2 representa un átomo de oxígeno substituido por una cadena hidrocarbonada saturada y lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono o un cicloalquiloxi.

45

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionado entre la lista consistente en los siguientes compuestos:

50

peróxido de (2-(etoxicarbonilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(terc-butoxicarbonilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de bis(2-(etoxicarbonilo)benzoílo)  
 peróxido de bis(2-(terc-butoxicarbonilo)benzoílo)  
 5 peróxido de (2-(isopropoxicarbonilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de bis(2-(isopropoxicarbonilo)benzoílo)  
 peróxido de (2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de bis(2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoílo)  
 peróxido de (2-(terc-butiriloxi)benzoil)benzoílo  
 10 peróxido de (2-(isobutiriloxi)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(ciclohexanocarbonilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de [2-(2-(adamantan-1-il)acetoxi)benzoil]benzoílo  
 peróxido de [2-(adamanteno-1-carbonilo)benzoil]benzoílo  
 peróxido de (2-(fenoxicarbonilo)benzoil)benzoílo  
 15 peróxido de (2-(propoxicarbonilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(butoxicarbonilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(sec-butoxicarbonilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(isobutoxicarbonilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(propionilo)benzoil)benzoílo  
 20 peróxido de (2-(butiriloxi)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(pentanoilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de [2-(3-metilbutiriloxi)benzoil]benzoílo  
 peróxido de [2-(2-metilbutiriloxi)benzoil]benzoílo  
 peróxido de (2-(ciclopropanocarbonilo)benzoil)benzoílo  
 25 peróxido de (2-(ciclobutanocarbonilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(ciclopentanocarbonilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(benzoilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(dimetilcarbamoilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(dietilcarbamoilo)benzoil)benzoílo  
 30 peróxido de (2-(metilcarbamoilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(etilcarbamoilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(isopropilcarbamoilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(propilcarbamoilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de [2-((isopropil)(metil)carbamoilo)benzoil]benzoílo  
 35 peróxido de [2-((etil)(isopropil)carbamoilo)benzoil]benzoílo  
 peróxido de (2-(hexanoilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(heptanoilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(octanoilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(nonanoilo)benzoil)benzoílo  
 40 peróxido de [2-(2-etilbutiriloxi)benzoil]benzoílo  
 peróxido de (2-(3,3-dimetilbutiriloxi)benzoil]benzoílo  
 peróxido de (2-(pentiloxicarbonilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(hexiloxicarbonilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de (2-(heptiloxicarbonilo)benzoil)benzoílo  
 45 peróxido de (2-(octiloxicarbonilo)benzoil)benzoílo  
 peróxido de [2-(1-etilpropoxicarbonilo)benzoil]benzoílo  
 peróxido de [2-(2,2-dimetilpropoxicarbonilo)benzoil]benzoílo  
 peróxido de bis(2-(fenoxicarbonilo)benzoílo)  
 peróxido de bis(2-(propoxicarbonilo)benzoílo)  
 50 peróxido de bis(2-(butoxicarbonilo)benzoílo)  
 peróxido de bis(2-(dimetilcarbamoilo)benzoílo)  
 peróxido de bis(2-(dietilcarbamoilo)benzoílo)  
 peróxido de bis(2-(metilcarbamoilo)benzoílo)  
 peróxido de bis(2-(etilcarbamoilo)benzoílo)  
 55 peróxido de bis(2-(isopropilcarbamoilo)benzoílo)  
 peróxido de bis(2-(propilcarbamoilo)benzoílo)  
 peróxido de bis(2-((isopropil)(metil)carbamoilo)benzoílo)  
 peróxido de bis(2-((etil)(isopropil)carbamoilo)benzoílo)  
 peróxido de bis(2-(pentiloxicarbonilo)benzoílo)  
 60 peróxido de bis(2-(hexiloxicarbonilo)benzoílo)  
 peróxido de bis(2-(heptiloxicarbonilo)benzoílo)  
 peróxido de bis(2-(octiloxicarbonilo)benzoílo)  
 peróxido de bis[2-(1-etilpropoxicarbonilo)benzoil]

- peróxido de bis[2-(2,2-dimetilpropoxicarbonilo)benzoil]  
 peróxido de (2-(etoxicarbonilo)benzoil)-2-(isobutiloxi)benzoílo  
 peróxido de (2-(etoxicarbonilo)benzoil)-2-(terc-butirilo)benzoílo  
 5 peróxido de (2-(etoxicarbonilo)benzoil)-2-(ciclohexanocarbonilo)benzoílo  
 peróxido de (2-(etoxicarbonilo)benzoil)-2-(metilcarbamoilo)benzoílo  
 peróxido de (2-(etoxicarbonilo)benzoil)-2-(dimetilcarbamoilo)benzoílo  
 peróxido de (2-(isopropoxicarbonilo)benzoil)-2-(isobutiloxi)benzoílo  
 peróxido de (2-(isopropoxicarbonilo)benzoil)-2-(terc-butirilo)benzoílo  
 10 peróxido de (2-(isopropoxicarbonilo)benzoil)-2-(ciclohexanocarbonilo)benzoílo  
 peróxido de (2-(isopropoxicarbonilo)benzoil)-2-(metilcarbamoilo)benzoílo  
 peróxido de (2-(isopropoxicarbonilo)benzoil)-2-(dimetilcarbamoilo)benzoílo  
 peróxido de (2-(terc-butoxicarbonilo)benzoil)-2-(isobutiloxi)benzoílo  
 peróxido de (2-(terc-butoxicarbonilo)benzoil)-2-(terc-butirilo)benzoílo  
 15 peróxido de (2-(terc-butoxicarbonilo)benzoil)-2-(ciclohexanocarbonilo)benzoílo  
 peróxido de (2-(terc-butoxicarbonilo)benzoil)-2-(metilcarbamoilo)benzoílo  
 peróxido de (2-(terc-butoxicarbonilo)benzoil)-2-(dimetilcarbamoilo)benzoílo  
 peróxido de (2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoil)-2-(isobutiloxi)benzoílo  
 peróxido de (2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoil)-2-(terc-butirilo)benzoílo  
 20 peróxido de (2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoil)-2-(ciclohexanocarbonilo)benzoílo  
 peróxido de (2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoil)-2-(metilcarbamoilo)benzoílo  
 peróxido de (2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoil)-2-(dimetilcarbamoilo)benzoílo  
 peróxido de (2-(etoxicarbonilo)benzoil)-2-(isopropoxicarbonilo)benzoílo  
 peróxido de (2-(etoxicarbonilo)benzoil)-2-(terc-butoxicarbonilo)benzoílo  
 25 peróxido de (2-(etoxicarbonilo)benzoil)-2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoílo  
 peróxido de (2-(terc-butirilo)benzoil)-2-(ciclohexiloxicarbonilo)benzoílo

5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 como medicamento.

30 6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5 en el tratamiento de patologías o trastornos relacionados con la presencia de *Propionibacterium acnes*.

7. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para incorporación en una composición cosmética, **caracterizado por que** inhibe la proliferación de los microorganismos patógenos implicados en la aparición de trastornos acnéicos de la piel, en particular *P. acnes*.