



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2509944 B1**

NORGE

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

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.10.13
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.06.18
(86)	Europeisk søknadsnr	10790945.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.12.10
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.10.17
(30)	Prioritet	2009.12.10, FR, 0958846
(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 PoincaréRésidence Oxford App A311, F-06410 Biot, FR-Frankrike
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Nye peroksidderivater, deres fremstilling og deres anvendelse i humanmedisin og i kosmetikk for behandling eller forebygging av akne
(56)	Anførte publikasjoner	US-A- 4 364 940 EVANOCHKO, W.T.; SHEVLIN, P.B.: "Investigation of o-acetyloxyaryl radicals", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 44, no. 24, 1 January 1979 (1979-01-01), pages 4426-4430, XP002595168,

Beskrivelse

[0001] Akne påvirker 90% av alle ungdommer, men også menn og kvinner fra omtrent tyve til omtrent tretti år eller kan også være persistent gjennom hele voksenlivet. Prosessen ved utvikling av akne er beskrevet av W. J. Cunliffe i 'New approaches to Acne treatment!', publisert av Martin Dunitz, London, 1989.

[0002] Akne vulgaris er en kronisk lidelse i hår-olje ("pilosebaceous") follikler (apparati) som er karakterisert ved komedoner (blackheads), papuler, pustuler, cyster, noduler og ofte arr som opptre i de mest synlige regioner av huden, spesielt ansiktet, brystet, ryggen og noen ganger halsen og de øvre deler av armene.

[0003] Hår-olje apparatet er i hovedsak under kontroll av endogene hormoner (hovedsakelig androgener) som er til stede i uvanlig høye konsentrasjoner i blodet under ungdomsårene og puberteten og reflekteres ved en for høy produksjon av talg. Denne tilstanden kan forverres på grunn av en ledsagende økning i graden av keratinisering av korneasjiktet av huden (stratum corneum). Som horncelleproliferat kan de danne en okklusiv plugg eller comedo som, i kombinasjon med den økte produksjon av talg, utgjør et ideelt medium for proliferasjonen av stammene som er residente i huden, så som den Gram positive anaerobe bakterie *Propionibacterium* aknes.

[0004] De eksponerte follikler kan anta en mørk farge på grunn av avsetning av pigment som stammer fra skadede celler i de dypere sjikt av huden.

[0005] Akne er en tilstand omfattende mange trinn og, som dens mest alvorlige form, resulterer i sykehusinnleggelse for pasienten og betydelig ubehag med langvarig tilstedeværelse av hud arr.

[0006] Der eksisterer et behov for forbedret behandlinger av akne som effektivt forhindrer tilstanden fra å utvikle seg mot dens mest alvorlige form og som kan anvendes uten ugunstige effekter for de fleste av de påvirkede individer.

[0007] Mange behandlinger er for tiden tilgjengelig for behandling av akne men alle behandlingsmetoder har ugunstige effekter som det ville være ønskelig å overvinne.

[0008] I de fleste tilfeller involverer behandling av akne topiske formuleringer i form av kremer, geler, emulsjoner eller losjoner omfattende utvalgte midler.

[0009] Disse midler omfatter, for eksempel hormoner eller hormonagonister og antagonister (EPAI 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 og US 5 409 917) eller salicylsyre (US 4 514 385, US 4 355 028, EPAI 0 052 705, FR-A 2 581 542 og FR-A 2 607 498).

[0010] Problemene forbundet med topisk behandling av akne ved anvendelse av kremer, geler, emulsjoner eller losjoner omfatter mangelen på presisjon ved anvendelsen og fravær av nøyaktig kontroll av målrettet dose. Anvendelse av en krem, en gel, en emulsjon eller en losjon er reflektert gjennom eksponering mot et overflateareale som er betraktelig større enn det som dekkes av lesjonen, og som har effekten av eksponering av normal frisk hud mot antiakneformuleringen. Således er for eksempel salicylsyre irriterende på normal hud ved forlenget eksponering, spesielt ved høye konsentrasjoner. Det er også kjent fra US 4,364,940 preparater i form av en losjon eller krem inneholdende acyl-salicyloyl-derivater for topisk behandling av akne.

[0011] Administrering gjennom oral vei av antiakne midler er vanlig ved alvorlige tilfeller av akne. Disse er beskrevet av Sykes N. I. og Webster G. in 'Acne, A Review of Optimum Treatment', Drugs, 48, 59-70 (1994). En rekke bivirkninger er beskrevet i sammenheng med administrering av antiakne aktive forbindelser ved oral administrering.

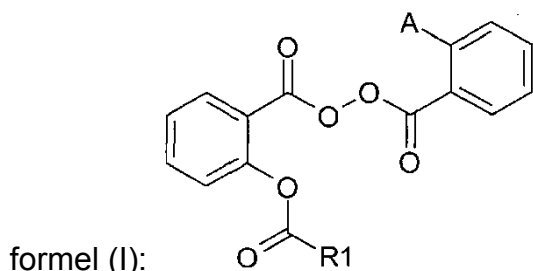
[0012] Således oppviser for eksempel isotretinoin, som er et vitaminderivat, assosiert risiko med teratogenisitet og kan utgjøre en risiko for kvinner i reproduktiv alder.

[0013] Oral administrering av antibiotika egnet for behandling av akne kan være ledsaget av synlige bivirkninger, så som abdominale kramper, glossophytia, hosting, diaré, tretthet, buckal irritasjon og andre uønskede symptomer.

[0014] Der eksisterer således et klart medisinsk og kosmetisk behov for behandling av de relaterte tilstander og patologier.

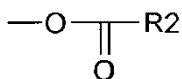
[0015] I denne sammenheng foreslår foreliggende oppfinnelse nye peroksidderivater som har en bedre antiakneeffektivitet resulterende for eksempel fra en bedre baktericid aktivitet enn forbindelsene fra kjent teknikk, så som benzoylperoksid, med kontroll av potensiell sensiterende effekt og irriterende effekt uten tilsetning av en antiinflammatorisk aktivitetskomponent.

[0016] Målet ifølge foreliggende oppfinnelse er forbindelser med følgende generelle



hvor:

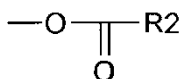
- R1 representerer en lavere alkyl, en høyere alkyl, en cykloalkyl, en cykloalkylalkyl, en lavere alkoksy, en høyere alkoksy, en cykloalkyloksy, en cykloalkylalkoksy, en aryl, en aryloksy eller en mono- eller dialkylamino;
- A representerer et hydrogen eller den følgende struktur:



- R2 representerer en lavere alkoksy, en høyere alkoksy, en cykloalkyloksy, en cykloalkylalkoksy, en aryloksy eller en mono- eller dialkylamino.

[0017] Ifølge foreliggende oppfinnelse tilsvarer de foretrukne forbindelser den generelle formel (I) som har følgende karakteristika:

- R1 representerer en lavere alkyl, en cykloalkyl, en cykloalkylalkyl, en lavere alkoksy, en cykloalkyloksy eller en mono- eller dialkylamino;
A representerer et hydrogen eller en definert gruppe av en slik type:

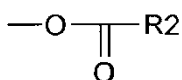


- R2 representerer en lavere alkoksy, en cykloalkyloksy eller en mono- eller dialkylamino.

[0018] Fortsatt ifølge foreliggende oppfinnelse tilsvarer de spesielt foretrukne forbindelser den generelle formel (I) hvor:

- R1 representerer en lavere alkyl, en cykloalkyl, en cykloalkylalkyl, en lavere alkoksy eller en cykloalkyloksy;

A representerer et hydrogen eller en definert gruppe av følgende type:



- R2 representerer en lavere alkoksy eller en cykloalkyloksy.

[0019] Ifølge foreliggende oppfinnelse betyr betegnelsen "en lavere alkyl" en mettet og lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede omfattende fra 2 til 4 karbonatomer.

[0020] Ifølge foreliggende oppfinnelse betyr betegnelsen "en høyere alkyl" en mettet og lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede omfattende fra 5 til 10 karbonatomer.

[0021] Ifølge foreliggende oppfinnelse betyr betegnelsen "en cykloalkyl" en mettet og cyklisk, bicyklisk eller tricyklisk hydrokarbonkjede omfattende fra 3 til 10 karbonatomer.

