



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2509569 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 8/38 (2006.01)
A61K 8/42 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
C07C 409/34 (2006.01)
C07C 409/40 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.04.22
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.12.04
(86)	Europeisk søknadsnr	10790768.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.12.10
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.10.17
(30)	Prioritet	2009.12.10, FR, 0958847
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	Galderma Research & Development, 2400 Route des Colles Les Templiers, 06410 Biot, FR-Frankrike
(72)	Oppfinner	BOUIX-PETER, Claire, 48 chemin du Cannet, F-06220 Vallauris, FR-Frankrike PASCAL, Jean-Claude, 170 avenue de Gairaut, F-06100 Nice, FR-Frankrike RODEVILLE, Nicolas, 85 rue Henri Poincaré Résidence Oxford App A311, F-06410 Biot, FR-Frankrike
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Derviatere av nye peroksider, metode for fremstilling derav og anvendelse derav i humanmedisin og som kosmetikk for behandling eller forebygging av akne
(56)	Anførte publikasjoner	US-A- 4 364 940 EVANOCHKO W T ET AL: "Investigation of o-acetyloxyaryl radicals", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,, vol. 44, no. 24, 1 January 1979 (1979-01-01), pages 4426-4430, XP002595168,

Derivater av nye peroksider, metode for fremstilling derav og anvendelse derav i humanmedisin og som kosmetikk for behandling eller forebygging av acne

Beskrivelse

Akne rammer 90 % av alle ungdommer, men også menn og kvinner i tjue- eller trettiårene, eller den kan til og med vedvare gjennom hele den voksne alderen. Prosessen ved utvikling av akne er beskrevet av W.J. Cunliffe i "New Approaches to Acne Treatment", publisert av Martin Dunitz, London, 1989.

Vanlig akne (acne vulgaris) er en kronisk lidelse i hudens hår- og talgfollikler (pilosebakøse enhet) som er karakterisert ved hudormer (sorte prikker), papler, pustler, cyster, små klumper og ofte arr som oppstår på de mest synlige områdene av huden, særlig i ansiktet, på brystet, ryggen og noen ganger halsen og overarmene.

Den pilosebakøse enheten er overveiende under kontroll av endogene hormoner (hovedsakelig androgener) som er til stede i uvanlig høye konsentrasjoner i blodet i ungdomstiden og puberteten og kan føre til overdreven produksjon av talg. Denne situasjonen kan forverres som følge av en ledsagende økning i graden av keratinisering av hornlaget i huden (stratum corneum). Etter hvert som horncellene prolifrerer, kan de danne en tilstoppende propp eller komedon som, kombinert med økt produksjon av talg, utgjør et ideelt medium for prolifisering av stammene av bakterier som finnes på og i huden, slik som den gram-positive anaerobe bakterien *Propionibacterium acnes*.

De eksponerte folliklene kan bli mørkere i farge gjennom avleiring av pigment avledet fra skadede celler i det dype laget av huden.

Akne er en tilstand med flere stadier, og i sin mest alvorlige form fører den til innleggelse av pasienten på sykehus og viser seg å være svært besværlig med langvarig tilstedeværelse av arr i huden.

Det er behov for forbedrede behandlinger av akne som effektivt hindrer lidelsen i å utvikle seg til den mest alvorlige formen og som kan anvendes uten bivirkninger av de fleste personer som er affisert.

For øyeblikket er det tilgjengelig mange behandlinger for behandling av akne men uheldigvis har hver behandling begrensninger som det ville være ønskelig å overvinne.

I de fleste tilfeller anvendes det, ved behandling av akne, topikale formuleringer i form av kremer, geler, emulsjoner eller losjoner inneholdende utvalgte midler.

Disse midlene omfatter, for eksempel, hormoner eller agonister og antagonist av hormoner (EPA1 0 563 813 og US 5 439 923), antimikrobielle midler (US 4 446 145, GB 2 088 717, GB 2 090 135, GB 1 054 124, US 5 409 917), salisylsyre (US 4 514 385, US 4 355 028, EPA1 0 052 705, FR-A 2 581 542 og FR-A 2 607 498).

Problemene forbundet med topikal behandling av akne med kremer, geler, emulsjoner eller losjoner omfatter mangel på nøyaktighet ved applisering og fravær av nøyaktig kontroll av dosen ved det tiltenkte stedet. Påføring av en krem, gel, emulsjon

eller losjon omfatter å eksponere et område betydelig større enn det som dekkes av lesjonen, slik at normal frisk hud blir eksponert for antiakne-formuleringen. Salisylsyre, for eksempel, er irriterende for normal hud i tilfeller av langvarig eksponering, særlig ved høye konsentrasjoner.

5 Det er også kjent fra US 4.364.940 preparater i form av en losjon eller krem inneholdende acyl-salisloyl-derivater for topikal behandling av akne.

Oral administrering av midler mot akne blir vanligvis betraktet i alvorlige tilfeller av akne. Disse er gjennomgått av Sykes N.I. og Webster G. i "Acne, A Review of Optimum Treatment", Drugs 48, 59-70 (1994). Mange bivirkninger er beskrevet ved 10 administrering av aktive forbindelser mot akne via oral administreringsvei.

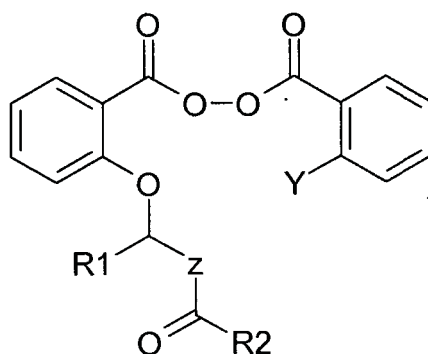
For eksempel er isotretinoin, som er et derivat av vitamin A, assosiert med risiko for teratogenisitet og den kan utgjøre en risiko for kvinner i fruktbar alder.

Oral administrering av antibiotika egnet for behandling av akne kan ledsages av utvikling av bivirkninger slik som abdominale kramper, glossophytia, hoste, diaré, 15 tretthet, irritasjon i munnen og andre uønskede symptomer.

Det er derfor et klart medisinsk og kosmetisk behov for behandling av lidelsene og assosierte patologier.

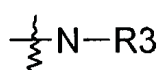
I denne sammenheng har foreliggende oppfinnelse til hensikt å tilveiebringe nye derivater av peroksider som har forbedret antiakne-effekt hvilket er et resultat av for 20 eksempel bedre baktericid aktivitet enn tidligere kjente forbindelser slik som benzoylperoksid, samtidig som de kontrollerer den potensielle sensibiliserende effekten, den irriterende effekten, og ikke tilføyer en komponent med antiinflammatorisk effekt.

