(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 953 832**

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **09 58846**

(51) Int Cl[8] : ***C 07 C 409/32*** *(2006.01), A 61 K 31/327, 8/38, A 61 P 17/10, A 61 Q 19/08*

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 10.12.09.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 17.06.11 Bulletin 11/24.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire :** *Se reporter à la fin du présent fascicule*

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT Société en nom collectif* — FR.

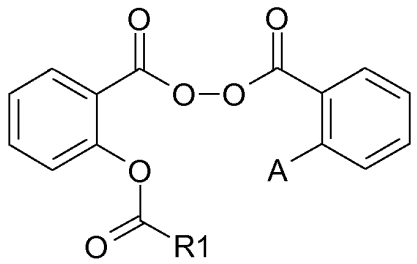
(72) **Inventeur(s) :** BOUIX PETER CLAIRE, PASCAL JEAN CLAUDE et RODEVILLE NICOLAS.

(73) **Titulaire(s) :** GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT Société en nom collectif.

(74) **Mandataire(s) :** L'OREAL.

(54) DERIVES DE NOUVEAUX PEROXYDES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN MEDECINE HUMAINE AINSI QU'EN COSMETIQUE POUR LE TRAITEMENT OU LA PREVENTION DE L'ACNE.

(57) La présente invention se rapporte à l'utilisation des composés de formule générale (I) suivante:



(I)

Elle se rapporte également à leur procédé de préparation et à leur application en thérapeutique.

FR 2 953 832 - A1

Dérivés de nouveaux peroxydes, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine ainsi qu'en cosmétique pour le traitement ou la prévention de l'acné

L'acné affecte 90% de l'ensemble des adolescents, mais aussi des hommes et des femmes âgés d'une vingtaine ou d'une trentaine d'années, ou bien elle peut persister tout au long de l'âge adulte. Le processus de développement de l'acné a été décrit par W. J. Cunliffe dans 'New Approaches to Acne Treatment', édité par Martin Dunitz, Londres, 1989.

L'acné vulgaire (Acne vulgaris) est un trouble chronique des follicules (appareils) pilo-sébacés qui se caractérise par des comédons (points noirs), des papules, des pustules, des kystes, des nodules et souvent des cicatrices qui apparaissent dans les zones les plus visibles de la peau, notamment sur le visage, la poitrine, le dos et parfois le cou et le haut des bras.

L'appareil pilo-sébacé est placé en grande partie sous le contrôle d'hormones endogènes (principalement des androgènes) qui sont présentes à des concentrations inhabituellement élevées dans le sang au cours de l'adolescence et de la puberté et se traduisent par une production excessive de sébum. Cet état de choses peut empirer du fait d'une augmentation concomitante du taux de kératinisation de la couche cornée de la peau (le stratum corneum). A mesure que les cellules cornées prolifèrent, elles peuvent former un bouchon occlusif ou comédon qui, associé à la production accrue de sébum, constitue un milieu idéal pour la prolifération des souches résidentes dans la peau telles que la bactérie anaérobie Gram positive Propionibacterium acnes.

Les follicules exposés peuvent prendre une couleur foncée du fait du dépôt de pigment provenant des cellules endommagées de la couche profonde de la peau.

L'acné est un état à plusieurs stades et, dans sa forme la plus grave, elle entraîne l'hospitalisation du patient et une gêne importante avec la présence à long terme de cicatrices de la peau.

Il existe un besoin pour des traitements améliorés de l'acné qui évitent efficacement que l'état évolue vers sa forme la plus grave et qui puissent être utilisés sans effets défavorables par la majorité des personnes atteintes.

A l'heure actuelle, de nombreux traitements sont disponibles pour traiter l'acné mais chaque traitement a malheureusement des limites qu'il serait souhaitable de

surmonter.

Dans la plupart des cas, le traitement de l'acné fait appel à des formulations topiques sous la forme de crèmes, de gels, d'émulsions ou de lotions contenant des agents choisis.

Ces agents comprennent, par exemple, des hormones ou des agonistes et antagonistes d'hormones (EPAl 0 563 813 et US 5 439 923), des agents antimicrobiens (US 4 446 145, GB 2 088 717, GB 2 090 135, GB 1 054 124, US 5 409 917), de l'acide salicylique (US 4 514 385, US 4 355 028, EPAl 0 052 705, FR-A 2 581 542 et FR-A 2 607 498).

Les problèmes associés au traitement topique de l'acné au moyen de crèmes, de gels, d'émulsions ou de lotions comprennent le manque de précision de l'application et l'absence de contrôle précis de la dose au niveau du site visé. L'application d'une crème, d'un gel, d'une émulsion ou d'une lotion se traduit par l'exposition d'une surface considérablement supérieure à celle couverte par la lésion, ce qui a pour effet d'exposer de la peau normale saine à la formulation anti-acné. Ainsi par exemple, l'acide salicylique est irritant pour la peau normale dans le cas d'une exposition prolongée, notamment à de fortes concentrations.