[0022] Ifølge foreliggende oppfinnelse betyr betegnelsen "en cykloalkylalkyl" en alkyl substituert med en cykloalkyl.

[0023] Ifølge foreliggende oppfinnelse betyr betegnelsen "en lavere alkoksy" et oksygenatom substituert med en lavere alkyl.

[0024] Ifølge foreliggende oppfinnelse betyr betegnelsen "en høyere alkoksy" et oksygenatom substituert med en høyere alkyl.

[0025] Ifølge foreliggende oppfinnelse betyr betegnelsen "en aryl" en usubstituert fenyl eller naftyl.

[0026] Ifølge foreliggende oppfinnelse betyr betegnelsen "en aryloksy" et oksygenatom substituert med en aryl.

[0027] Ifølge foreliggende oppfinnelse betyr betegnelsen "en cykloalkylalkoksy" et oksygenatom substituert med en cykloalkyl (lavere alkyl).

[0028] Ifølge foreliggende oppfinnelse betyr betegnelsen "en cykloalkoksy" et oksygenatom substituert med en cykloalkyl.

[0029] Ifølge foreliggende oppfinnelse betyr betegnelsen "en mono- eller dialkylamino" et amino substituert med én eller to like eller forskjellige lavere alkylgrupper.

[0030] Spesielt foretrukket blant forbindelsene med den generelle formel (I) innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse er følgende:

- Eksempel 1: (2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 2: (2-(tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 3: Bis(2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 4: Bis(2-(tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 5: (2-(Isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 6: Bis(2-(isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 7: (2-(Cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 8: Bis(2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 9: (2-(tert-butyryloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 10: (2-(Isobutyryloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 11: (2-(Cykloheksanekarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 12: [2-(2-(Adamantan-1-yl)acetoksy)benzoyl] benzoylperoksid
- Eksempel 13: [2-(Adamenten-1-karbonyloksy)benzoyl] benzoylperoksid
- Eksempel 14: (2-(Fenoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 16: (2-(Propoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 17: (2-(Butoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 18: (2-(sek-butoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 19: (2-(Isobutoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 20: (2-(Propionyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

- Eksempel 21: (2-(Butyryloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 22: (2-(Pentanoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 23: [2-(3-metylbutyryloksy)benzoyl] benzoylperoksid
- Eksempel 24: [2-(2-metylbutyryloksy)benzoyl] benzoylperoksid
- Eksempel 25: (2-(Cyklopropankarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 26: (2-(Cyklobutankarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 27: (2-(Cyklopentankarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 28: (2-(benzoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 29: (2-(dimetylkarbamoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 30: (2-(dietylkarbamoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 31: (2-(metylkarbamoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 32: (2-(etylkarbamoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 33: (2-(Isopropylkarbamoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 34: (2-(Propylkarbamoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 35: [2-((Isopropyl)(metyl)karbamoyloksy)-benzoyl] benzoylperoksid
- Eksempel 36: [2-((Etyl)(isopropyl)karbamoyloksy)benzoyl] benzoylperoksid
- Eksempel 37: (2-(Heksanoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 38: (2-(Heptanoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 39: (2-(Oktanoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 40: (2-(Nonanoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 41: [2-(2-etylbutyryloksy)benzoyl] benzoylperoksid
- Eksempel 42: (2-(3,3-dimetylbutyryloksy)benzoyl] benzoylperoksid
- Eksempel 43: (2-(Pentylloksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 44: (2-(Heksyloksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 45: (2-(Heptyloksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 46: (2-(Oktyloksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
- Eksempel 47: [2-(1-etylpropoksykarbonyloksy)benzoyl] benzoylperoksid
- Eksempel 48: [2-(2,2-dimetylpropoksykarbonyloksy)benzoyl] benzoylperoksid
- Eksempel 49: Bis(2-(fenoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 51: Bis(2-(propoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 52: Bis(2-(butoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 55: Bis(2-(dimetylkarbamoyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 56: Bis(2-(dietylkarbamoyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 57: Bis(2-(metylkarbamoyloksy)benzoyl) peroksid

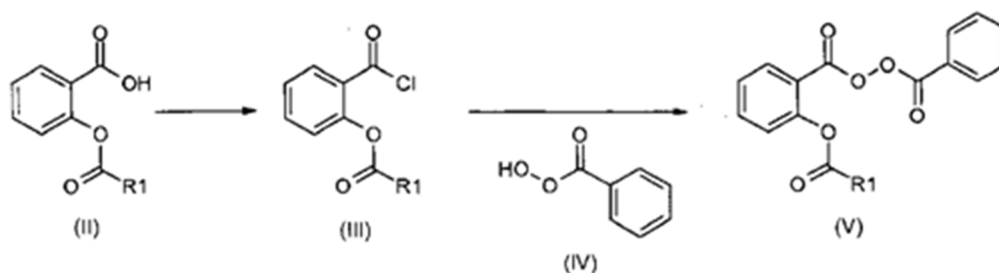
- Eksempel 58: Bis(2-(etylkarbamoyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 59: Bis(2-(isopropylkarbamoyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 60: Bis(2-propylkarbamoyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 61: Bis(2-((isopropyl)(metyl)karbamoyloksy)-benzoyl) peroksid
- Eksempel 62: Bis(2-((etyl)(isopropyl)karbamoyloksy)-benzoyl) peroksid
- Eksempel 63: Bis(2-(pentyloksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 64: Bis(2-(heksyloksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 65: Bis(2-(heptyloksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 66: Bis(2-(oktyloksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid
- Eksempel 67: Bis[2-(1-etylpropoksykarbonyloksy)benzoyl] peroksid
- Eksempel 68: Bis[2-(2,2-dimetylpropoksykarbonyloksy)-benzoyl] peroksid
- Eksempel 74: (2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(iso-butryloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 75: (2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(tert-butryloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 76: (2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(cyklo-heksanekarbonyloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 77: (2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(metylkarbamoyloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 78: (2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(dimethylkarbamoyloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 79: (2-(Isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(iso-butryloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 80: (2-(Isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(tert-butryloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 81: (2-(Isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(cykloheksanekarbonyloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 82: (2-(Isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(metylkarbamoyloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 83: (2-(Isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(dimetylkarbamoyloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 84: (2-(tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(isobutryloksy)benzoylperoksid

- Eksempel 85: (2-(tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(tert-butyryloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 86: (2-(tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(cykloheksanekarbonyloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 87: (2-(tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(metylkarbamoyloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 88: (2-(tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(dimetylkarbamoyloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 89: (2-(Cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(isobutyryloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 90: (2-(Cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(tert-butyryloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 91: (2-(Cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(cykloheksanekarbonyloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 92: (2-(Cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(metylkarbamoyloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 93: (2-(Cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(dimetylkarbamoyloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 94: (2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(isopropoksykarbonyloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 95: (2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(tert-butoksykarbonyloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 96: (2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoylperoksid
- Eksempel 97: (2-(tert-butyryloksy)benzoyl) 2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoylperoksid

[0031] En generell beskrivelse av metoder for fremstilling av forbindelser med formel (I) er gitt nedenfor. I disse skjemaer og i beskrivelsen av fremgangsmåten som følger er alle substituentene som definert for forbindelsene med formel (I), hvis ikke på annen måte spesifisert.

[0032] I tilfellet hvor gruppen A definert i formel (I) er et hydrogen fremstilles forbindelsene med den generelle formel (I) i henhold til Reaksjonsskjema 1 eller

Reaksjonsskjema 2 presentert nedenfor.



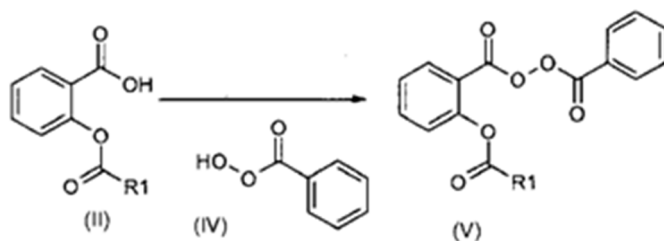
Skjema 1

[0033] I henhold til Skjema 1 fremstilles syrekloridene med den generelle formel (III) fra karboksylsyren (II) ved metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området (EP 121 968 2). De omfatter for eksempel anvendelse av tionylklorid og pyridin i et løsningsmiddel, så som toluen eller diklormetan.