Følgelig angår foreliggende oppfinnelse forbindelser med følgende generelle formel (I):

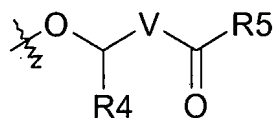


25 i hvilken:

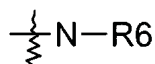
-Z er et oksygen eller følgende sekvens:



30 -Y er et hydrogen eller følgende sekvens:



-V er et oksygen eller følgende sekvens:



5

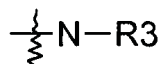
-R3 og R6 er, identisk eller uavhengig, et hydrogen eller et C₁₋₄ alkyl

-R1 og R4 er, identisk eller uavhengig, et hydrogen eller et C₁₋₄ alkyl

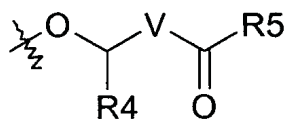
-R2 og R5 er, identisk eller uavhengig, et C₁₋₁₀-alkyl eller et C₁₋₁₀ alkoksy

10 I henhold til foreliggende oppfinnelse er de foretrukne forbindelsene som svarer til generell formel (I) slike som har følgende karakteristika:

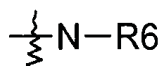
-Z er et oksygen eller følgende sekvens:



15 -Y er et hydrogen eller følgende sekvens:



-V er et oksygen eller følgende sekvens:



-R3 og R6 er, identisk eller uavhengig, et hydrogen, et metyl eller et etyl

20 -R1 og R4 er, identisk eller uavhengig, et hydrogen eller et metyl

-R2 og R5 er, identisk eller uavhengig, et C₁₋₄-alkyl eller et C₁₋₄-alkoksy

Ifølge foreliggende oppfinnelse angir C₁₋₄-alkyl en mettet, lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede omfattende 1 til 4 karbonatomer.

25 I henhold til foreliggende oppfinnelse angir C₁₋₁₀-alkyl en mettet, lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede omfattende 1 til 10 karbonatomer.

I henhold til foreliggende oppfinnelse angir C₁₋₄-alkoksy et oksygenatom substituert med et C₁₋₄-alkyl.

30 I henhold til foreliggende oppfinnelse angir C₁₋₄-alkoksy et oksygenatom substituert med et C₁₋₁₀-alkyl.

Blant forbindelsene med generell formel (I) som er innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse, kan vi spesielt nevne følgende:

Eksempel 1: bis(2-acetoksymetoksy)-benzoylperoksid

Eksempel 2: (2-acetoksymetoksy-benzoyl)benzoylperoksid

5 Eksempel 3: bis(2-propionyloksymetoksy)-benzoylperoksid

Eksempel 4: (2-propionyloksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid

Eksempel 5: bis(2-butyryloksymetoksy)-benzoylperoksid

Eksempel 6: (2-butyryloksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid

Eksempel 7: bis(2-pentanoyloksymetoksy)-benzoylperoksid

10 Eksempel 8: (2-pentanoyloksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid

Eksempel 9: bis(2-isobutyryloksymetoksy)-benzoylperoksid

Eksempel 10: (2-isobutyryloksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid

Eksempel 11: bis[2-(2,2-dimetyl-propionyloksymetoksy)]-benzoylperoksid

Eksempel 12: [2-(2,2-dimetyl-propionyloksymetoksy)-benzoyl]benzoylperoksid

15 Eksempel 13: bis[2-(1-acetoksy-etoksy)]-benzoylperoksid

Eksempel 14: [2-(1-acetoksy-etoksy)-benzoyl]benzoylperoksid

Eksempel 15: bis (2-etoksykarbonyloksymetoksy)-benzoylperoksid

Eksempel 16: (2-etoksykarbonyloksymetoksy-benzoyl)benzoylperoksid

Eksempel 17: bis(2-propoksykarbonyloksymetoksy)-benzoylperoksid

20 Eksempel 18: (2-propoksykarbonyloksymetoksy-benzoyl)benzoylperoksid

Eksempel 19: bis(2-butoksykarbonyloksymetoksy)-benzoylperoksid

Eksempel 20: (2-butoksykarbonyloksymetoksy-benzoyl)benzoylperoksid

Eksempel 21: bis (2-isopropoksykarbonyloksymetoksy)-benzoylperoksid

Eksempel 22: (2-isopropoksykarbonyloksymetoksy-benzoyl)benzoylperoksid

25 Eksempel 23: bis (2-tert-butoksykarbonyloksymetoksy)-benzoylperoksid

Eksempel 24: (2-tert-butoksykarbonyloksymetoksy-benzoyl)benzoylperoksid

Eksempel 25: bis [2-(etoksykarbonylamino-metoksy)]-benzoylperoksid

Eksempel 26: [2-(etoksykarbonylamino-metoksy)-benzoyl]benzoylperoksid

Eksempel 27: bis(2-[(etoksykarbonyl-etyl-amino)-metoksy])-benzoylperoksid

30 Eksempel 28: (2-[(etoksykarbonyl-etyl-amino)-metoksy]-benzoyl)benzoylperoksid

Eksempel 29: bis(2-[(etoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy])-benzoylperoksid

Eksempel 30: (2-[(etoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy]-benzoyl)benzoylperoksid

Eksempel 31: bis (2-[(metyl-propoksykarbonyl-amino)-metoksy])-benzoylperoksid

Eksempel 32: (2-[(metyl-propoksykarbonyl-amino)-metoksy]-benzoyl)benzoylperoksid

35 Eksempel 33: bis(2-[(butoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy])-benzoylperoksid

Eksempel 34: (2-[(butoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy]-benzoyl)benzoylperoksid

Eksempel 35: bis(2-[(isopropoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy])-benzoylperoksid

Eksempel 36: (2-[(isopropoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy]-benzoyl)benzoyl-

peroksid

Eksempel 37: bis (2-[(tert-butoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy])-benzoylperoksid

