

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2509569 DAL TITOLO:

“Derivati di nuovi perossidi, loro metodo di preparazione e loro uso nella medicina umana così come nella cosmesi per il trattamento o la prevenzione dell’acne”

DEPOSITATA IL: 11.04.2014

*** **

DESCRIZIONE

L’acne colpisce il 90% di tutti gli adolescenti, ma anche uomini e donne ventenni o trentenni, o può persino persistere nell’età adulta. Il processo di sviluppo dell’acne è descritto da W.J. Cunliffe in “New Approaches to Acne Treatment”, pubblicato da Martin Dunitz, Londra, 1989.

L’acne comune (acne vulgaris) è un disturbo cronico dei follicoli pilosebacei (apparato pilosebaceo) che è caratterizzato da comedoni (punti neri), papule, pustole, cisti, noduli e, spesso, da cicatrici che compaiono sulle aree maggiormente visibili della pelle, in particolare su viso, petto, schiena e, talvolta, sul collo e sulla parte superiore delle braccia.

L’apparato pilosebaceo è in gran parte sotto il controllo di ormoni endogeni (principalmente androgeni) che sono presenti a concentrazioni insolitamente elevate nel sangue durante l’adolescenza e la pubertà e che portano a una produzione eccessiva di sebo. Questa situazione può peggiorare a seguito di un aumento concomitante nel grado di cheratinizzazione dello strato corneo della pelle (stratum corneum). Man mano che proliferano, le cellule cornee possono formare un tappo occlusivo o comedo che, in associazione alla produzione aumentata di sebo, costituisce un mezzo ideale per la proliferazione dei ceppi di batteri che risiedono sulla e nella pelle, come il batterio anaerobico Gram-positivo *Propionibacterium acnes*.

I follicoli esposti possono scurirsi di colore attraverso la deposizione di pigmento derivato dalle cellule danneggiate dello strato profondo della pelle.

L’acne è una condizione con varie fasi, e nella sua forma più seria porta al ricovero del paziente e si dimostra molto fastidiosa con la presenza a lungo termine di cicatrizzazione della pelle.

Vi è la necessità di trattamenti dell’acne migliorati che impediscano efficacemente la progressione

della condizione verso la sua forma più grave e che possano essere usati senza effetti negativi dalla maggior parte delle persone affette.

Attualmente, sono disponibili numerosi trattamenti per trattare l'acne ma, sfortunatamente, ciascun trattamento presenta alcune limitazioni che sarebbe auspicabile superare.

Nella maggior parte dei casi, il trattamento dell'acne impiega formulazioni topiche sotto forma di creme, gel, emulsioni o lozioni contenenti agenti selezionati.

Questi agenti comprendono, per esempio, ormoni oppure agonisti e antagonisti degli ormoni (EPA1 0563 813 e US 5 439 923), agenti antimicrobici (US 4 446 145, GB 2 088 717, GB 2 090 135, GB 1 054 124, US 5 409 917), acido salicilico (US 4 514 385, US 4 355 028, EPA1 0 052 705, FR-A 2 581 542 e FR-A 2 607 498).

I problemi associati al trattamento topico dell'acne con creme, gel, emulsioni o lozioni comprendono la mancanza di precisione nell'applicazione e l'assenza di controllo preciso della dose in corrispondenza del sito desiderato. L'applicazione di una crema, un gel, un'emulsione o una lozione implica l'esposizione di un'area considerevolmente più ampia rispetto a quella coperta dalla lesione, in questo modo la pelle sana normale viene esposta alla formulazione anti-acne. L'acido salicilico, per esempio, è irritante per la pelle normale in caso di esposizione prolungata, in particolare a concentrazioni elevate.

Sono anche note da US 4,364,940 composizioni sotto forma di lozione o crema contenenti derivati acil-salicilici per il trattamento dell'acne.

La somministrazione orale degli agenti anti-acne è comunemente prevista nei casi gravi di acne. Questi sono esaminati da Sykes N.I. e Webster G. in "Acne, A Review of Optimum Treatment", *Drugs* 48, 59-70 (1994). Sono stati descritti numerosi effetti collaterali nella somministrazione dei composti attivi anti-acne attraverso la via orale.

Per esempio, l'isotretinoina, che è un derivato della vitamina A, ha rischi associati di teratogenicità e può costituire un rischio per le donne in età fertile.

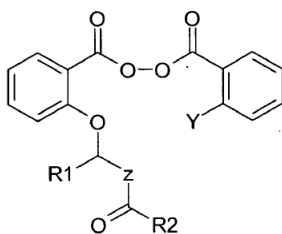
La somministrazione orale di antibiotici idonei per il trattamento dell'acne può essere accompagnata dallo sviluppo di effetti collaterali come crampi addominali, lingua nera villosa, tosse, diarrea, affaticamento,

irritazione della bocca e altri sintomi indesiderati.

Vi è pertanto un'evidente necessità medica e cosmetica per il trattamento dei disturbi e delle patologie associate.

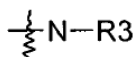
In questo contesto, la presente invenzione propone di fornire nuovi derivati dei perossidi aventi un'efficacia anti-acne migliorata che risulta, per esempio, da una migliore attività battericida rispetto ai composti della tecnica antecedente come il benzoino perossido, contemporaneamente controllando il potenziale effetto sensibilizzante, l'effetto irritante, e non aggiungendo un componente con attività anti-infiammatoria.