[0034] Karboksylsyrene med den generelle formel (II) er kommersielt tilgjengelig eller blir fremstilt i henhold til metodene beskrevet i Skjemaene 7 og 8.

[0035] I et endelig trinn kan forbindelsene med den generelle formel (V) fremstilles ved kobling mellom acylklorideter med formel (III) og persyren med formel (IV) ved anvendelse av, som base, pyridin i en løsningsmiddelblanding, så som diklormetan og kloroform (Evanochko, W. T. og Shevlin, P. B.; J. Org. Chem., 1979, 44(24), 4426-4430).

[0036] Persyren med den generelle formel (IV) fremstilles fra benzoylperoksid i henhold til metoden beskrevet i Skjema 11.



Skjema 2

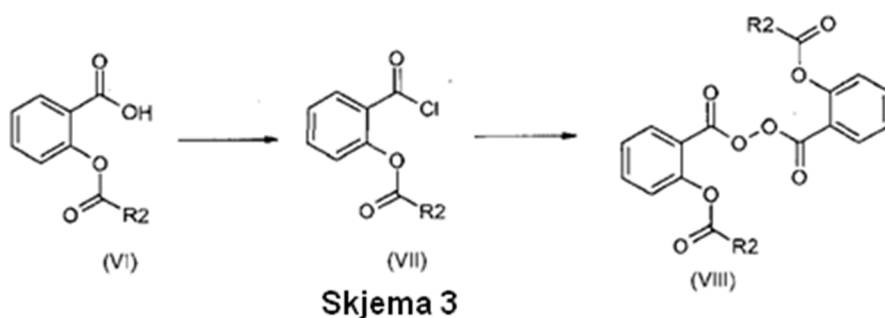
[0037] I henhold til Skjema 2 fremstilles peroksidene med den generelle formel (V) ved kobling mellom karboksylsyrene med formel (II) og persyren med formel (IV) ved anvendelse av, for eksempel som koblingsmiddel, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid i en

blanding av løsningsmidler, så som dietyler og diklormetan (Spantulescu, M. D.; Jain, R. P.; Derksen, D. J. og Vederas, J. C.; Org. Lett., 2003 , 5(16), 2963-2965).

[0038] Karboksylsyrene med den generelle formel (II) er kommersielt tilgjengelige eller fremstilles i henhold til metodene beskrevet i Skjemaene 7 og 8.

[0039] Persyren med den generelle formel (IV) fremstilles fra benzoylperoksid i henhold til metoden beskrevet i Skjema 11.

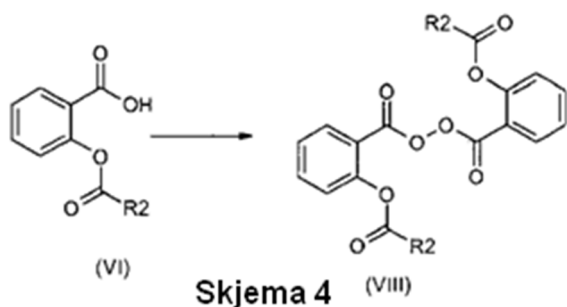
[0040] I tilfellet hvor gruppen A definert i formelen (I) ikke er et hydrogen og hvor gruppen R2 er identisk med gruppen R1 fremstilles forbindelsene med den generelle formel (I) i henhold til Reaksjonsskjema 3 eller Reaksjonsskjema 4 presentert nedenfor.



[0041] I henhold til Skjema 3 fremstilles syrekloridene med den generelle formel (VII) fra karboksylsyren (VI) ved metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området (EP 121 968 2). De omfatter for eksempel anvendelse av tionylklorid og pyridin i et løsningsmiddel, så som toluen eller diklormetan.

[0042] Karboksylsyrene med den generelle formel (VI) fremstilles i henhold til metodene beskrevet i Skjemaene 9 og 10.

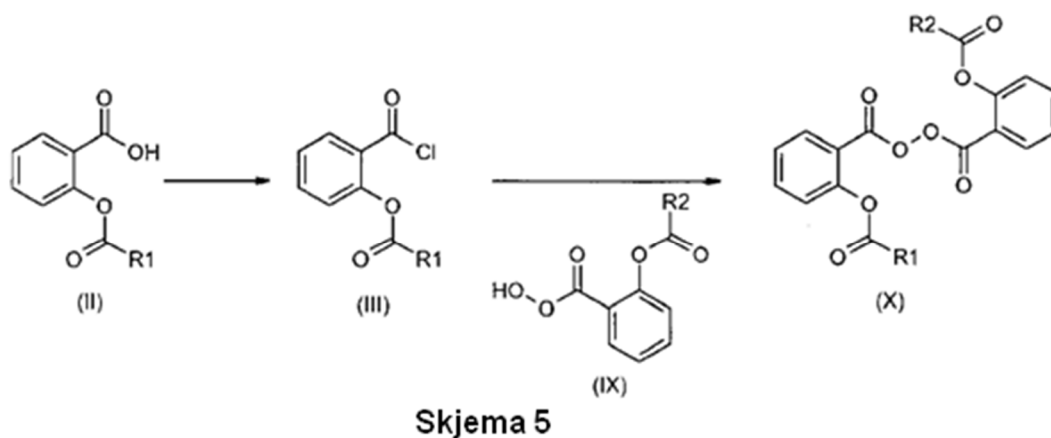
[0043] I et endelig trinn kan forbindelsene med den generelle formel (VIII) fremstilles ved kobling mellom to acylklorider med formel (VII) ved metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området (EP 0 108 821). De omfatter for eksempel anvendelse av hydrogenperoksid og natriumbikarbonat i et løsningsmiddel, så som tetrahydrofuran.



[0044] I henhold til Skjema 4 fremstilles peroksidene med den generelle formel (VIII) ved reaksjon mellom to karboksylsyrer med formel (VI) ved anvendelse av, for eksempel, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og hydrogenperoksid, for eksempel i en blanding av løsningsmidler, så som dietyler og diklormetan (Spantulescu, M. D.; Jain, R. P.; Derksen, D. J.; Vederas, J. C.; Org. Lett., 2003 , 5(16), 2963-2965).

[0045] Karboksylsyrene med den generelle formel (VI) er tilgjengelig kommersielt eller fremstilles i henhold til metodene beskrevet i Skjemaene 9 og 10.

[0046] I tilfellet hvor gruppen A definert i formelen (I) ikke er et hydrogen og hvor gruppen R2 er forskjellig fra gruppen R1 fremstilles forbindelsene med den generelle formel (I) i henhold til Reaksjonsskjema 5 og Reaksjonsskjema 6 presentert nedenfor.

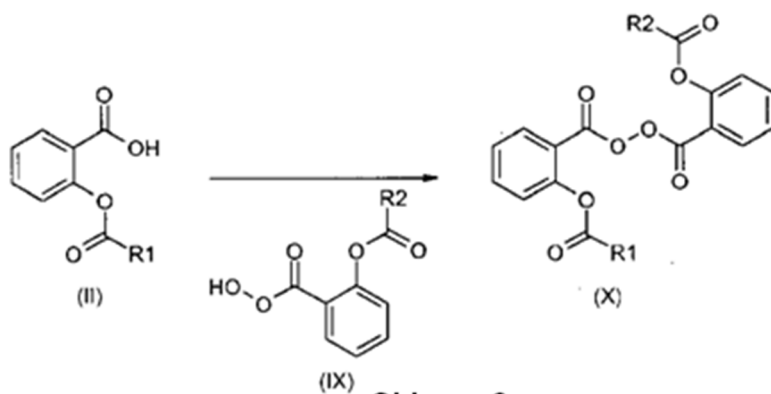


[0047] I henhold til Skjema 5 fremstilles syrekloridene med den generelle formel (III) fra karboksylsyren (II) ved metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området (EP 121 968 2). De omfatter for eksempel anvendelse av tonylklorid og pyridin i et løsningsmiddel, så som toluen eller diklormetan.