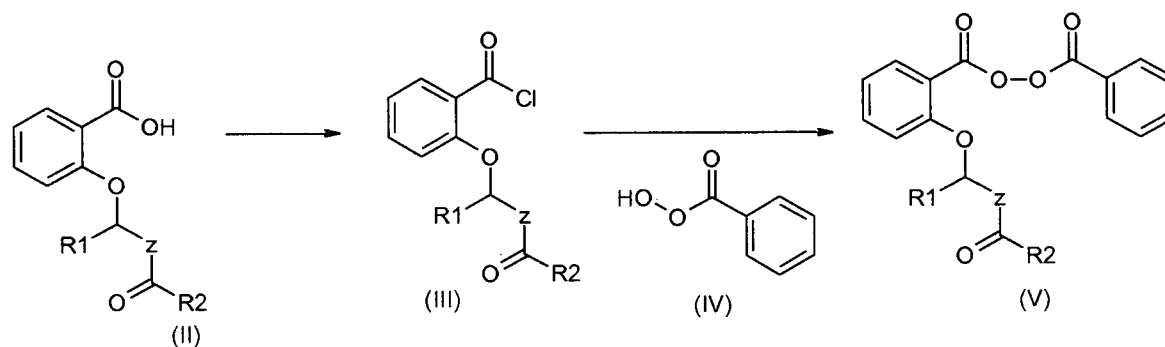
Eksempel 38: (2-[(tert-butoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy]-benzoyl)
benzoylperoksid

5 Eksempel 39: bis [2-(1-etoksykarbonyloksy-etoksy)]-benzoylperoksid

Eksempel 40: [2-(1-etoksykarbonyloksy-etoksy)-benzoyl] benzoylperoksid

En generell beskrivelse av fremgangsmåtene for fremstilling av forbindelsene ifølge formel (I) er gitt nedenfor. I disse skjemaene og i følgende beskrivelse av fremgangsmåten er, dersom ikke angitt på annen måte, alle substituentene som definert for forbindelsene ifølge formel (I).

I tilfellet hvor gruppe Y definert i formel (I) er et hydrogen, blir forbindelsene med generell formel (I) fremstilt ifølge reaksjonsskjema 1 eller reaksjonsskjema 2 presentert nedenfor.



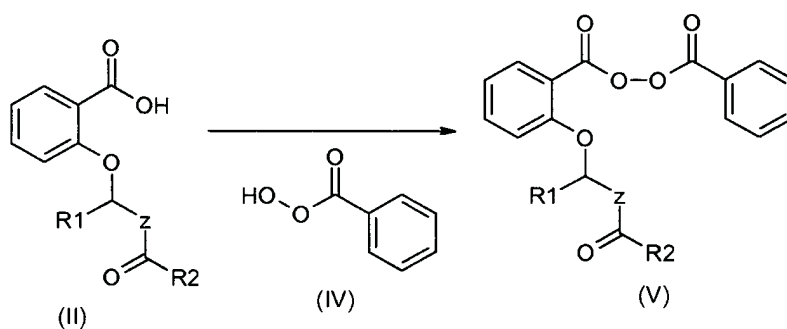
Skjema 1

I henhold til skjema 1 blir syrekloridene ifølge generell formel (III) fremstilt fra karboksylsyre (II), ved metoder valgt fra slike som er kjent av fagfolk på området (EP 121 968 2). De omfatter anvendelse av tionylklorid og pyridin i et løsningsmiddel slik som toluen eller diklormetan for eksempel.

Karboksylsyrene med generell formel (II) blir fremstilt i henhold til fremgangsmåtene beskrevet i skjema 7.

I et siste trinn kan forbindelsene med generell formel (V) fremstilles ved kobling mellom acylkloridene ifølge formel (III) og persyren ifølge formel (IV), ved anvendelse av pyridin som base i en blanding av løsningsmidler slik som diklormetan og kloroform (Evanochko, W.T.; Shevlin, P.B.; *J. Org. Chem.* 1979, 44(24), 4426-4430).

Persyren med generell formel (IV) blir fremstilt i henhold til metoden beskrevet i skjema 8 fra benzoylperoksid.



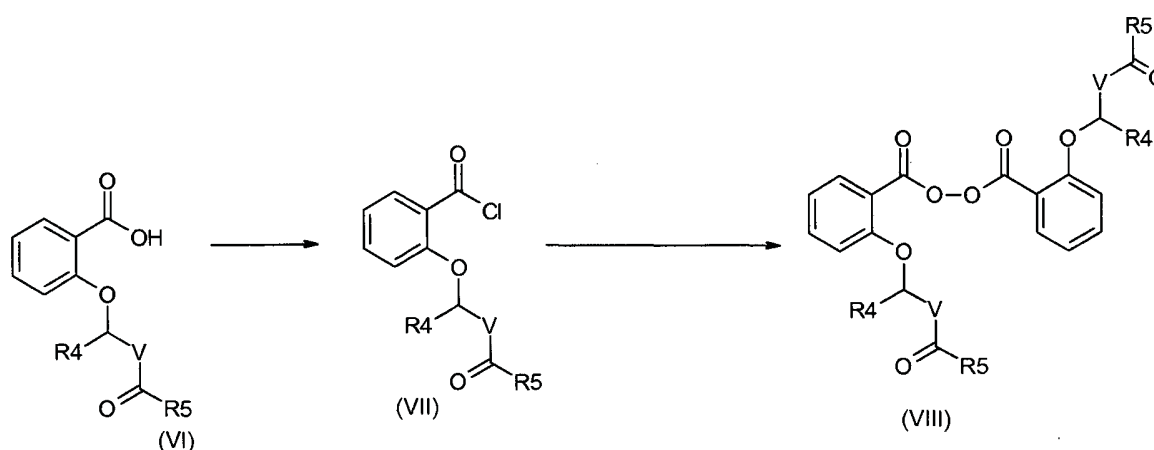
Skjema 2

I henhold til skjema 2 blir peroksidene med generell formel (V) fremstilt ved kobling mellom karboksylsyrene ifølge formel (II) og persyren ifølge formel (IV), for eksempel ved anvendelse av N,N'-disykloheksylkarbodiimid som koblingsmiddel for eksempel i en blanding av løsningsmidler slik som dietyleter og diklormetan (Spantulescu, M.D.; Jain, R.P.; Derksen, D.J.; Vederas, J.C.; Org. Lett. 2003, 5(16), 2963-2965).

Karboksylsyrene med generell formel (II) fremstilles i henhold til fremgangsmåtene beskrevet i skjema 7.

Persyren med generell formel (IV) blir fremstilt i henhold til fremgangsmåten beskrevet i skjema 8 fra benzoylperoksid.

I tilfeller hvor gruppe Y definert i formel (I) ikke er et hydrogen, når gruppe R1 definert i formel (I) er identisk med gruppe R4, når gruppe R2 definert i formel (I) er identisk med gruppe R5, og når gruppe Z definert i formel (I) er identisk med gruppe V, blir forbindelsene med generell formel (I) fremstilt ifølge reaksjonsskjema 3 eller reaksjonsskjema 4 presentert nedenfor.