Pertanto, la presente invenzione si riferisce a composti della seguente formula generale (I):

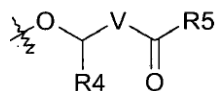


in cui:

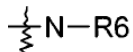
- Z rappresenta un ossigeno o la seguente sequenza:



- Y rappresenta un idrogeno o la seguente sequenza:



- V rappresenta un ossigeno o la seguente sequenza:



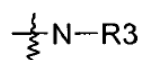
- R3 ed R6 rappresentano, in modo identico o indipendente, un idrogeno o un C₁₋₄ alchile,

- R1 ed R4 rappresentano, in modo identico o indipendente, un idrogeno o un C₁₋₄ alchile,

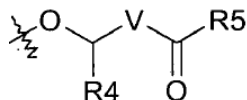
- R2 ed R5 rappresentano, in modo identico o indipendente, un C₁₋₁₀ alchile o un C₁₋₁₀ alcossi.

Secondo la presente invenzione, i composti preferiti corrispondenti alla formula generale (I) sono quelli aventi le seguenti caratteristiche:

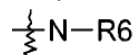
- Z rappresenta un ossigeno o la seguente sequenza:



- Y rappresenta un idrogeno o la seguente sequenza:



- V rappresenta un ossigeno o la seguente sequenza:



- R3 ed R6 rappresentano, in modo identico o indipendente, un idrogeno, un metile o un etile,
- R1 ed R4 rappresentano, in modo identico o indipendente, un idrogeno o un metile,
- R2 ed R5 rappresentano, in modo identico o indipendente, un C₁₋₄ alchile o un C₁₋₁₀ alcossi.

Secondo la presente invenzione, C₁₋₄ alchile indica una catena idrocarburica satura lineare o ramificata comprendente da 1 a 4 atomi di carbonio.

Secondo la presente invenzione, C₁₋₁₀ alchile indica una catena idrocarburica satura lineare o ramificata comprendente da 1 a 10 atomi di carbonio.

Secondo la presente invenzione, C₁₋₄ alcossi indica un atomo di ossigeno sostituito con un C₁₋₄ alchile.

Secondo la presente invenzione, C₁₋₁₀ alcossi indica un atomo di ossigeno sostituito con un C₁₋₁₀ alchile.

Tra i composti della formula generale (I) che rientrano nell'ambito della presente invenzione, possiamo menzionare in particolare i seguenti:

Esempio 1: bis(2-acetossimetossi)-benzoil perossido

Esempio 2: (2-acetossimetossi-benzoil) benzoil perossido

Esempio 3: bis(2-propionilossimetossi)-benzoil perossido

Esempio 4: (2-propionilossimetossi-benzoil) benzoil perossido

Esempio 5: bis(2-butirilossimetossi)-benzoil perossido

Esempio 6: (2-butirilossimetossi-benzoil) benzoil perossido

Esempio 7: bis(2-pentanoilossimetossi)-benzoil perossido

Esempio 8: (2-pentanoilossimetossi-benzoil) benzoil perossido

Esempio 9: bis(2-isobutirrilossimetossi)-benzoil perossido

Esempio 10: (2-isobutirrilossimetossi-benzoil) benzoil perossido

Esempio 11: bis[2-(2,2-dimetil-propionilossimetossi)]-benzoil perossido

Esempio 12: [2-(2,2-dimetil-propionilossimetossi)-benzoil] benzoil perossido

Esempio 13: bis[2-(1-acetossi-etossi)]-benzoil perossido

Esempio 14: [2-(1-acetossi-etossi)-benzoil] benzoil perossido

Esempio 15: bis(2-etossicarbonilossimetossi)-benzoil perossido

Esempio 16: (2-etossicarbonilossimetossi-benzoil) benzoil perossido

Esempio 17: bis(2-propossicarbonilossimetossi)-benzoil perossido

Esempio 18: (2-propossicarbonilossimetossi-benzoil) benzoil perossido

Esempio 19: bis(2-butossicarbonilossimetossi)-benzoil perossido

Esempio 20: (2-butossicarbonilossimetossi-benzoil) benzoil perossido

Esempio 21: bis(2-isopropossicarbonilossimetossi)-benzoil perossido

Esempio 22: (2-isopropossicarbonilossimetossi-benzoil) benzoil perossido

Esempio 23: bis(2-tert-butossicarbonilossimetossi)-benzoil perossido

Esempio 24: (2-tert-butossicarbonilossimetossi-benzoil) benzoil perossido

Esempio 25: bis[2-(etossicarbonilammino-metossi)]-benzoil perossido

Esempio 26: [2-(etossicarbonilammino-metossi)-benzoil] benzoil perossido

Esempio 27: bis(2-[(etossicarbonil-etil-ammino)-metossi])-benzoil perossido

Esempio 28: (2-[(etossicarbonil-etil-ammino)-metossi]-benzoil) benzoil perossido

Esempio 29: bis(2-[(etossicarbonil-metil-ammino)-metossi])-benzoil perossido

Esempio 30: (2-[(etossicarbonil-metil-ammino)-metossi]-benzoil) benzoil perossido

Esempio 31: bis(2-[(metil-propossicarbonil-ammino)-metossi])-benzoil perossido

Esempio 32: (2-[(metil-propossicarbonil-ammino)-metossi]-benzoil) benzoil perossido

Esempio 33: bis(2-[(butossicarbonil-metil-ammino)-metossi])-benzoil perossido

Esempio 34: (2-[(butossicarbonil-metil-ammino)-metossi]-benzoil) benzoil perossido