L'administration par voie orale d'agents anti-acnéiques est couramment prévue dans les cas graves d'acné. Ceux-ci sont passés en revue par Sykes N. I. et WebsterG. dans 'Acne, A Review of Optimum Treatment', Drugs 48, 59-70 (1994). De nombreux effets secondaires ont été décrits dans le cadre de l'administration de composés actifs anti-acnéiques par voie orale.

Ainsi par exemple, l'isotrétinoïne, qui est un dérivé de la vitamine A, présente des risques de tératogénicité associés et elle peut constituer un risque pour les femmes en âge de procréer.

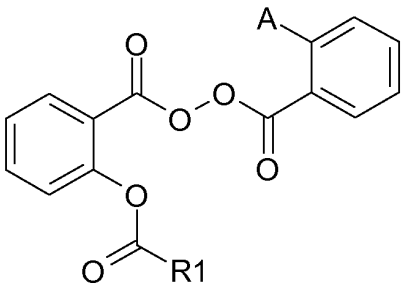
L'administration orale d'antibiotiques convenant pour le traitement de l'acné peut s'accompagner de l'apparition d'effets secondaires tels que crampes abdominales, glossophytie, toux, diarrhée, fatigue, irritation buccale et autres symptômes indésirables.

Il existe donc un besoin médical et cosmétique clair pour le traitement des affections et pathologies liées.

Dans ce contexte, la présente invention se propose de fournir de nouveaux dérivés de peroxydes ayant une meilleure efficacité anti-acnéique résultant par exemple

d'une meilleure activité bactéricide que les composés de l'art antérieur tels que le peroxyde de benzoyle, tout en maîtrisant l'effet sensibilisant potentiel, l'effet irritant, et ne ajoutant une composante d'activité anti-inflammatoire.

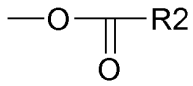
La présente invention a pour objet des composés de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

R1 représente un alkyle inférieur, un alkyle supérieur, un cycloalkyle, un cycloalkylalkyle, un alkoxy inférieur, un alkoxy supérieur, un cycloalkyloxy, un cycloalkylalkoxy, un aryle, un aryloxy, ou un mono- ou di-alkylamino;

A représente un hydrogène ou l'enchaînement suivant :

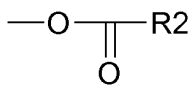


R2 représente un alkoxy inférieur, un alkoxy supérieur, un cycloalkyloxy, un cycloalkylalkoxy, un aryloxy, ou un mono- ou di-alkylamino;

Selon la présente invention, les composés préférés répondant à la formule générale (I) sont ceux qui présentent les caractéristiques suivantes :

-R1 représente un alkyle inférieur, un cycloalkyle, un cycloalkylalkyle, un alkoxy inférieur, un cycloalkyloxy , ou un mono- ou di-alkylamino;

A représente un hydrogène ou groupement défini de telle sorte:

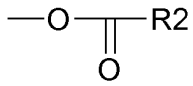


-R2 représente un alkoxy inférieur, un cycloalkyloxy, ou un mono- ou di-alkylamino;

-Toujours selon la présente invention, les composés particulièrement préférés répondant à la formule générale (I) sont ceux pour lesquels:

-R1 représente un alkyle inférieur, un cycloalkyle, un cycloalkylalkyle, un alkoxy inférieur, ou un cycloalkyloxy;

A représente un hydrogène ou un groupement définit de telle sorte:



-R2 représente un alkoxy inférieur ou un cycloalkyloxy ;

Selon la présente invention, on désigne par un alkyle inférieur, une chaîne hydrocarbonée saturée, linéaire ou ramifiée, comprenant de 2 à 4 atomes de carbone.

Selon la présente invention, on désigne par un alkyle supérieur, une chaîne hydrocarbonée saturée, linéaire ou ramifiée, comprenant de 5 à 10 atomes de carbone.

Selon la présente invention, on désigne par un cycloalkyle, une chaîne hydocarbonée saturée, cyclique, bicyclique ou tricyclique, comprenant 3 à 10 atomes de carbone.

Selon la présente invention, on désigne par un cycloalkylalkyle, par un alkyle substitué par un cycloalkyle.

Selon la présente invention, on désigne par un alkoxy inférieur, un atome d'oxygène substitué par un alkyle inférieur.

Selon la présente invention, on désigne par un alkoxy supérieur, un atome d'oxygène substitué par un alkyle supérieur.

Selon la présente invention, on désigne par un aryle, un phenyle ou un naphtyle non substitué.

Selon la présente invention, on désigne par un aryloxy un atome d'oxygène substitué par un aryle.