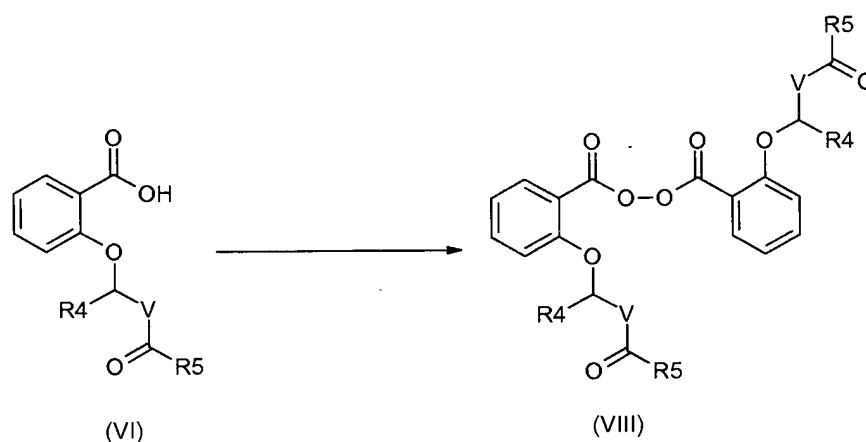


Skjema 3

I henhold til skjema 3, blir syrekloridene med generell formel (VII) fremstilt fra karboksylsyre (VI), ved metoder valgt fra slike som er kjent for fagfolk på området (EP 121 968 2). De omfatter anvendelse av tionylklorid og pyridin i et løsningsmiddel slik som toluen eller diklormetan for eksempel.

5 Karboksylsyrene med generell formel (VI) blir fremstilt i henhold til fremgangsmåtene beskrevet i skjema 7.

I et siste trinn kan forbindelsene med generell formel (VIII) fremstilles ved kobling mellom to acylklorider ifølge formel (VII) ved fremgangsmåter valgt fra slike som er kjent av fagfolk på området (EP 0 108 821). De omfatter for eksempel anvendelse av
10 hydrogenperoksid og natriumbikarbonat i et løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran.

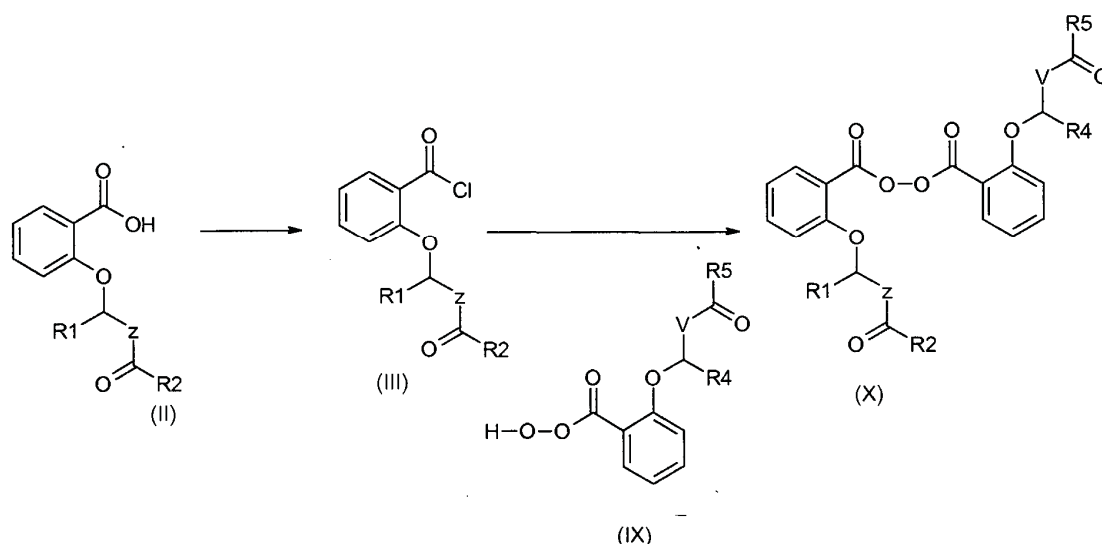


Skjema 4

15 I henhold til skjema 4 blir peroksider med generell formel (VIII) fremstilt ved reaksjon mellom to karboksylsyrer ifølge formel (VI), ved anvendelse av for eksempel N,N,'-disykloheksylkarbodiimid og hydrogenperoksid i en blanding av løsningsmidler slik som dietyleter og diklormetan (Spantulescu, M.D.; Jain, R.P.; Derksen, D.J.; Vederas, J.C.; *Org. Lett.* 2003, 5(16), 2963-2965).

20 Karboksylsyrene med generell formel (VI) fremstilles i henhold til fremgangsmåtene beskrevet i skjema 7.

I tilfeller hvor gruppe Y definert i formel (I) ikke er et hydrogen, når gruppe R1 definert i formel (I) er forskjellig fra gruppe R4, når gruppe R2 definert i formel (I) er forskjellig fra gruppe R5 og når gruppe Z definert i formel (I) er forskjellig fra gruppe V, blir forbindelsene med generell formel (I) fremstilt ifølge reaksjonsskjema 5 eller
25 reaksjonsskjema 6 presentert nedenfor.