[0048] Karboksylsyrene med den generelle formel (II) er kommersielt tilgjengelig eller fremstilles i henhold til metodene beskrevet i Skjemaene 7 og 8.

[0049] I et endelig trinn kan forbindelsene med den generelle formel (X) fremstilles ved kobling mellom acylklorideter med formel (III) og persyren med formel (IX) ved anvendelse av, som base, pyridin, for eksempel i en blanding av løsningsmidler, så som diklormetan og kloroform.

[0050] Persyren med den generelle formel (IX) fremstilles i henhold til metoden beskrevet i Skjema 12 ved å starte fra peroksidet med formel (VIII).



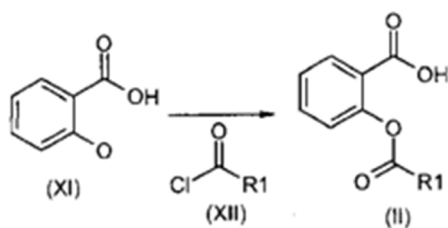
Skjema 6

[0051] I henhold til Skjema 6 fremstilles peroksidene med den generelle formel (X) ved kobling mellom karboksylsyrene med formel (II) og persyren med formel (IX) ved anvendelse av, som koblingsmiddel for eksempel, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid i en blanding av løsningsmidler, så som for eksempel dietyleter og diklormetan.

[0052] Karboksylsyrene med den generelle formel (II) er kommersielt tilgjengelig eller fremstilles i henhold til metodene beskrevet i Skjemaene 7 og 8.

[0053] Persyren med den generelle formel (IX) fremstilles i henhold til metoden beskrevet i Skjema 12 ved å starte fra det definerte peroksidet med formel (VIII).

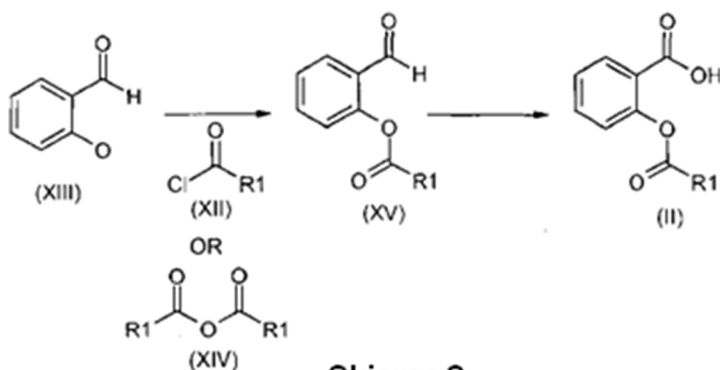
[0054] Karboksylsyrene med formel (II) kan fremstilles i henhold til Reaksjonsskjema 7 eller 8.



Skjema 7

[0055] I henhold til Skjema 7 fremstilt karboksylsyrene med formel (II) fra salicylsyre (XI) ved metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området (Lima, S.; Kumar, S.; Gawandi, V.; Momany, C. og Phillips, R. S.; J. Med. Chem., 2009, 52 (2), 389-396 og Sessions, E. H. og Jacobi, P. A.; Org. Lett., 2006, 8(18), 4125-4128). De omfatter for eksempel anvendelse av syrekloridet med formel (XII) og baser, så som N,N-dimetylanilin, trietylamin eller pyridin, i et løsningsmiddel, så som toluen eller diklormetan.

[0056] Syrekloridet med formel (XII) er tilgjengelig kommersielt.



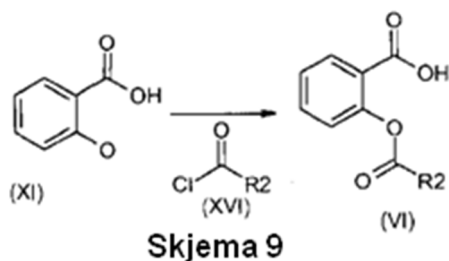
Skjema 8

[0057] I henhold til Skjema 8 fremstilles aldehydene med formel (XV) fra salicylaldehyd (XIII) ved metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området (Lima, S.; Kumar, S.; Gawandi, V.; Momany, C.; Phillips, R. S.; J. Med. Chem., 2009, 52 (2), 389-396 og Sessions, E. H. og Jacobi, P. A.; Org. Lett., 2006, 8(18), 4125-4128). De omfatter anvendelse av for eksempel syrekloridet med formel (XII) eller anhydrider med formel (XIV) og baser, så som trietylamin eller pyridin, i et løsningsmiddel, så som aceton eller diklormetan.

[0058] I et endelig trinn kan karboksylsyrene med den generelle formel (II) fremstilles ved oksidasjon av aldehydene med formel (XV) med natrium perkloritt i en

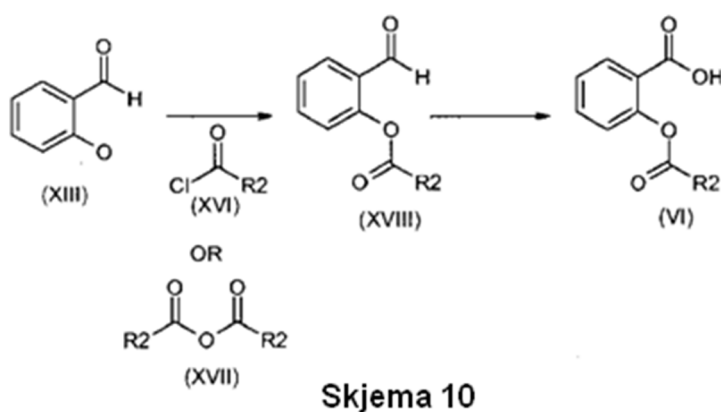
blanding av løsningsmidler, så som vann og tert-butanol (Marsini, M. A.; Gowin, K. M.; Pettus, T. R. R.; Org. Lett., 2006, 8(16), 3481-3483).

[0059] Karboksylsyrene med formel (VI) kan fremstilles i henhold til Reaksjonsskjema 9 eller 10.



[0060] I henhold til Skjema 9 fremstilles karboksylsyrene med formel (VI) fra salicylsyre (XI) ved metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området (Lima, S.; Kumar, S.; Gawandi, V.; Momany, C.; Phillips, R. S.; J. Med. Chem., 2009, 52 (2), 389-396 og Sessions, E. H. og Jacobi, P. A.; Org. Lett., 2006, 8(18), 4125-4128). De omfatter anvendelse av for eksempel syrekloridet med formel (XVI) og baser, så som N,N-dimetylanilin, trietylamin eller pyridin, i et løsningsmiddel, så som toluen eller diklormetan.

[0061] Syrekloridet med formel (XVI) er kommersielt tilgjengelig.

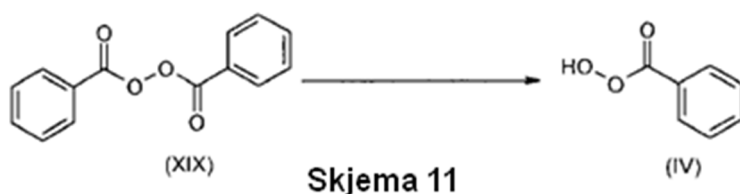


[0062] I henhold til Skjema 10 fremstilles aldehydene med formel (XVIII) fra salicylaldehyd (XIII) ved metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området (Lima, S.; Kumar, S.; Gawandi, V.; Momany, C.; Phillips, R. S.; J. Med. Chem. 2009, 52 (2), 389-396 og Sessions, E. H. og Jacobi, P. A.; Org. Lett., 2006, 8(18), 4125-4128). De omfatter anvendelse av for eksempel syrekloridet med formel (XVI) eller anhydrid

med formel (XVII) og baser, så som trietylamin eller pyridin, i et løsningsmiddel, så som aceton eller diklormetan.

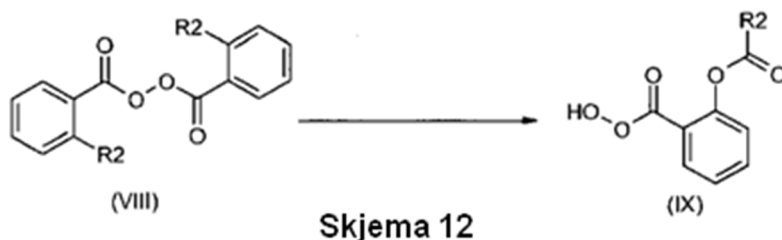
[0063] I et endelig trinn kan karboksylsyrene med den generelle formel (VI) fremstilles ved oksidasjon av aldehydene med formel (XVIII) med natrium perkloritt i en blanding av løsningsmidler, så som vann og tert-butanol.