Esempio 35: bis(2-[(isopropossicarbonil-metil-ammino)-metossi])-benzoil perossido

Esempio 36: (2-(isopropossicarbonil-metil-ammino)-metossi-benzoil) benzoil perossido

Esempio 37: bis(2-[(tert-butossicarbonil-metil-ammino)-metossi])-benzoil perossido

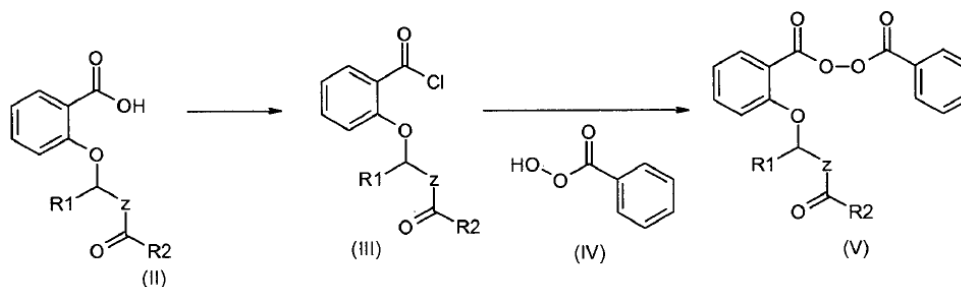
Esempio 38: (2-[(tert-butossicarbonil-metil-ammino)-metossi]-benzoil) benzoil perossido

Esempio 39: bis[2-(1-etossicarbonilossi-etossi)]-benzoil perossido

Esempio 40: [2-(1-etossicarbonilossi-etossi)-benzoil] benzoil perossido.

Una descrizione generale dei metodi di preparazione dei composti della formula (I) viene fornita più avanti. In questi schemi e nella successiva descrizione del metodo, se non specificato in altro modo, tutti i sostituenti sono come definito per i composti della formula (I).

Nel caso in cui il gruppo Y definito nella formula (I) è un idrogeno, i composti della formula generale (I) vengono preparati seguendo lo schema di reazione 1 o lo schema di reazione 2 presentati più avanti:



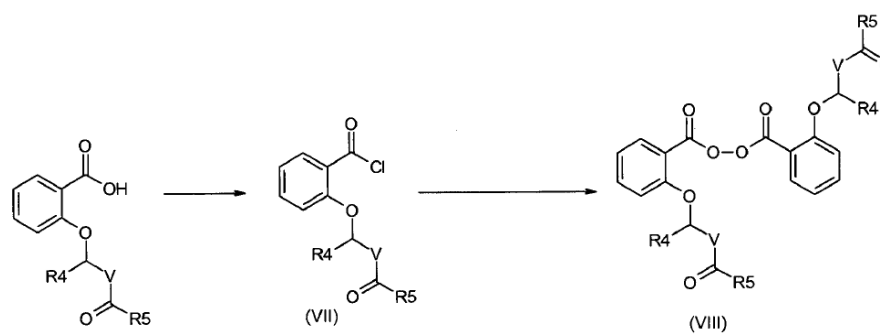
Scheme 1

“Scheme” = Schema

Secondo lo schema 1, i cloruri acidi della formula generale (III) vengono preparati dall'acido carbossilico (II), mediante metodi selezionati tra quelli noti da una persona esperta nella tecnica (EP121 968 2). Essi comprendono l'uso di tionil cloruro e piridina in un solvente come, per esempio toluene o diclorometano.

Gli acidi carbossilici della formula generale (II) vengono preparati secondo i metodi descritti nello schema 7.

In una fase finale, i composti della formula generale (V) possono essere preparati mediante



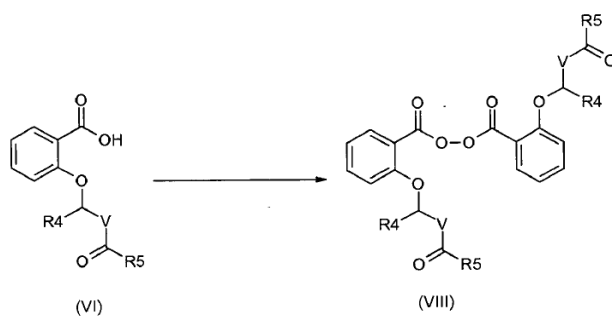
Scheme 3

“Scheme” = Schema

Secondo lo schema 3, i cloruri acidi della formula generale (VII) vengono preparati dall'acido carbossilico (VI), mediante metodi selezionati tra quelli noti da una persona esperta nella tecnica (EP 121 968 2). Essi comprendono l'uso di tionil cloruro e di piridina in un solvente come, per esempio, toluene o diclorometano.

Gli acidi carbossilici della formula generale (VI) vengono preparati secondo i metodi descritti nello schema 7.

In una fase finale, i composti della formula generale (VIII) possono essere preparati mediante accoppiamento tra due acil cloruri di formula (VII) mediante metodi selezionati tra quelli noti da una persona esperta nella tecnica (EP 0 108 821). Essi comprendono l'uso di perossido di idrogeno e di bicarbonato di sodio in un solvente come, per esempio, tetraidrofurano.