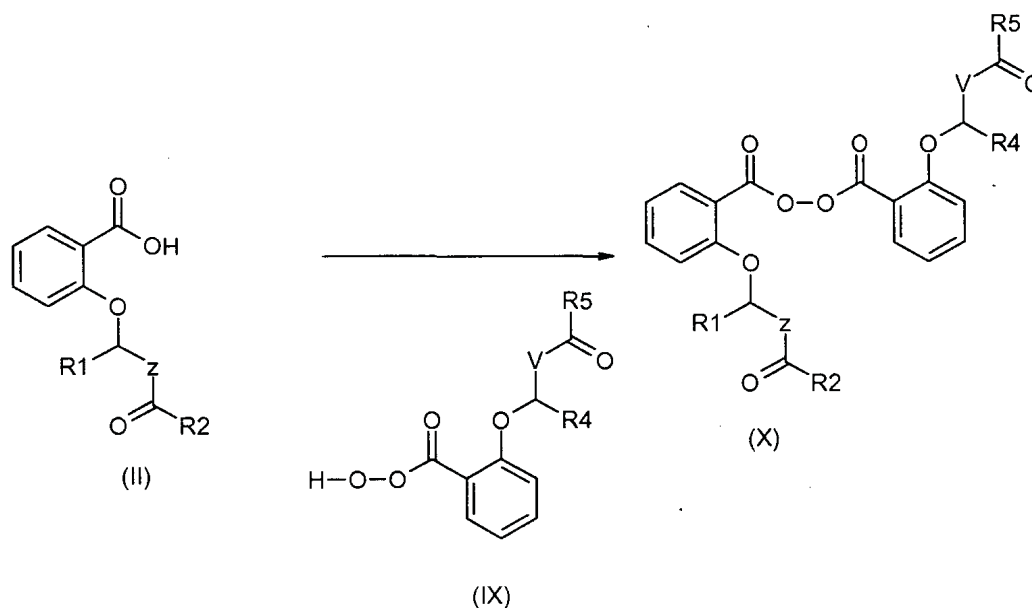
Skjema 5

I henhold til skjema 5 blir syrekloridene med generell formel (III) fremstilt fra karboksylsyre (II), ved fremgangsmåter valgt fra slike som er kjent av fagfolk på området (EP 121 968 2). De omfatter anvendelse av tionylklorid og pyridin i et løsningsmiddel slik som toluen eller diklormetan for eksempel.

Karboksylsyrene med generell formel (II) blir fremstilt i henhold til fremgangsmåtene beskrevet i skjema 7.

I et siste trinn kan forbindelsene med generell formel (X) fremstilles ved kobling mellom acylkloridene ifølge formel (III) og persyren ifølge formel (IX), for eksempel ved anvendelse av pyridin som base i en blanding av løsningsmidler slik som diklormetan og kloroform.

Persyren med generell formel (IX) blir fremstilt i henhold til fremgangsmåten beskrevet i skjema 9 fra peroksidet definert i formel (VIII).



Skjema 6

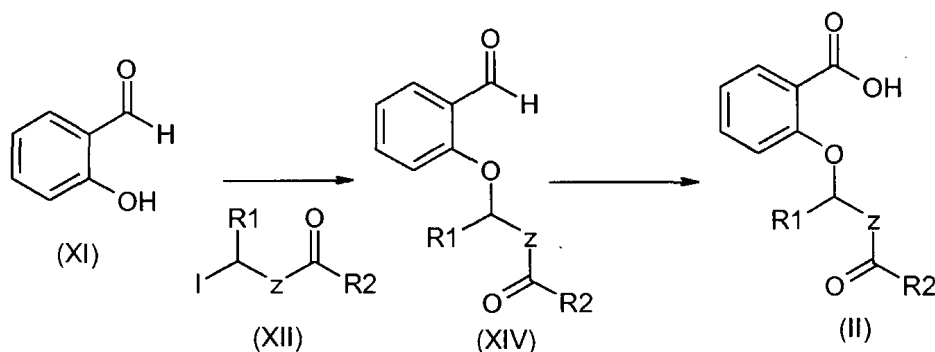
5 I henhold til skjema 6 blir peroksidene med generell formel (X) fremstilt ved kobling mellom karboksylsyrene ifølge formel (II) og persyren ifølge formel (IX), for eksempel ved anvendelse av N,N'-disykloheksylkarbodiimid som koblingsmiddel i en blanding av løsningsmidler slik som dietyleter og diklormetan.

10 Karboksylsyrene med generell formel (II) er kommersielt tilgjengelige eller blir fremstilt i henhold til fremgangsmåten beskrevet i skjema 7.

Persyren med generell formel (IX) blir fremstilt i henhold til fremgangsmåten beskrevet i skjema 9 fra peroksidet definert i formel (VIII) .

Karboksylsyrene ifølge formel (II) kan fremstilles i henhold til reaksjonsskjema 7. Karboksylsyrene ifølge formel (VI) blir fremstilt i henhold til samme reaksjonsskjema.

15

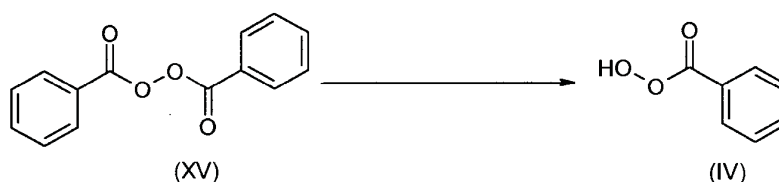


Skjema 7

I henhold til skjema 7 blir aldehydene ifølge formel (XIV) fremstilt fra salicylaldehyd (XI) ved fremgangsmåter valgt fra slike som er kjent av fagfolk på området (Thomas, J.D.; Sloan, K.B.; *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 109-112). De omfatter anvendelse av et halid med formel (XII) eller (XIII) og baser slik som trietylamin, pyridin, kaliumkarbonat i et løsningsmiddel slik som aceton eller diklormetan for eksempel.

I et siste trinn kan karboksylsyrene med generell formel (II) fremstilles ved oksidasjon av aldehydene ifølge formel (XIV) med natriumperkloritt, i en blanding av løsningsmidler slik som vann og tert-butanol (Marsini, M.A.; Gowin, K.M.; Pettus, T.R.R.; *Org. Lett.* 2006, 8 (16), 3481-3483) .

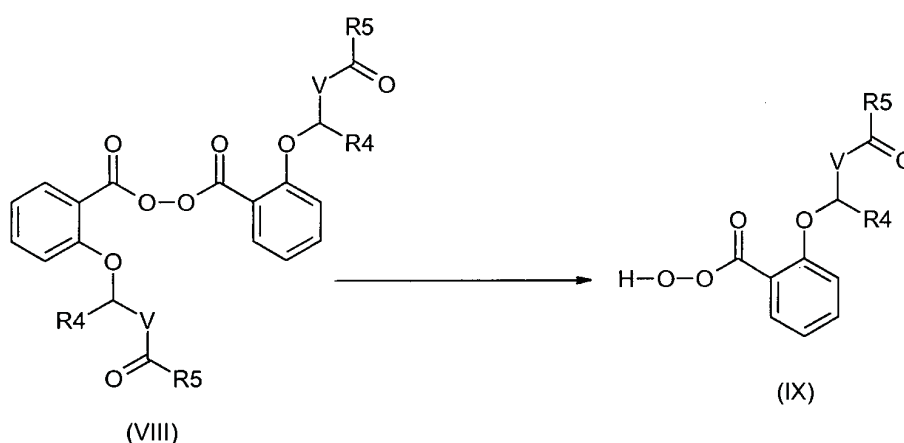
Persyren ifølge formel (IV) kan fremstilles i henhold til reaksjonsskjema 8.