Selon la présente invention, on désigne par un cycloalkylalkoxy, un atome d'oxygène substitué par un cycloalkylalkyle inférieur.

Selon la présente invention, on désigne par un cycloalkoxy un atome d'oxygène substitué par un un cycloalkyle.

Selon la présente invention, on désigne par un mono- ou di-alkylamino, un amino substitué par un ou deux alkyles inférieurs , identiques ou différents.

Parmi les composés de formule générale (I) entrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

Exemple 1 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 2 : Peroxyde de (2-tert-butoxycarbonyloxy -benzoyl) benzoyle

Exemple 3 : Peroxyde de bis(2-éthoxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 4 : Peroxyde de bis(2-tert-butoxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 5 : Peroxyde de (2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 6 : Peroxyde de bis(2-isopropoxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 7 : Peroxyde de (2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 8 : Peroxyde de bis(2-cyclohexyloxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 9 : Peroxyde de (2-tertbutyryloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 10 : Peroxyde de (2- isobutyryloxy -benzoyl) benzoyle

Exemple 11 : Peroxyde de (2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 12 : Peroxyde de [2-(2-adamantan-1-yl-acetoxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 13 : Peroxyde de [2-(adamentene-1-carbonyloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 14 : Peroxyde de (2-phénoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 15 : Peroxyde de (2-méthoxycarbonyloxy -benzoyl) benzoyle

Exemple 16 : Peroxyde de (2-propoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 17 : Peroxyde de (2-butoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 18 : Peroxyde de (2-sec-butoxycarbonyloxy -benzoyl) benzoyle

Exemple 19 : Peroxyde de (2-isobutoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 20 : Peroxyde de (2-propionyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 21 : Peroxyde de (2-butyryloxy -benzoyl) benzoyle

Exemple 22 : Peroxyde de (2-pentanoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 23 : Peroxyde de [2-(3-methyl-butyryloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 24 : Peroxyde de [2-(2-méthyl-butyryloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 25 : Peroxyde de (2-cyclopropanecarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 26 : Peroxyde de (2-cyclobutanecarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 27 : Peroxyde de (2-cyclopentanecarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 28 : Peroxyde de (2-benzoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 29 : Peroxyde de (2-diméthylcarbamoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 30 : Peroxyde de (2-diéthylcarbamoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 31 : Peroxyde de (2-méthylcarbamoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 32 : Peroxyde de (2-éthylcarbamoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 33 : Peroxyde de (2-isopropylcarbamoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 34 : Peroxyde de (2-propylcarbamoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 35 : Peroxyde de [2-(isopropyl-méthyl-carbamoyloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 36 : Peroxyde de [2-(éthyl-isopropyl-carbamoyloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 37 : Peroxyde de (2-hexanoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 38 : Peroxyde de (2-heptanoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 39 : Peroxyde de (2-octanoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 40 : Peroxyde de (2-nonanoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 41 : Peroxyde de [2-(2-éthyl-butyryloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 42 : Peroxyde de [2-(3,3-diméthyl-butyryloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 43 : Peroxyde de (2-pentyloxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 44 : Peroxyde de (2-hexyloxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 45 : Peroxyde de (2-heptyloxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 46 : Peroxyde de (2-octyloxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 47 : Peroxyde de [2-(1-éthyl-propoxycarbonyloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 48 : Peroxyde de [2-(2,2-diméthyl-propoxycarbonyloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 49 : Peroxyde de bis(2-phénoxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 50 : Peroxyde de bis(2-méthoxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 51 : Peroxyde de bis(2-propoxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 52 : Peroxyde de bis(2-butoxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 53 : Peroxyde de bis[2-(3-méthyl-butyryloxy)]-benzoyle

Exemple 54 : Peroxyde de bis[2-(2-méthyl-butyryloxy)]-benzoyle

Exemple 55 : Peroxyde de bis(2-diméthylcarbamoyloxy)-benzoyle

Exemple 56 : Peroxyde de bis(2-diéthylcarbamoyloxy)-benzoyle

Exemple 57 : Peroxyde de bis(2-méthylcarbamoyloxy)-benzoyle

Exemple 58 : Peroxyde de bis(2-éthylcarbamoyloxy)-benzoyle

Exemple 59 : Peroxyde de bis(2-isopropylcarbamoyloxy)-benzoyle peroxyde

Exemple 60 : Peroxyde de bis(2-propylcarbamoyloxy)-benzoyle

Exemple 61 : Peroxyde de bis(2-isopropyl-méthyl-carbamoyloxy)-benzoyle

Exemple 62 : Peroxyde de bis(2-éthyl-isopropyl-carbamoyloxy)-benzoyle

Exemple 63 : Peroxyde de bis(2-pentyloxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 64 : Peroxyde de bis(2-hexyloxycarbonylox)-benzoyle