Scheme 4

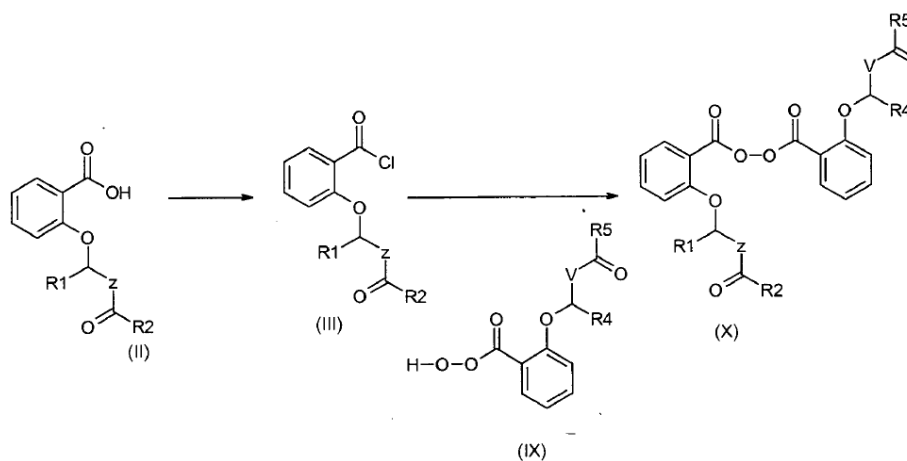
“Scheme” = Schema

Secondo lo schema 4, i perossidi della formula generale (VIII) vengono preparati mediante reazione tra due acidi carbossilici di formula (VI), usando, per esempio, N,N'-dicicloesilcarbodiimide e perossido di idrogeno in una miscela di solventi come dietil etere e diclorometano (Spantulescu, M.D.; Jain, R.P.; Derksen, D.J.;

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

Gli acidi carbossilici della formula generale (VI) vengono preparati secondo i metodi descritti nello schema 7.

Nel caso in cui il gruppo Y definito nella formula (I) non è un idrogeno, il gruppo R1 definito nella formula (I) è diverso dal gruppo R4, il gruppo R2 definito nella formula (I) è diverso dal gruppo R5, e il gruppo Z definito nella formula (I) è diverso dal gruppo V, i composti della formula generale (I) vengono preparati seguendo lo schema di reazione 5 o lo schema di reazione 6 presentati più avanti.



Scheme 5

“Scheme” = Schema

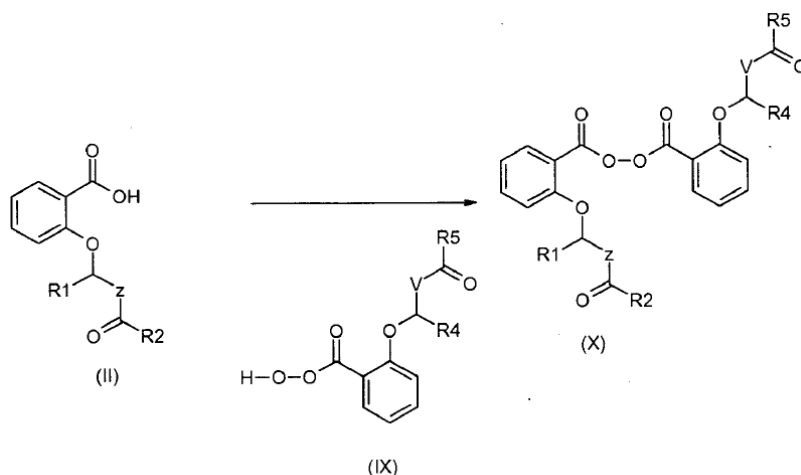
Secondo lo schema 5, i cloruri acidi della formula generale (III) vengono preparati dall'acido carbossilico (II), mediante metodi selezionati tra quelli noti da una persona esperta nella tecnica (EP 121 968 2). Essi comprendono l'uso di tionil cloruro e di piridina in un solvente come, per esempio, toluene o diclorometano.

Gli acidi carbossilici della formula generale (II) vengono preparati secondo il metodo descritto nello schema 7.

In una fase finale, i composti della formula generale (X) possono essere preparati mediante accoppiamento tra i cloruri acidi della formula (III) e il per-acido della formula (IX), per esempio usando piridina come base in una miscela di solventi come diclorometano e cloroformio.

Il per-acido della formula generale (IX) viene preparato secondo il metodo descritto nello schema 9 dal

perossido definito nella formula (VIII).



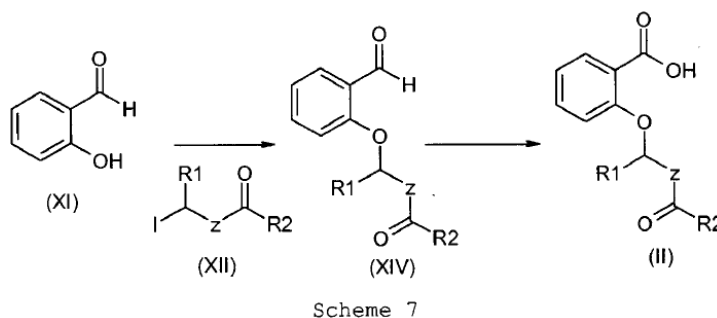
Scheme 6
 "Scheme" = Schema

Secondo lo schema 6, i perossidi della formula generale (X) vengono preparati mediante accoppiamento tra gli acidi carbossilici della formula (II) e il per-acido della formula (IX), per esempio usando N,N'-dicloesilcarbodiimide come agente accoppiante in una miscela di solventi come dietil etere e diclorometano.

Gli acidi carbossilici della formula generale (II) sono disponibili in commercio oppure vengono preparati secondo il metodo descritto nello schema 7.