Skjema 8

I henhold til skjema 8 blir persyren ifølge formel (IV) fremstilt fra dibenzoylperoksid (XV) ved fremgangsmåter valgt fra slike som er kjent av fagfolk på området (US 3 075 921). De omfatter anvendelse av et peroksid (XV) og natrium i en blanding av løsningsmidler slik som metanol og kloroform.

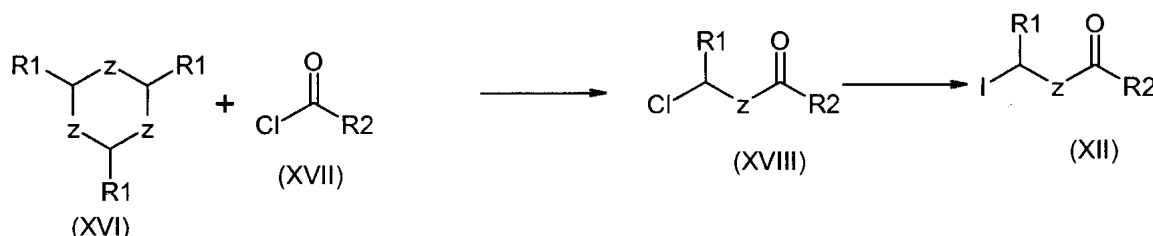
Persyrene ifølge formel (IX) kan fremstiles i henhold til reaksjonsskjema 9.



Skjema 9

I henhold til skjema 9 blir persyrene ifølge formel (IX) fremstilt fra peroksidet med formel (VIII) ved fremgangsmåter valgt fra slike som er kjent av fagfolk på området (US 3 075 921). De omfatter anvendelse av et peroksid (VIII) og natrium i en blanding av løsningsmidler slik som metanol og kloroform.

- 5 Iodidene ifølge formel (XII) kan fremstilles i henhold til reaksjonsskjema 10 eller er kommersielt tilgjengelige.



Skjema 10

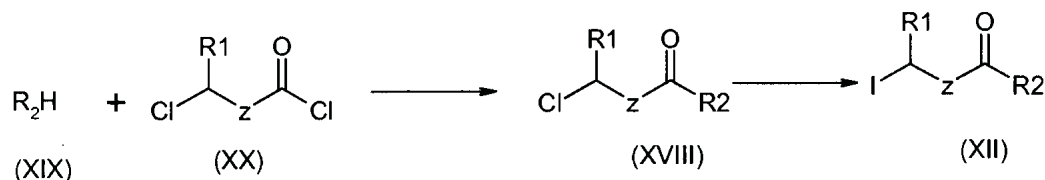
- 10 I henhold til skjema 10 er kloridene ifølge formel (XVIII) kommersielt tilgjengelige eller blir fremstilt fra syrekloridet ifølge formel (XVII) ved fremgangsmåter valgt fra slike som er kjent av fagfolk på området (Thomas, J.D.; Sloans, K.B.; *Synthesis* 2008, 2, 272-278 og Majumdar, S.; Sloan, K.B.; *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 16, 3590-3594). De omfatter anvendelse av et triazen eller et trioksan ifølge formel (XVI) i et løsningsmiddel
- 15 slik som diklormetan for eksempel.

I et siste trinn blir iodidene ifølge formel (XII) fremstilt fra kloridet ifølge formel (XVIII) ved fremgangsmåter valgt fra slike som er kjent av fagfolk på området. De omfatter anvendelse av et klorid ifølge formel (XVIII) og natriumiodid i et løsningsmiddel slik som aceton for eksempel.

- 20 Syrekloridene ifølge formel (XVII) og triaziner eller trioksaner ifølge formel (XVI) er kommersielt tilgjengelige .

I tilfeller hvor gruppe Z definert i formel (I) er et oksygen og når gruppe R2 definert i formel (I) er et C₁₋₁₀-alkoksy, kan iodidene ifølge formel (XII) fremstilles i henhold til reaksjonsskjema 11.

25



Skjema 11

I henhold til skjema 11 blir kloridene ifølge formel (XVIII) fremstilt fra syrekloridet med formel (XX) ved fremgangsmåter valgt fra slike som er kjent av fagfolk på området (Thomas, J.D.; Sloan, K.B.; *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 109-112). De omfatter anvendelse av en alkohol ifølge formel (XIX) og baser slik som trietylamin, pyridin, i et løsningsmiddel slik som diklormetan for eksempel.

I et siste trinn blir iodidene ifølge formel (XII) fremstilt fra kloridet ifølge formel (XVIII) ved fremgangsmåter valgt fra slike som er kjent av fagfolk på området (Thomas, J.D.; Sloan, K.B.; *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 109-112). De omfatter anvendelse av et klorid med formel (XVIII) og natriumiodid i et løsningsmiddel slik som aceton for eksempel.

Syrekloridene ifølge formel (XX) og alkoholer ifølge formel (XIX) er kommersielt tilgjengelige.

Undersøkelse av sensitiviteten av peroksidene versus dibenzoylperoksid på *Propionibacterium acnes*

Testprinsipp:

Formålet er å evaluere den antibakterielle aktiviteten av peroksidene ved å måle Minimum Inhibitorisk Konsentrasjon (MIC). MIC er definert som den laveste konsentrasjonen av produkt i stand til å inhibere all synlig vekst.

Mikrobiell stamme og opprinnelse:

Sensitiviteten av produktene undersøkes på to stammer av *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) fra Pasteur Institute collection (CIP):

- *P. acnes* CIP53.117, ekvivalent med ATCC6919, opprinnelse: aknelesjon i ansiktet (1920), kilde CRBIP, Pasteur Institute, Paris
- *P. acnes* CIPA179, opprinnelse: sebakøs kjertel (1946), kilde CRBIP, Pasteur Institute, Paris

Tester av produktene:

Produktene blir oppløst ved 1280 mg/l i en blanding av absolutt etanol/steril Tween 80/steril Wilkins-Chalgren buljong (5/10/85 volum/volum/volum). Fortynningsområdene anvendt er en tilpasning av metoden beskrevet av CLSI for metoder for fortynning i flytende medium. Området består av 10 konsentrasjoner fra 2,5 mg/l til 1280 mg/l ved intervaller på ratio 2.

Suspensjonen av *P. acnes* blir fremstilt i Wilkins-Chalgren buljong og kalibrert ved en optisk tetthet på omtrent 0,4 ved bølgelengde på 525 nm. Den blir deretter fortynnet til 1/10 i Wilkins-Chalgren buljong og deretter anbrakt i test-skålen for å oppnå en

endelig suspensjon på omtrent 10^5 - 10^6 CFU/ml i hver test-skål.