[0064] Persyren med formel (IV) kan fremstilles i henhold til Reaksjonsskjema 11.



[0065] I henhold til Skjema 11 fremstilles persyren med formel (IV) fra dibenzoylperoksid (XIX) ved metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området (US 3 075 921). De omfatter anvendelse av dibenzoylperoksid (XIX) og natrium i en blanding av løsningsmidler, så som metanol og kloroform.

[0066] Persyrene med formel (IX) kan fremstilles i henhold til Reaksjonsskjema 12.



[0067] I henhold til Skjema 12 fremstilles persyrene med formel (IX) fra peroksidet med formel (VIII) ved metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området (US 3 075 921). De omfatter anvendelse av et peroksid (VIII) og natrium i en blanding av løsningsmidler, så som metanol og kloroform.

Undersøkelse av sensitiviteten av peroksidene til *Propionibacterium acnes*

[0068] Prinsippene ved testen: målet er å bedømme den antibakterielle aktiviteten til peroksidene ved å måle de Minimum Hemmende Konsentrasjoner (MICer). MIC er

definert som den laveste konsentrasjon av produktet som er i stand til å hemme all synlig vekst.

Mikrobiell stamme og opprinnelse:

[0069] Undersøkelse av sensitiviteten av produktene utføres på en stamme fra Collection de l'Institut Pasteur (CIP) of *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*): *P. acnes* CIP53,117, ekvivalent ATCC6919, opprinnelse: acne facial lesjon (1920), kilde CRBIP, Institut Pasteur, Paris.

Test på produktene:

[0070] Produktene oppløses ved 1280 mg/l i en absolutt etanol/steril Tween 80/steril Wilkins-Chalgren medium blanding (5/10/85 volum/volum/v). Det tillagede fortynningsområdet er en tilpasning av metoden beskrevet av CLSI i metoder for fortynning i et væskemedium. Området er sammensatt av 10 konsentrasjoner fra 2,5 mg/l til 1280 mg/l i et intervall med forhold 2.

[0071] Suspensjonen av *P. acnes* fremstilles i Wilkins-Chalgren medium og kalibreres til en optisk tetthet på omtrent 0,4 ved en bølgelengde på 525 nm. Den fortynnes deretter til $1/10^{\text{de}}$ i et Wilkins-Chalgren medium dispensereres deretter til testbrønnene for å oppnå en endelig suspensjon på omtrent 10^5 - 10^6 cfu/ml i hver testbrønn.

[0072] Løsningene av testproduktene fordeles på en 96-brønners mikroplate og inkuberes ved $36^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ under en anaerob atmosfære over minst 72 timer. De første brønner for hvilke ingen synlig vekst er synlig for det nakne øyet betraktes som MIC.

Eksempel nr.	MIC i mg/l
1	80
2	40
3	160

Eksempel nr.	MIC i mg/l
4	160
5	40
6	80
7	N.T.
8	320
9	320
10	80
11	320
12	320
NT: Ikke testet	

Evaluering av den anti-inflammatoriske aktiviteten til peroksidene etter en enkel topisk administrering i TPA-fremkalt øreødem.

[0073] Prinsippene ved testen: målet er å bedømme den anti-inflammatoriske aktiviteten til peroksidene ved å måle tykkelsen av museøret etter TPA topisk påføring. Den anti-inflammatoriske aktiviteten er definert som en hemmende prosentdel av det TAP-fremkalte øreødem.

[0074] Målet er videre å demonstrere den anti-inflammatoriske effekten av peroksid sammenlignet med BPO (Benzoylperoksid).

Test av produktene:

[0075] Et ødem ble fremkalt gjennom en enkel topisk påføring av 20µl TPA oppløst i aceton ved 0,01%.

[0076] Deretter en enkel topisk påføring av testet forbindelser oppløst i TPA løsning.

Evalueringsmetode:

[0077] Øretykkelse ble målt ved T6 timer.

[0078] Resultatene er uttrykt i prosentdelar basert på hemningen av ødemet fremkalt av TPA påføringen.

[0079] Benzoylperoksid (BPO) ble testet 2 ganger som et referanseperoksid.

	Øreødem		Hemning
	Gjennomsnitt	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% + Ex1 1%	24,80	1,79	13,9
TPA 0,01% + Ex1 2,5%	20,20	2,09	29,9
TPA 0,01% + Ex1 5%	13,40	0,40	53,5
TPA 0,01% + Ex3 1%	13,80	3,68	45,7
TPA 0,01% + Ex3 2,5%	8,60	1,50	66,1
TPA 0,01% + Ex3 5%	4,80	1,66	81,1
TPA 0,01% + Ex5 1%	20,40	2,93	8,9
TPA 0,01% + Ex5 2,5%	12,40	2,42	44,6
TPA 0,01% + Ex5 5%	6,20	0,97	72,3
TPA 0,01% + Ex6 1%	9,60	1,17	57,1
TPA 0,01% + Ex6 2,5%	4,80	1,56	78,6
TPA 0,01% + Ex6 5%	1,40	0,40	93,8

Konklusjon:

[0080] hensikten med denne undersøkelsen var å demonstrere den anti-inflammatoriske effekten av nye peroksider etter en enkel topisk påføring ved TPA-fremkalt øreødem musemodell.

[0081] Eksp 1 ved 1%, 2,5% og 5% viste en dose-avhengig anti-inflammatorisk effekt. Ved 5% aktiviteten var effekten betydelig bedre enn den fremkalt av BPO 5%.

[0082] Eksp 3 viste en sterk dose-avhengig anti-inflammatorisk effekt

[0083] Eksp 5 ved 5% viste en betydelig anti-inflammatorisk effekt.

[0084] Eksp 6 viste en sterk dose-avhengig anti-inflammatorisk effekt.

[0085] Når sammenlignet med BPO ved 5%, demonstrerer Eksp 5 og Eksp 6 en sterkere anti-inflammatorisk effekt.

Eksempel: (2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

1-1: 2-(etoksykarbonyloksy)benzosyre

[0086] 60 g (434 mmol) salicylsyre og 111 ml N,N-dimetylanilin oppløses i 360 ml toluen. Mediet blir avkjølt til 0°C og deretter blir 41,5 ml (434 mmol) etylklorformiat tilsatt dråpevis. Etter omrøring i 2 timer ved omgivelsestemperatur blir blandingen vasket med en 1N vandig saltsyreløsning og deretter med en mettet natriumklorid-løsning. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Residuet blir tatt opp i diklormetan og utfelt fra heptan. Det faste stoffet blir filtrert fra og deretter tørket. 38 g 2-(etoksykarbonyloksy)benzosyre blir oppnådd i form av et hvitt, fast stoff i et utbytte på 42%.

1-2: 2-(etoksykarbonyloksy)benzoylklorid

[0087] 5,9 g (28 mmol) 2-(etoksykarbonyloksy)benzosyre oppløses i 30 ml toluen med noen få dråper pyridin. 2,15 ml (29 mmol) tionylklorid blir tilsatt dråpevis og blandingen blir omrørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer og deretter konsentrert til tørrhet. Residuet blir utfelt fra pentan. Det faste stoffet blir filtrert fra og deretter

tørket. 5,2 g 2-(etoksykarbonyloksy)benzoylchlorid blir oppnådd i form av et hvitt, fast stoff i et utbytte på 80%.

1-3: benzenkarboperoksyse

[0088] 19 g (78 mmol) dibenzoylperoksid oppløses i 125 ml kloroform ved -5°C. 2,2 g (94 mmol) natrium oppløst i 50 ml metanol under en strøm av nitrogen blir tilsatt dråpevis. Etter omrøring ved -5°C i 30 minutter blir iskaldt vann tilsatt og mediet blir surgjort med en 2N vandig saltsyreløsning. Ekstraksjon med diklormetan blir utført og deretter blir den organiske fasen tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. 9 g benzenkarboperoksyse blir oppnådd i form av et hvitt, fast stoff i et utbytte på 83%.