Il per-acido della formula generale (IX) viene preparato secondo il metodo descritto nello schema 9 dal perossido definito nella formula (VIII).

Gli acidi carbossilici della formula (II) possono essere preparati secondo lo schema di reazione 7. Gli acidi carbossilici della formula (VI) vengono preparati secondo il medesimo schema di reazione.

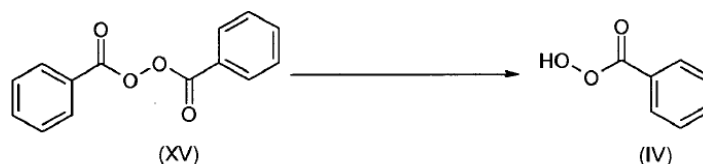


Scheme 7
 "Scheme" = Schema

Secondo lo schema 7, le aldeidi della formula (XIV) vengono preparate dall'aldeide salicilica (XI) mediante metodi selezionati tra quelli noti da una persona esperta nella tecnica (Thomas, J.D.; Sloan, K.B.; *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 109-112). Essi comprendono l'uso di un alogenuro di formula (XII) o (XIII) e di basi come trietilammina, piridina, potassio carbonato, in un solvente come, per esempio, acetone o diclorometano.

In una fase finale, gli acidi carbossilici della formula generale (II) possono essere preparati mediante ossidazione delle aldeidi della formula (XIV) con perclorito di sodio, in una miscela di solventi come acqua e tert-butanolo (Marsini, M.A.; Gowin, K.M.; Pettus, T.R.R.; *Org. Lett.* 2006, 8(16), 3481-3483).

Il per-acido della formula (IV) può essere preparato secondo lo schema di reazione 8.

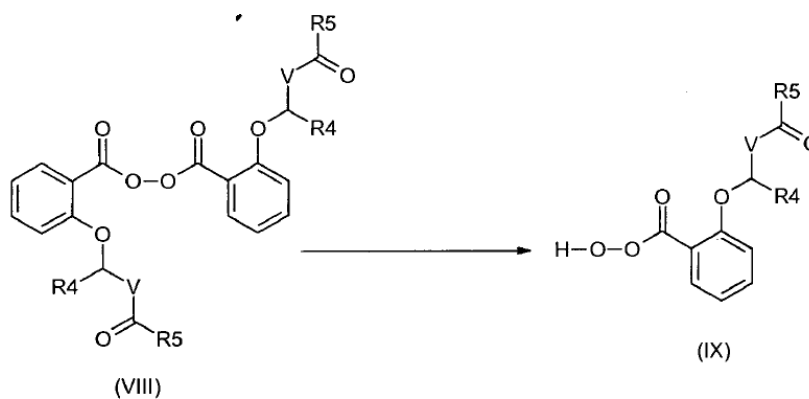


Scheme 8

“Scheme” = Schema

Secondo lo schema 8, il per-acido della formula (IV) viene preparato da dibenzoyl perossido (XV) mediante metodi selezionati tra quelli noti da una persona esperta nella tecnica (US 3 075 921). Essi comprendono l'uso di un perossido (XV) e di sodio in una miscela di solventi come metanolo e cloroformio.

I per-acidi delle formule (IX) possono essere preparati secondo lo schema di reazione 9.



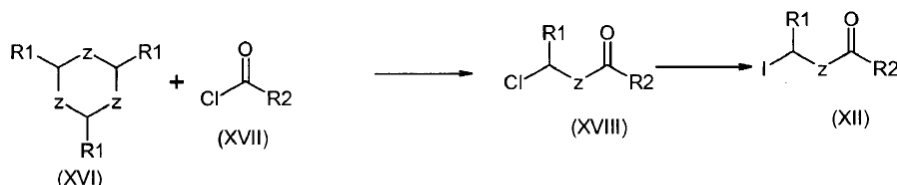
Scheme 9

“Scheme” = Schema

Secondo lo schema 9, i per-acidi della formula (IX) vengono preparati dal perossido della formula (VIII)

mediante metodi selezionati tra quelli noti da una persona esperta nella tecnica (US 3 075 921). Essi comprendono l'uso di un perossido (VIII) e di sodio in una miscela di solventi come metanolo e cloroformio.

Gli ioduri della formula (XII) possono essere preparati secondo lo schema di reazione 10 oppure sono disponibili in commercio.



Scheme 10

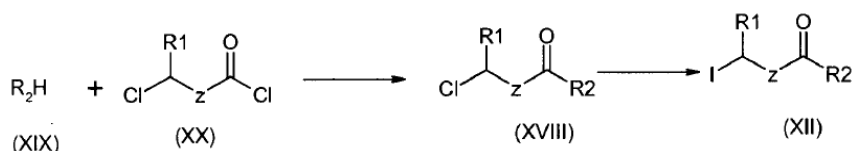
“Scheme” = Schema

Secondo lo schema 10, i cloruri della formula (XVIII) sono disponibili in commercio oppure vengono preparati dal cloruro acido della formula (XVII) mediante metodi selezionati tra quelli noti da una persona esperta nella tecnica (Thomas, J.D.; Sloans, K.B.; *Synthesis* 2008, 2, 272-278 e Majmudar, S.; Sloan, K.B.; *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 16, 3590-3594). Essi comprendono l'uso di una triazina o di un triossano di formula (XVI) in un solvente come, per esempio, diclorometano.