Oppløsningene av test-produktene blir distribuert i en 96-brønns mikroplate og inkubert ved $36\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ under anaerob atmosfære i minimum 72 t. Den første skålen for hvilken det ikke er noen vekst synlig for det blotte øye betraktes som MIC.

5

Stamme	Eksempel nr. 1	Eksempel nr. 2
CIP53.117	320	160
CIPA179	320	80

Eksempel 1: bis (2-acetoksymetoksy)-benzoylperoksid

10 1-1: 2-Acetoksymetoksy-benzaldehyd

20 g (185 mmol) klormetylacetat blir oppløst i aceton, til hvilket 35 g (230 mmol) natriumiodid tilsettes. Etter omrøring i 24 timer, blir 14,8 g (138 mmol) salicylaldehyd og 38,20 g (276 mmol) kaliumkarbonat oppløst i 100 ml aceton. Blandingen blir omrørt ved romtemperatur og nyfremstilt suspensjon av jodmetylacetat blir tilsatt. Etter omrøring i 15 24 timer ved $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ blir vann tilsatt og blandingen blir ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert og deretter konsentrert. Residuet blir renset ved kromatografi på silikagel og eluert med en heptan / etylacetat-blanding, 7/3. 21,79 g 2-acetoksymetoksy-benzaldehyd blir oppnådd i form av en gul olje ved et utbytte på 98 %.

20

1-2: 2-acetoksymetoksy-benzosyre

21,79 g (112,2 mmol) 2-acetoksymetoksy-benzaldehyd og 100 ml (900 mmol) 2-metyl-2-buten blir fortynnet i 400 ml tert-butanol. En løsning inneholdende 41 g (337 mmol) natriumhydrogenfosfat og 35 g (393 mmol) natriumkloritt i 100 ml vann tilsettes 25 dråpevis til reaksjonsblandingen, som blir omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Blandingen blir avdampet under redusert trykk og residuet blir oppløst i diklormetan. Den organiske fasen blir vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Det hvite faste stoffet oppnådd blir felt ut i heptan ved $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Utfellingen blir filtrert, deretter renset med heptan og tørket. 14,8 g 2-acetoksymetoksy-benzosyre blir 30 oppnådd i form av hvitt pulver ved et utbytte på 63 %.

1-3: bis (2-acetoksymetoksy)-benzoylperoksid

4,9 g (24 mmol) N,N'-disykloheksylkarbodiimid blir oppløst i 50 ml dietyleter ved - 18 $^{\circ}\text{C}$. 3,37 ml (60 mmol) av en vandig løsning av hydrogenperoksid blir tilsatt, sammen 35 med 5 g (24 mmol) 2-acetoksymetoksy-benzosyre oppløst i 50 ml diklormetan. Etter

omrøring i 1 time ved -18 °C, blir 50 ml dietyleter tilsatt og reaksjonsblandingen blir filtrert og deretter konsentrert. Det faste stoffet oppnådd blir felt ut i dietyleter og filtratet blir konsentrert under redusert trykk. 3 g bis (2-acetoksymetoksy)-benzoylperoksid blir oppnådd i form av hvitt fast stoff ved et utbytte på 60 %.

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

Eksempel 2: (2-acetoksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid

10 2-1: Perbenzosyre

19 g (78 mmol) dibenzylperoksid blir oppløst i 125 ml kloroform ved -5 °C. 2,2 g (94 mmol) natrium oppløst i 50 ml metanol under en nitrogenstrøm tilsettes dråpevis. Etter omrøring i 30 minutter ved -5 °C, blir isvann tilsatt og mediet blir surgjort med en vandig løsning av 2N svovelsyre. Det blir ekstrahert med diklormetan, deretter blir den
15 organiske fasen tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. 9 g perbenzosyre blir oppnådd i form av hvitt fast stoff ved et utbytte på 83 %.

2-2: (2-acetoksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid

5 g (24 mmol) 2-acetoksymetoksy-benzosyre (fremstilt som beskrevet i Eksempel
20 1-2) og 3,3 g (24 mmol) benzenkarboperoksyosyre blir oppløst i 150 ml dietyleter / diklormetan-blanding, 6/4. Løsningen blir avkjølt til 0 °C, deretter blir 4,9 g (24 mmol) N,N'-disykloheksylkarbodiimid oppløst i 85 ml dietyleter tilsatt dråpevis. Etter omrøring i 3 timer ved 0 °C, blir reaksjonsblandingen filtrert og deretter konsentrert. Residuet blir felt ut i dietyleter og filtratet blir konsentrert under redusert trykk. 5 g (2-
25 acetoksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid blir oppnådd i form hvitt fast stoff ved et utbytte på 63 %.

$^1\text{H NMR}/\text{CDCl}_3$: δ = 2,06 (s, 3H); 5,78 (s, 2H); 7,11 (m, 2H); 7,44 (t, J= 7,8Hz; 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= 1,4Hz, 2H).

30

Evaluering av den antiinflammatoriske aktiviteten av peroksidene etter en enkelt topikal administrering i TPA-indusert øreødem.

Prinsipp for testen: formålet er å evaluere den antiinflammatoriske aktiviteten
35 av peroksidene ved å måle tykkelsen av museøret etter topikal applisering av TPA. Den antiinflammatoriske aktiviteten er definert som en prosent inhibering av det TAP-induserte øreødemet.

Formålet med studien var å vise den antiinflammatoriske effekten av nytt peroksid sammenlignet med BPO (Benzoylperoksid).

Test av produktene:

- 5 Et ødem ble induisert ved en enkelt topikal applisering av 20 µl TPA oppløst i aceton ved 0,01 %.
- Deretter en enkelt topikal applisering av testede forbindelser oppløst i TPA-løsning.

Metode for evaluering:

- 10 Tykkelse av øret ble målt ved T6h.
- Resultater er uttrykt i prosentandeler basert på inhiberingen av ødemet induisert ved TPA-appliseringen.
- Benzoylperoksid (BPO) ble testet 2 ganger som et referanse-peroksid.