1-4: (2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

[0089] 8,6 g (67 mmol) 2-(etoksykarbonyloksy)benzoylchlorid (oppnådd i Eksempel 1,2) og 10,2 g (44 mmol) benzenkarboperoksyse oppløses i 43 ml kloroform. Blandingen blir avkjølt til -18°C og deretter blir 2,2 ml (38 mmol) pyridin i 5 ml diklormetan tilsatt dråpevis. Etter omrøring ved -18°C i 2 timer blir vann tilsatt og blandingen blir ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert og deretter konsentrert. Residuet blir rensert ved kromatografi på silikagel eluert med en pentan/diklormetan 5/5 blanding. 11 g (2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid blir oppnådd i form av et beige, fast stoff i et utbytte på 75%.

^1H NMR/ CDCl_3 : δ = 1,32 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 4,29 (q, $J=7,2$ 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).

Eksempel 2: (2-(tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

2-1: 2-(tert-butoksykarbonyloksy)benzaldehyd

[0090] 350 mg (2,8 mmol) N,N-dimetylaminopyridin og 8,1 ml (46,9 mmol) N,N-diisopropyletylamin blir satt til en løsning inneholdende 20,9 g (95,7 mmol) di(tert-butyl) dikarbonat i 150 ml tetrahydrofuran under en strøm av nitrogen. 10 ml (93,8 mmol) salicylaldehyd blir tilsatt dråpevis. Etter omrøring ved omgivelsestemperatur i

2 timer blir mediet behandlet med en 1N vandig saltsyreløsning og deretter ekstrahert med en heptan/etylacetat 1/1 blanding. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. 21,5 g 2-(*tert*-butoksykarbonyloksy)benzaldehyd blir oppnådd i form av en gul olje med kvantitativt utbytte.

2-2: 2-(*tert*-butoksykarbonyloksy)benzosyre

[0091] 21,5 g (93,8 mmol) 2-(*tert*-butoksykarbonyloksy)-benzaldehyd og 80 ml (750 mmol) 2-metyl-2-buten blir fortynnet i 250 ml *tert*-butanol. Enn løsning inneholdende 28,1 g (234 mmol) natriumhydrogenfosfat og 29,7 g (328 mmol) natriumkloritt i 75 ml vann blir satt dråpevis til reaksjonsmediet, som blir omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Blandingen blir inndampet under redusert trykk og residuet blir oppløst i diklormetan. Den organiske fasen blir vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og

[0092] konsentrert. Det hvite, faste stoffet oppnådd blir utfelt fra heptan ved 0°C. Fellingen blir filtrert fra og deretter skyllet med heptan og tørket. 15,8 g 2-(*tert*-butoksykarbonyloksy)benzosyre blir oppnådd i form av et hvitt pulver i et utbytte på 70%.

2-3: (2-(*tert*-butoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

[0093] 3 g (13 mmol) 2-(*tert*-butoksykarbonyloksy)benzosyre og 1,8 g (13 mmol) benzenkarboperoksosyre (fremstilt som beskrevet i Eksempel 1-3) oppløses i en dietyleter/diklormetan 6/4 blanding. Løsningen blir avkjølt til 0°C og deretter 2,6 g (13 mmol) N,N'-dicykloheksylkarbodiimid oppløst i 50 ml dietyleter blir tilsatt dråpevis. Etter omrøring ved 0°C i 3 timer blir reaksjonsmediet filtrert og deretter konsentrert til tørrhet. Residuet blir rensert ved kromatografi på silikagel eluert med en pentan/diklormetan 4/6 blanding. 2,2 g (2-(*tert*-butoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid blir oppnådd i form av et hvitt, fast stoff i et utbytte på 49%.

¹H NMR/CDCl₃: 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).

Eksempel 3: bis(2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid**3-1: bis(2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid**

[0094] 5,2 g (23 mmol) 2-(etoksykarbonyloksy)benzoylchlorid (fremstilt som beskrevet i Eksempel 1-2) oppløses i 26 ml tetrahydrofuran under en strøm av nitrogen med 2,4 g (23 mmol) natriumbikarbonat. Blandingen blir avkjølt til -15°C og deretter blir 0,7 ml (12,4 mmol) 50% vandig hydrogenperoksid tilsatt dråpevis. Etter omrøring ved 0°C i 4 timer blir iskaldt vann satt til mediet og deretter blir ekstraksjon utført med dietyleter. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet. Residuet blir rensset ved kromatografi på silikagel eluert med en cykloheksan/diklormetan 3/7 blanding. 2,1 g bis(2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid blir oppnådd i form av et hvitt, fast stoff i et utbytte på 45%.

¹H NMR/CDCl₃: δ = 1,32 (t, J=7,1 Hz, 6H); 4,28 (q, 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).

Eksempel 4: bis(2-(tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl)peroksid**4-1: bis(2-(tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid**

[0095] 3,5 g (17 mmol) N,N'-dicykloheksylkarbodiimid oppløses i 40 ml dietyleter ved -18°C. 2,4 ml (42 mmol) av en vandig hydrogenperoksid løsning blir tilsatt og også 4 g (17 mmol) 2-(tert-butoksykarbonyloksy)benzoesyre (fremstilt som beskrevet i Eksempel 2-2) oppløst i 30 ml diklormetan. Etter omrøring ved -18°C i 5 timer blir 50 ml dietyleter tilsatt, reaksjonsmediet blir filtrert og deretter konsentrert og det faste stoffet oppnådd blir utfelt fra en dietyleter/pentan 2/8 blanding, filtrert fra og deretter tørket. 2,2 g bis(2-(tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid blir oppnådd i form av et hvitt, fast stoff i et utbytte på 28%.

¹H NMR/CDCl₃: δ = 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).

Eksempel 5: (2-(isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid**5-1: 2-(isopropoksy-karbonyloksy)benzaldehyd**

[0096] 26 ml (190 mmol) trietylamin og deretter 185 ml (190 mmol) av en 1M løsning av isopropylklorformiat i toluen blir satt dråpevis til en løsning inneholdende 15 g (120 mmol) salicylaldehyd i 150 ml tetrahydrofuran ved 0°C. Blandingen blir omrørt ved 0°C i 2 timer og deretter ved omgivelsestemperatur i 18 timer. Vann blir tilsatt og reaksjonsmediet blir ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen blir vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. 27 g 2-(isopropoksy-karbonyloksy)benzaldehyd blir oppnådd i form av en gul olje i kvantitativt utbytte.

5-2: 2-(isopropoksykarbonyloksy) benzosyre

[0097] Analogt med Eksempel 2-2 blir 9 g 2-(isopropoksy-karbonyloksy)benzosyre oppnådd, fra 15 g (72 mmol) 2-(isopropoksykarbonyloksy)benzaldehyd, i form av et hvitt, fast stoff i et utbytte på 56%.

5-3: 2-(isopropoksykarbonyloksy)benzoylchlorid

[0098] 5 g (22 mmol) 2-(isopropoksykarbonyloksy)benzosyre oppløses i 50 ml diklormetan med noen få dråper pyridin. 1,95 ml (27 mmol) tionylchlorid blir tilsatt dråpevis og blandingen blir omrørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer og deretter konsentrert til tørrhet. 5,7 g 2-(isopropoksykarbonyloksy)benzoylchlorid blir oppnådd i kvantitativt utbytte.

5-4: (2-(isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

[0099] Analogt med Eksempel 1-4 blir 3,7 g (2-(isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid oppnådd fra 5,4 g (22 mmol) 2-(klorkarbonyl)fenyl-isopropylkarbonat og 4,6 g (33 mmol) benzenkarboperoksoic syre (fremstilt som beskrevet i Eksempel 1-3), i form av et hvitt, fast stoff i et utbytte på 49%.

¹H NMR/CDCl₃: δ = 1,40 (d, J=6,2 Hz, 6H); 5,03 (q, 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).