In una fase finale, gli ioduri della formula (XII) vengono preparati dal cloruro della formula (XVIII) mediante metodi selezionati tra quelli noti da una persona esperta nella tecnica. Essi comprendono l'uso di un cloruro della formula (XVIII) e di sodio ioduro in un solvente come, per esempio, acetone.

I cloruri acidi della formula (XVII) e le triazine o i triossani della formula (XVI) sono disponibili in commercio.

Nel caso in cui il gruppo Z definito nella formula (I) è un ossigeno e il gruppo R2 definito nella formula (I) è un C₁₋₁₀ alcossi, gli ioduri della formula (XII) possono essere preparati secondo lo schema di reazione 11.



Scheme 11

“Scheme” = Schema

Secondo lo schema 11, i cloruri della formula (XVIII) vengono preparati dal cloruro acido della formula (XX) mediante metodi selezionati tra quelli noti da una persona esperta nella tecnica (Thomas, J.D.; Sloan, K.B.; *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 109-112). Essi comprendono l'uso di un alcol di formula (XIX) e di basi come trietilammina e piridina, in un solvente come, per esempio, diclorometano.

In una fase finale, gli ioduri della formula (XII) vengono preparati dal cloruro della formula (XVIII) mediante metodi selezionati tra quelli noti da una persona esperta nella tecnica (Thomas, J.D.; Sloan, K.B.; *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 109-112). Essi comprendono l'uso di un cloruro di formula (XVIII) e di sodio ioduro in un solvente come, per esempio, acetone.

I cloruri acidi della formula (XX) e gli alcoli della formula (XIX) sono disponibili in commercio.

Studio della sensibilità dei perossidi rispetto al perossido di dibenzoile su *Propionibacterium acnes*

Principio del test

Lo scopo è la valutazione dell'attività antibatterica dei perossidi mediante misura della concentrazione inibitoria minima (CIM). La CIM è definita come la più bassa concentrazione di prodotto in grado di inibire tutta la crescita visibile.

Ceppo microbico e origine

La sensibilità dei prodotti viene indagata su due ceppi della collezione di *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) dell'Istituto Pasteur (CIP):

- *P. acnes* CIP53.117, equivalente ad ATCC6919, origine: lesione facciale da acne (1920), fonte CRBIP, Istituto Pasteur, Parigi

- *P. acnes* CIPA179, origine: ghiandola sebacea (1946), fonte CRBIP, Istituto Pasteur, Parigi.

Test sui prodotti

I prodotti vengono sciolti a 1280 mg/L in una miscela di etanolo assoluto/Tween 80 sterile/brodo di Wilkins Chalgren sterile (5/10/85 v/v/v). Gli intervalli di diluizione usati sono un adattamento del metodo descritto dal CLSI per i metodi di diluizione in mezzo liquido. L'intervallo è costituito da 10 concentrazioni da 2,5 mg/L a 1280 mg/L a intervalli di rapporto di 2.

La sospensione di *P. acnes* viene preparata in brodo di Wilkins Chalgren e calibrata a una densità ottica di circa 0,4 alla lunghezza d'onda di 525 nm. Essa viene successivamente diluita a 1/10 in brodo di Wilkins Chalgren e successivamente posta nelle cupole da test per ottenere una sospensione finale di circa 10^5 - 10^6 CFU/ml in ciascuna cupola da test.

Le soluzioni dei prodotti del test vengono distribuite su una micropiastra da 96 pozzetti e incubate a $36^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ sotto atmosfera anaerobica per un minimo di 72 ore. La prima cupola per cui non vi è crescita visibile a occhio nudo viene considerata la MIC.

Ceppo	Esempio 1	Esempio 2
CIP53.117	320	160
CIPA179	320	80

Esempio 1: bis(2-acetossimetossi)-benzoil perossido

1-1: 2-acetossimetossi-benzaldeide

20 g (185 mmoli) di clorometil acetato vengono sciolti in acetone, a ciò vengono aggiunti 35 g (230 mmoli) di sodio ioduro. Dopo agitazione per 24 ore, 14,8 g (138 mmoli) di aldeide salicilica e 38,30 g (276 mmoli) di carbonato di potassio vengono sciolti in 100 mL di acetone. La miscela viene agitata a temperatura ambiente e viene aggiunta una sospensione appena preparata di iodometil acetato. Dopo agitazione per 24 ore a 50°C , viene aggiunta acqua e la miscela viene estratta con etil acetato. La fase organica viene essiccata su solfato di magnesio, filtrata e successivamente concentrata. Il residuo viene purificato mediante cromatografia su gel di silice ed eluito con una miscela di etano/etil acetato, 7/3. Vengono ottenuti 21,79 g di 2-acetossimetossi-benzaldeide sotto forma di olio giallo con una resa del 98%.

1-2: acido 2-acetossimetossi-benzoico

21,79 g (112,2 mmoli) di 2-acetossimetossi-benzaldeide e 100 ml (900 mmoli) di -metil-2-butene vengono diluiti in 400 ml di tert-butanolo. Una soluzione contenente 41 g (337 mmoli) di sodio idrogeno fosfato e 35 g (393 mmoli) di clorito di sodio in 100 ml di acqua viene aggiunta goccia a goccia alla miscela di reazione,

che viene agitata per 2 ore a temperatura ambiente. La miscela viene evaporata sotto pressione ridotta e il residuo viene sciolto in diclorometano. La fase organica viene lavata con acqua, essiccata su solfato di magnesio, filtrata e concentrata. Il solido bianco ottenuto viene precipitato in etano a 0°C. Il precipitato viene filtrato, successivamente sciacquato con etano ed essiccato. Vengono ottenuti 14,8 g di acido 2-acetossimetossi-benzoico sotto forma di polvere bianca con una resa del 63%.