	Øreødem		Inhibering
	Gj.snitt	Sem	vs TPA (%)
TPA 0.01%	28.80	1.67	N/A
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% + Eks.2 1%	20.40	2.74	19.7
TPA 0.01% + Eks.2 2.5%	14.60	2.73	42.5
TPA 0.01% + Eks.2 5%	7.20	1.85	71.7
TPA 0.01% + Eks.1 1%	13.80	3.53	45.7
TPA 0.01% + Eks.1 2.5%	6.40	1.38	74.8
TPA 0.01% + Eks.1 5%	4.60	0.58	81.9

15

Konklusjon:

Formålet med denne studien var å demonstrere den antiinflammatoriske effekten av nye peroksider etter en enkelt topikal applisering i musemodellen med TPA-indusert øreødem.

- 20 Eksempel nr. 2 viste en moderat antiinflammatorisk effekt.

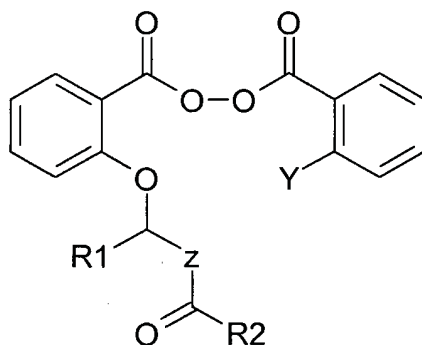
Eksempel nr. 1 viste en sterk doseavhengig antiinflammatorisk effekt.

Sammenlignet med BPO ved 5 %, kan vi rangere test-forbindelsene som følger:

Eks. nr. 1 ved 5 % synes å være litt bedre enn Eks. nr. 2 ved 5 % og begge er bedre enn BPO 5 %.

Patentkrav

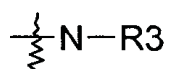
1. Forbindelser, hvori de har følgende generelle formel (I)



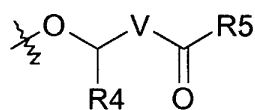
5

i hvilken

-Z er et oksygen eller følgende sekvens

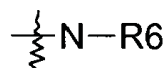


-Y er et hydrogen eller følgende sekvens



10

-V er et oksygen eller følgende sekvens



15

-R3 og R6 er, identisk eller uavhengig, et hydrogen eller et C₁₋₄-alkyl

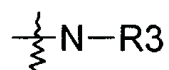
-R1 og R4 er, identisk eller uavhengig, et hydrogen eller et C₁₋₄-alkyl

-R2 og R5 er, identisk eller uavhengig, et C₁₋₁₀-alkyl eller et C₁₋₁₀-alkoksy.

20

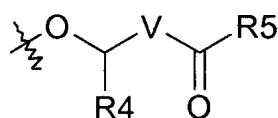
2. Forbindelser ifølge krav 1, karakterisert ved at

a. Z er et oksygen eller følgende sekvens

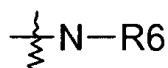


25

b. Y er et hydrogen eller følgende sekvens



c. V er et oksygen eller følgende sekvens



- 5 d. R3 og R6 er, identisk eller uavhengig, et hydrogen en metyl eller en etyl
 e . R1 og R4 er, identisk eller uavhengig, et hydrogen eller en metyl
 f . R2 og R5 er, identisk eller uavhengig, et C₁₋₄-alkyl eller et C₁₋₄-alkoksy.

10 **3.** Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 eller 2, hvori de er valgt fra listen omfattende følgende forbindelser

- bis (2-acetoksymetoksy)-benzoylperoksid,
 (2-acetoksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid,
 bis (2-propionyloksymetoksy)-benzoylperoksid,
 15 (2-propionyloksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid,
 bis (2-butyryloksymetoksy)-benzoylperoksid,
 (2-butyryloksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid,
 bis (2-pentanoyloksymetoksy)-benzoylperoksid,
 (2-pentanoyloksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid,
 20 bis (2-isobutyryloksymetoksy) -benzoylperoksid,
 (2-isobutyryloksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid,
 bis [2-(2,2-dimetyl-propionyloksymetoksy)]-benzoylperoksid,
 [2-(2,2-dimetyl-propionyloksymetoksy)-benzoyl] benzoylperoksid,
 bis [2-(1-acetoksy-etoksy)]-benzoylperoksid,
 25 [2-(1-acetoksy-etoksy)-benzoyl] benzoylperoksid,
 bis (2-etoksykarbonyloksymetoksy)-benzoylperoksid,
 (2-etoksykarbonyloksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid,
 bis (2-propoksykarbonyloksymetoksy)-benzoylperoksid,
 (2-propoksykarbonyloksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid,
 30 bis (2-butoksykarbonyloksymetoksy)-benzoylperoksid,
 (2-butoksykarbonyloksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid,
 bis (2-isopropoksykarbonyloksymetoksy)-benzoylperoksid,
 (2-isopropoksykarbonyloksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid,
 bis (2-tert-butoksykarbonyloksymetoksy)-benzoylperoksid,
 35 (2-tert-butoksykarbonyloksymetoksy-benzoyl) benzoylperoksid,

- bis [2-(etoksykarbonylamino-metoksy)]-benzoylperoksid,
 [2-(etoksykarbonylamino-metoksy)-benzoyl] benzoylperoksid,
 bis (2-[(etoksykarbonyl-etyl-amino)-metoksy])-benzoylperoksid,
 (2-[(etoksykarbonyl-etyl-amino)-metoksy]-benzoyl) benzoylperoksid,
 5 bis (2-[(etoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy])-benzoylperoksid,
 (2-[(etoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy]-benzoyl) benzoylperoksid,
 bis (2-[(metyl-propoksykarbonyl-amino)-metoksy])-benzoylperoksid,
 (2-[(metyl-propoksykarbonyl-amino)-metoksy]-benzoyl) benzoylperoksid,
 10 bis (2-[(butoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy])-benzoylperoksid,
 (2-[(butoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy]-benzoyl) benzoylperoksid,
 bis (2-[(isopropoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy])-benzoylperoksid,
 (2-[(isopropoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy]-benzoyl)benzoylperoksid,
 bis (2-[(tert-butoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy])-benzoylperoksid,
 (2-[(tert-butoksykarbonyl-metyl-amino)-metoksy]-benzoyl) benzoylperoksid,
 15 bis [2-(1-etoksykarbonyloksy-etoksy)]-benzoylperoksid,
 [2-(1-etoksykarbonyloksy-etoksy)-benzoyl] benzoylperoksid.
- 4.** Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 3, hvori den er et medisinsk produkt.
 20
- 5.** Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 4 for behandling av patologier eller lidelser assosiert med tilstedeværelse av *Propionibacterium acnes*.
- 6.** Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5 for inkorporering i en kosmetisk sammensetning, karakterisert ved at den inhiberer proliferasjon av patogene mikrober involvert i utvikling av hudlidelser av akne-type, især *P. acnes*.
 25