Eksempel 6: bis(2-(isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid

6-1: bis(2-(isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid

[0100] Analogt med Eksempel 4-1 blir 1,48 g bis(2-(isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid oppnådd fra 3,6 g (16 mmol) 2-(isopropoksykarbonyl-oksy)benzoesyre, i form av et hvitt, fast stoff i et utbytte på 41%. ^1H NMR/ CDCl_3 : δ = 1,40 (d, $J=6,2$ Hz, 12H); 5,03 (q, $J=6,2$ 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).

Eksempel 7: (2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

7-1: 2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzaldehyd

[0101] 6,3 ml (45 mmol) trietylamin og deretter 7,4 g (45 mmol) cykloheksylchlorformiat blir satt dråpevis til en løsning inneholdende 5 g (41 mmol) salicylaldehyd i 50 ml tetrahydrofuran ved 0°C . Etter omrøring ved omgivelsestemperatur i 2 timer blir mediet behandlet med vann og deretter ekstrahert med en heptan/etylacetat 1/1 blanding. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. 10,3 g 2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzaldehyd blir oppnådd i form av en gul olje i kvantitativt utbytte.

7-2: 2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoesyre

[0102] Analogt med Eksempel 2-2 blir 8,5 g 2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoesyre oppnådd fra 10,3 g (41 mmol) cykloheksyl 2-formylfenylkarbonat, i form av et hvitt, fast stoff i et utbytte på 78%.

7-3: (2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

[0103] Analogt med Eksempel 2-3 blir 4 g (2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid oppnådd fra 4,2 g (16 mmol) 2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoesyre, i form av en oransje olje i et utbytte på 65%.

^1H NMR/ CDCl_3 : 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).

Eksempel 8: bis(2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid**8-1 : bis(2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid**

[0104] Analogt med Eksempel 4-1 blir 2,4 g bis(2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid oppnådd fra 4 g (15,1 mmol) 2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoesyre (fremstilt som beskrevet i Eksempel 7-2), i form av et hvitt, fast stoff i et utbytte på 60%.

¹H NMR/CDCl₃: 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).

Eksempel 9: (2-(tert-butyryloksy)benzoyl) benzoylperoksid**9-1: 2-(2,2-dimetylpropionyloksy)benzoesyre**

[0105] 10 g (72,4 mmol) salicylsyre og 6,1 ml (76 mmol) pyridin blir plassert i 100 ml aceton ved -5°C. 9,3 ml (76 mmol) 2,2-dimetylpropionylklorid blir tilsatt og, etter omrøring ved omgivelsestemperatur i 2 timer, blir vann tilsatt og blandingen ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Residuet blir utfelt fra heptan ved 0°C og deretter filtrert fra. 16,9 g 2-(2,2-dimetylpropionyloksy)benzoesyre blir oppnådd i form av et hvitt pulver i et utbytte på 95%.

9-2: 2-(klorkarbonyl)fenyl 2,2-dimetylpropanoat

[0106] 6 g (27 mmol) 2-(2,2-dimetylpropionyloksy)benzoesyre oppløses i 60 ml diklormetan med noen få dråper pyridin. 2,4 ml (32 mmol) tionylklorid blir tilsatt dråpevis og blandingen blir omrørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer og deretter konsentrert til tørrhet. 6,8 g 2-(klorkarbonyl)fenyl 2,2-dimetylpropanoat blir oppnådd i kvantitativt utbytte.

9-3: (2-(tert-butyryloksy)benzoyl) benzoylperoksid

[0107] Analogt med Eksempel 1-4 blir 1,5 g (2-(tert-butyryloksy)benzoyl) benzoylperoksid oppnådd fra 4,1 g (17 mmol) 2-(klorkarbonyl)fenyl 2,2-dimetylpropanoat og 3,5 g (26 mmol) benzenkarboperoksosyre (fremstilt som

beskrevet i Eksempel 1-3), i form av en oransje olje i et utbytte på 25%.

^1H NMR/ CDCl_3 : 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).

Eksempel 10: (2-(isobutyryloksy)benzoyl) benzoylperoksid

10-1: 2-(isobutyryloksy)benzosyre

[0108] Analogt med Eksempel 9-1 blir 13,4 g 2-(isobutyryloksy)benzosyre oppnådd fra 10 g (72,4 mmol) salicylsyre, 6,1 ml (76 mmol) pyridin og 8 ml (76 mmol) isobutyrylchlorid, i form av et hvitt pulver i et utbytte på 88%.

10-2: 2-(klorkarbonyl)fenyl-isobutyrat

[0109] Analogt med Eksempel 9-2 blir 5 g 2-(klorkarbonyl)fenyl-isobutyrat oppnådd fra 5 g (24 mmol) 2-(isobutyryloksy)benzosyre i form av en fargeløs olje i et utbytte på 92%.

10-3: (2-(isobutyryloksy)benzoyl) benzoylperoksid

[0110] Analogt med Eksempel 1-4 blir 1,9 g (2-(isobutyryloksy)benzoyl) benzoylperoksid oppnådd fra 5 g (22 mmol) 2-(klorkarbonyl)fenyl-isobutyrat og 6 g (44 mmol) benzenkarboperoksosyre (fremstilt som beskrevet i Eksempel 1-3), i form av en oransje olje i et utbytte på 26%.

^1H NMR/ CDCl_3 : 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).

Eksempel 11: (2-(cykloheksanekarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

11-1: 2-(cykloheksanekarbonyloksy)benzosyre

[0111] Analogt med Eksempel 9-1 blir 16,6 g 2-(cykloheksanekarbonyloksy)benzosyre oppnådd fra 10 g (72,4 mmol) salicylsyre, 6,1 ml (76 mmol) pyridin og 10,2 ml (76 mmol) cykloheksylacetylchlorid, i form av et hvitt pulver i et utbytte på 92%.

11-2: 2-(klorkarbonyl)fenyl cykloheksanekarboksylat

[0112] Analogt med Eksempel 9-2 blir 5,9 g 2-(klorkarbonyl)fenyl cykloheksanekarboksylat oppnådd fra 6 g (24 mmol) 2-(cykloheksanekarbonyloksy)benzosyre i form av en fargeløs olje i et utbytte på 91%.

11-3: 2-(cykloheksanekarbonyloksy)benzoyl benzoylperoksid

[0113] Analogt med Eksempel 1-4 blir 3 g (2-(cykloheksanekarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid oppnådd fra 5,9 g (22 mmol) 2-(klorkarbonyl)fenyl cykloheksanekarboksylat og 4,5 g (33 mmol) benzenkarboperoksyre (fremstilt som beskrevet i Eksempel 1-3), i form av et hvitt pulver i et utbytte på 36%.

¹H NMR/CDCl₃: 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).

Eksempel 12: [2-(2-(adamantan-1-yl)acetoksy)benzoyl] benzoylperoksid

12-1: 2-(2-(adamantan-1-yl)acetoksy)benzosyre

[0114] Analogt med Eksempel 9-1 blir 17,2 g 2-(2-(adamantan-1-yl)acetoksy)benzosyre oppnådd fra 9,3 g (67,3 mmol) salicylsyre, 5,7 ml (76 mmol) pyridin og 15 g (76 mmol) 1-adamantanekarbonylklorid, i form av et hvitt pulver i et utbytte på 81%.

12-2: 2-(klorkarbonyl)fenyl (adamantan-1-yl)acetat

[0115] Analogt med Eksempel 9-2 blir 5,8 g 2-(klorkarbonyl)fenyl (adamantan-1-yl)acetat oppnådd fra 5 g (16 mmol) 2-(2-(adamantan-1-yl)acetoksy)-benzosyre, i form av et hvitt, fast stoff i kvantitativt utbytte.

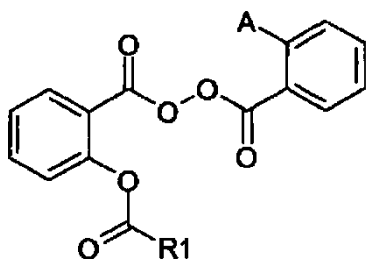
12-3: [2-(2-(adamantan-1-yl)acetoksy)benzoyl] benzoylperoksid

[0116] Analogt med Eksempel 1-4 blir 1,9 g [2-(2-(adamantan-1-yl)acetoksy)benzoyl] benzoylperoksid oppnådd fra 6,36 g (19 mmol) 2-(klorkarbonyl)fenyl (adamantan-1-yl)acetat og 4 g (29 mmol) benzenkarboperoksyre (fremstilt som beskrevet i Eksempel 1-3), i form av et hvitt pulver i et utbytte på 22%.