1-3: bis(2-acetossimetossi)-benzoil perossido

4,9 g (24 mmoli) di N,N'-dicicloesilcarbodiimide vengono sciolti in 50 ml di dietil etere a -18°C. Vengono aggiunti 3,37 ml (60 mmoli) di una soluzione acquosa di perossido di idrogeno, insieme a 5 g (24 mmoli) di acido 2-acetossimetossi-benzoico sciolto in 50 ml di diclorometano. Dopo agitazione per 1 ora a -18°C, vengono aggiunti 15 ml di dietil etere e la miscela di reazione viene filtrata e successivamente concentrata. Il solido ottenuto viene precipitato in dietil etere e il filtrato viene concentrato sotto pressione ridotta. Vengono ottenuti 3 g di bis(2-acetossimetossi)-benzoil perossido sotto forma di solido bianco con una resa del 60%.

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

Esempio 2: (2-acetossimetossi-benzoil) benzoil perossido

2-1: Acido perbenzoico

19 g (78 mmoli) di dibenzil perossido vengono sciolti in 125 ml di cloroformio a -5°C. 2,2 g (94 mmoli) di sodio sciolti in 50 ml di metanolo sotto flusso di azoto vengono aggiunti goccia a goccia. Dopo agitazione per 30 minuti a -5°C, viene aggiunta acqua ghiacciata e il mezzo viene acidificato con una soluzione acquosa di acido solforico 2 N. Il tutto viene estratto con diclorometano, successivamente la fase organica viene essiccata su magnesio solfato, filtrata e concentrata. Vengono ottenuti 9 g di acido perbenzoico sotto forma di solido bianco con una resa dell'83%.

2-2: (2-acetossimetossi-benzoil) benzoil perossido

5 g (24 mmoli) di acido 2-acetossimetossi-benzoico (preparato come descritto nell'esempio 1-2) e 3,3 g (24 mmoli) di acido benzenecarboperossico vengono sciolti in 150 mL di miscela di dietil etere/diclorometano, 6/4. La soluzione viene raffreddata a 0°C, successivamente 4,9 g (24 mmoli) di N,N'-dicicloesilcarbodiimide

sciolta in 85 ml di dietil etere vengono aggiunti goccia a goccia. Dopo agitazione per 3 ore a 0°C, la miscela di reazione viene filtrata e successivamente concentrata. Il residuo viene precipitato in dietil etere e il filtrato viene concentrato sotto pressione ridotta. Vengono ottenuti 5 g di (2-acetossimetossi-benzoil) benzoil perossido sotto forma di solido bianco con una resa del 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 = 7,8 Hz; 2H); 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,85 (dd, J = 1,72 Hz, J = 7,7 Hz, 1H); 8,00 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,4 Hz, 2H).

Valutazione dell'attività anti-infiammatoria dei perossidi dopo una singola somministrazione topica nell'edema dell'orecchio indotto da TPA

Principio del test

Lo scopo è la valutazione dell'attività anti-infiammatoria dei perossidi mediante misura dello spessore dell'orecchio del topo a seguito di applicazione topica di TPA. L'attività anti-infiammatoria viene definita come percentuale di inibizione dell'edema dell'orecchio indotto da TPA.

L'obiettivo dello studio era la dimostrazione dell'effetto anti-infiammatorio del nuovo perossido rispetto al BPO (benzoil perossido).

Test sui prodotti

Un edema è stato indotto mediante una singola applicazione topica di 20 μl di TPA sciolto in acetone allo 0,01%.

È seguita una singola applicazione topica dei composti testati scolti nella soluzione del TPA.

Metodo di valutazione

Lo spessore dell'orecchio è stato misurato in corrispondenza del T6h (Tempo 6 ore).

I risultati sono espressi in percentuali sulla base dell'inibizione sull'edema indotto dall'applicazione di TPA.

Il benzoil perossido (BPO) è stato testato 2 volte come perossido di riferimento.

	Edema dell'orecchio		Inibizione
	Media	Errore standard	Rispetto al 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% + Es2 1%	20,40	2,74	19,7
TPA 0,01% + Es2 2,5%	14,60	2,73	42,5
TPA 0,01% + Es2 5%	7,20	1,85	71,7
TPA 0,01% + Es1 1%	13,80	3,53	45,7
TPA 0,01% + Es1 2,5%	6,40	1,38	74,8
TPA 0,01% + Es1 5%	4,60	0,58	81,9

Conclusione

Lo scopo di questo lavoro era la dimostrazione dell'effetto anti-infiammatorio dei nuovi perossidi dopo una singola applicazione topica nel modello murino di edema dell'orecchio indotto da TPA.

L'esempio 2 ha mostrato un effetto anti-infiammatorio moderato.

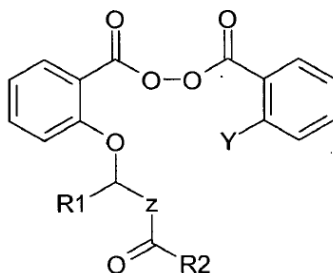
L'esempio 1 ha mostrato un forte effetto anti-infiammatorio dipendente dalla dose.

Rispetto al BPO al 5%, possiamo classificare i composti testati come segue:

L'esempio 1 al 5% sembra lievemente migliore dell'esempio 2 al 5% ed entrambi sono superiori rispetto al BPO al 5%.

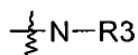
RIVENDICAZIONI

1. Composti della seguente formula generale (I):

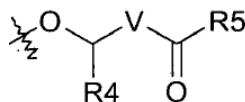


in cui:

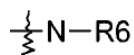
- Z rappresenta un ossigeno o la seguente sequenza:



- Y rappresenta un idrogeno o la seguente sequenza:



-V rappresenta un ossigeno o la seguente sequenza:



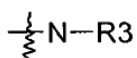
- R3 ed R6 rappresentano, in modo identico o indipendente, un idrogeno o un C₁₋₄ alchile

- R1 ed R4 rappresentano, in modo identico o indipendente, un idrogeno o un C₁₋₄ alchile

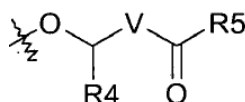
- R2 ed R5 rappresentano, in modo identico o indipendente, un C₁₋₁₀ alchile o un C₁₋₁₀ alcossi

2. Composti secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che:

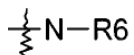
a. Z rappresenta un ossigeno o la seguente sequenza:



b. Y rappresenta un idrogeno o la seguente sequenza:



c. V rappresenta un ossigeno o la seguente sequenza:



d. R3 ed R6 rappresentano, in modo identico o indipendente, un idrogeno, un metile o un etile,

e. R1 ed R4 rappresentano, in modo identico o indipendente, un idrogeno o un metile,

f. R2 ed R5 rappresentano, in modo identico o indipendente, un C₁₋₄ alchile o un C₁₋₁₀ alcossi.

3. Composto secondo una delle rivendicazioni 1 e 2, selezionato dall'elenco comprendente i seguenti composti:

bis(2-acetossimetossi)-benzoil perossido,
(2-acetossimetossi-benzoil) benzoil perossido,
bis(2-propionilossimetossi)-benzoil perossido,
(2-propionilossimetossi-benzoil) benzoil perossido,
bis(2-butirilossimetossi)-benzoil perossido,
(2-butirilossimetossi-benzoil) benzoil perossido,
bis(2-pentanoilossimetossi)-benzoil perossido,
(2-pentanoilossimetossi-benzoil) benzoil perossido,
bis(2-isobutirilossimetossi)-benzoil perossido,
(2-isobutirilossimetossi-benzoil) benzoil perossido,
bis[2-(2,2-dimetil-propionilossimetossi)]-benzoil perossido,
[2-(2,2-dimetil-propionilossimetossi)-benzoil] benzoil perossido,
bis[2-(1-acetossi-etossi)]-benzoil perossido,
[2-(1-acetossi-etossi)-benzoil] benzoil perossido,
bis(2-etossicarbonilossimetossi)-benzoil perossido,
(2-etossicarbonilossimetossi-benzoil) benzoil perossido,
bis(2-propossicarbonilossimetossi)-benzoil perossido,
(2-propossicarbonilossimetossi-benzoil) benzoil perossido,
bis(2-butossicarbonilossimetossi)-benzoil perossido,
(2-butossicarbonilossimetossi-benzoil) benzoil perossido,
bis(2-isopropossicarbonilossimetossi)-benzoil perossido,
(2-isopropossicarbonilossimetossi-benzoil) benzoil perossido,
bis(2-tert-butossicarbonilossimetossi)-benzoil perossido,

(2-tert-butossicarbonilossimetossi-benzoil) benzoil perossido,
bis[2-(etossicarbonilammino-metossi)]-benzoil perossido,
[2-(etossicarbonilammino-metossi)-benzoil] benzoil perossido,
bis(2-[(etossicarbonil-etil-ammino)-metossi])-benzoil perossido,
(2-[(etossicarbonil-etil-ammino)-metossi]-benzoil) benzoil perossido,
bis(2-[(etossicarbonil-metil-ammino)-metossi])-benzoil perossido,
(2-[(etossicarbonil-metil-ammino)-metossi]-benzoil) benzoil perossido,
bis(2-[(metil-propossicarbonil-ammino)-metossi])-benzoil perossido,
(2-[(metil-propossicarbonil-ammino)-metossi]-benzoil) benzoil perossido,
bis(2-[(butossicarbonil-metil-ammino)-metossi])-benzoil perossido,
(2-[(butossicarbonil-metil-ammino)-metossi]-benzoil) benzoil perossido,
bis(2-[(isopropossicarbonil-metil-ammino)-metossi])-benzoil perossido,
(2-(isopropossicarbonil-metil-ammino)-metossi-benzoil) benzoil perossido,
bis(2-[(tert-butossicarbonil-metil-ammino)-metossi])-benzoil perossido,
(2-[(tert-butossicarbonil-metil-ammino)-metossi]-benzoil) benzoil perossido,
bis[2-(1-etossicarbonilossi-etossi)]-benzoil perossido,
[2-(1-etossicarbonilossi-etossi)-benzoil] benzoil perossido.

4. Composto secondo una delle rivendicazioni da 1 a 3 in qualità di prodotto medicinale.

5. Composto secondo una delle rivendicazioni da 1 a 4 per il trattamento di patologie o di disturbi associati alla presenza di *Propionibacterium acnes*.

6. Composto secondo una delle rivendicazioni da 1 a 5 per l'incorporazione in una composizione cosmetica, caratterizzato dal fatto di inibire la proliferazione di germi patogeni implicati nello sviluppo di disturbi della pelle simili all'acne, in particolare di *P. acnes*.

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.