^1H NMR/ CDCl_3 : δ = 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).

Krav

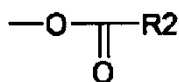
1. Forbindelse med følgende generelle formel (I):



hvor:

R1 representerer en mettet og lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede omfattende fra 2 til 4 karbonatomer, mettet og lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede omfattende fra 5 til 10 karbonatomer, en cykloalkyl, en cykloalkylalkyl, oxygenatom substituert med en mettet og lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede omfattende fra 2 til 4 karbonatomer, oxygenatom substituert med en mettet og lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede omfattende fra 5 til 10 karbonatomer, en cykloalkyloksy, en cykloalkylalkoksy, usubstituert fenyl eller naphetyl, en aryloksy eller en mono- eller dialkylamino;

A representerer et hydrogen eller den følgende sekvens:



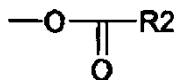
R2 representerer et oxygenatom substituert med en mettet og lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede omfattende fra 2 til 4 karbonatomer, oxygenatom substituert med en mettet og lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede omfattende fra 5 til 10 karbonatomer, en cykloalkyloksy, en cykloalkylalkoksy, en aryloksy eller en mono- eller dialkylamino.

2. Forbindelse ifølge krav 1, **karakterisert ved at:**

a. R1 representerer en mettet og lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede omfattende fra 2 til 4 karbonatomer, en cykloalkyl, en cykloalkylalkyl, oxygenatom substituert med en mettet og lineær eller forgrenet

hydrokarbonkjede omfattende fra 2 til 4 karbonatomer, en cykloalkyloksy eller en mono- eller dialkylamino;

b. A representerer et hydrogen eller en definert gruppe av følgende type:

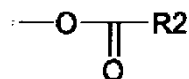


c. R2 representerer et oksygenatom substituert med en mettet og lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede omfattende fra 2 til 4 karbonatomer, en cykloalkyloksy eller en mono- eller dialkylamino.

3. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at:

a. R1 representerer en mettet og lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede omfattende fra 2 til 4 karbonatomer, en cykloalkyl, en cykloalkylalkyl, oksygenatom substituert med en mettet og lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede omfattende fra 2 til 4 karbonatomer eller en cykloalkyloksy;

b. A representerer et hydrogen eller en definert gruppe av følgende type:



c. R2 representerer oksygenatom substituert med en mettet og lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede omfattende fra 2 til 4 karbonatomer eller en cykloalkyloksy.

4. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 3, valgt fra listen bestående av følgende forbindelser:

(2-((etoksykarbonyloksy) benzoyl) benzoylperoksid

(2-((tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

bis(2-(etoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid

bis(2-(tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid

(2-((isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

bis(2-(isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid

(2-((cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

bis (2-(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid

(2-((tert-butyryloksy)benzoyl) benzoylperoksid

(2-((isobutyryloksy)benzoyl) benzoylperoksid

(2-((cykloheksanekarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

[2-((2-(adamantan-1-yl)acetoksy)benzoyl] benzoylperoksid

[2-((adamenten-1-karbonyloksy)benzoyl] benzoylperoksid

(2-((fenoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

(2-((propoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

(2-((butoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

(2-((sek-butoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

(2-((isobutoksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

(2-((propionyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

-2-((butyryloksy)benzoyl) benzoylperoksid

(2-((pentanoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

[2-((3-metylbutyryloksy)benzoyl] benzoylperoksid

[2-((2-metylbutyryloksy)benzoyl] benzoylperoksid

(2-((cyklopropankarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
(2-((cyklobutankarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
(2-((cyklopentankarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
(2-((benzoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
(2-((dimetylkarbamoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
(2-((dietylkarbamoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
(2-((metylkarbamoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
(2-((etylkarbamoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
(2-((isopropylkarbamoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
(2-((propylkarbamoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
[2-(((isopropyl)(metyl)karbamoyloksy)-benzoyl] benzoylperoksid
[2-(((etyl)(isopropyl)karbamoyloksy)benzoyl] benzoylperoksid
(2- ((heksanoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
(2-((heptanoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
(2-((oktanoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
(2-((nonanoyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
[2-((2-etylbutyryloksy)benzoyl] benzoylperoksid
[2-((3,3-dimetylbutyryloksy)benzoyl] benzoylperoksid
(2-((pentyloksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid
(2-((heksyloksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

(2-((heptyloksykarbonyloksy)benzoyl} benzoylperoksid

(2-((oktyloksykarbonyloksy)benzoyl) benzoylperoksid

[2-((1-etylpropoksykarbonyloksy)benzoyl] benzoylperoksid

[2-((2,2-dimetylpropoksykarbonyloksy)benzoyl] benzoylperoksid

bis(2-(fenoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid bis(2-(
(propoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid bis(2-(
(butoksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid

bis(2-(dimetylkarbamoyloksy)benzoyl) peroksid

bis(2-(dietylkarbamoyloksy)benzoyl) peroksid

bis(2-(metylkarbamoyloksy)benzoyl) peroksid

bis(2-(etylkarbamoyloksy)benzoyl) peroksid

bis(2-(isopropylkarbamoyloksy)benzoyl) peroksid

bis(2-propylkarbamoyloksy)benzoyl) peroksid

bis(2-((isopropyl)(metyl)karbamoyloksy)-benzoyl) peroksid

bis(2-((etyl)(isopropyl)karbamoyloksy)-benzoyl) peroksid

bis(2-(pentyloksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid

bis(2-(heksyloksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid

bis(2-(heptyloksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid

bis(2-(oktyloksykarbonyloksy)benzoyl) peroksid

bis[2-(l-etylpropoksykarbonyloksy)benzoyl] peroksid

bis[2-(2,2-dimetylpropoksykarbonyloksy)-benzoyl] peroksid

(2-((etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2- (iso-butyryloksy)benzoylperoksid

(2- etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2- (tert-butyryloksy)benzoylperoksid

(2-((etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2- (cyklo-heksanekarbonyloksy)
benzoylperoksid

(2-((etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(metyl-karbamoyloksy)benzoylperoksid

(2-((etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(dimeth-ylkarbamoyloksy)benzoylperoksid

(2- ((isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(iso-butyryloksy)benzoylperoksid

(2-isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(tert-butyryloksy)benzoylperoksid

(2-((isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-
(cykloheksanekarbonyloksy)benzoylperoksid (2-
(isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(metylkarbamoyloksy)benzoylperoksid

(2-((isopropoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-
(dimetylkarbamoyloksy)benzoylperoksid

(2-((tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(isobutyryloksy)benzol peroksid

(2-((tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(tert-butyryloksy)benzoylperoksid

(2-((tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-
(cykloheksanekarbonyloksy)benzoylperoksid

(2-((tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-
(metylkarbamoyloksy)benzoylperoksid

(2-((tert-butoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-
(dimetylkarbamoyloksy)benzoylperoksid

(2-((cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(isobutyryloksy)benzoylperoksid

(2-((cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(tert-
butyryloksy)benzoylperoksid

(2-((cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) 2-
(cykloheksanekarbonyloksy)benzoylperoksid

(2-((cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) 2-
(metylkarbamoyloksy)benzoylperoksid

(2-((cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoyl) 2-
(dimetylkarbamoyloksy)benzoylperoksid

(2-((etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-
(isopropoksykarbonyloksy)benzoylperoksid

(2-((etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-(tert-
butoksykarbonyloksy)benzoylperoksid

(2-((etoksykarbonyloksy)benzoyl) 2-
(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoylperoksid

(2-((tert-butyryloksy)benzoyl) 2-
(cykloheksyloksykarbonyloksy)benzoylperoksid

5. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 4 som medikament.

6. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 5 ved behandling av patologier eller lidelser relatert til tilstedeværelsen av Propionibakterieakner.

7. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 4 for innføring i et kosmetisk preparat, **karakterisert ved at** det hemmer proliferasjonen av de patogene mikroorganismer involvert i utseendet av aknerelaterte hudlidelser, spesielt P. acnes.