Exemple 65 : Peroxyde de bis(2-heptyloxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 66 : Peroxyde de bis(2-octyloxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 67 : Peroxyde de bis[2-(1-éthyl-propoxycarbonyloxy)]-benzoyle

Exemple 68 : Peroxyde de bis[2-(2,2-diméthyl-propoxycarbonyloxy)]-benzoyle

Exemple 69 : Peroxyde de (2-méthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-isobutyryloxy-benzoyle

Exemple 70 : Peroxyde de (2-méthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-tertbutyryloxy-benzoyle

Exemple 71 :Peroxyde de (2-méthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoyle

Exemple 72 : Peroxyde de (2-méthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-méthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 73 : Peroxyde de (2-méthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-diméthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 74 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-isobutyryloxy-benzoyle

Exemple 75 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-tertbutyryloxy-benzoyle

Exemple 76 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoyle

Exemple 77 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-méthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 78 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-diméthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 79 : Peroxyde de (2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-isobutyryloxy-benzoyle

Exemple 80 : Peroxyde de (2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-tertbutyryloxy-benzoyle

Exemple 81 : Peroxyde de (2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoyle

Exemple 82 : Peroxyde de (2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-méthylcarbamoyloxy benzoyle

Exemple 83 : Peroxyde de (2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-diméthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 84 : Peroxyde de (2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-isobutyryloxy-benzoyle

Exemple 85 : Peroxyde de (2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-tertbutyryloxy-benzoyle

Exemple 86 : Peroxyde de (2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoyle

Exemple 87 : Peroxyde de (2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-méthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 88 : Peroxyde de (2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-diméthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 89 : Peroxyde de (2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyl) 2-isobutyryloxy-benzoyle

Exemple 90 : Peroxyde de (2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyl) 2-tertbutyryloxy-benzoyle

Exemple 91 : Peroxyde de (2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyl) 2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoyle

Exemple 92 : Peroxyde de (2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyl) 2-méthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 93 : Peroxyde de (2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyl) 2-diméthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 94 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyle

Exemple 95 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoyle

Exemple 96 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyle

Exemple 97 : Peroxyde de (2-tert-Butyryloxy-benzoyl) 2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyle

Une description générale de méthodes de préparation des composés de formule (I) est donnée ci-après. Sur ces schémas et dans la description du procédé qui va suivre, à moins qu'il n'en soit spécifié autrement, tous les substituants sont tels que définis pour les composés de formule (I).

Dans le cas où le groupement A défini dans la formule (I) est un hydrogène, les composés de formule générale (I) sont préparés suivant le schéma réactionnel 1 ou le schéma réactionnel 2 présentés ci-dessous.

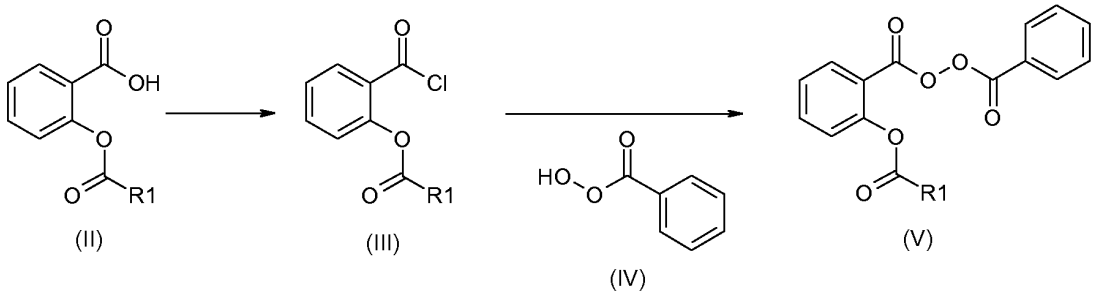


Schéma 1

Selon le schéma 1, les chlorures d'acides de formule générale (III) sont préparés à partir de l'acide carboxylique (II), par des méthodes choisies parmi celles connues de l'homme de l'art (EP 121 968 2). Elles comprennent l'utilisation de chlorure de thionyle et de pyridine dans un solvant tel que le toluène ou le dichlorométhane par exemple.

Les acides carboxyliques de formule générale (II) sont disponibles commercialement ou sont préparés selon les méthodes décrites dans les schémas 7 et 8 .

Dans une dernière étape, les composés de formule générale (V) peuvent être préparés par couplage entre les chlorures d'acyles de formule (III) et le peracide de formule (IV), en utilisant comme base de la pyridine dans un mélange solvant tel que le dichlorométhane et le chlororforme (Evanochko, W. T.; Shevlin, P. B.; *J. Org. Chem.* 1979, 44(24), 4426-4430).

Le péracide de formule générale (IV) est préparé selon la méthode décrite dans le

schéma 11 à partir du peroxyde de benzoyle.

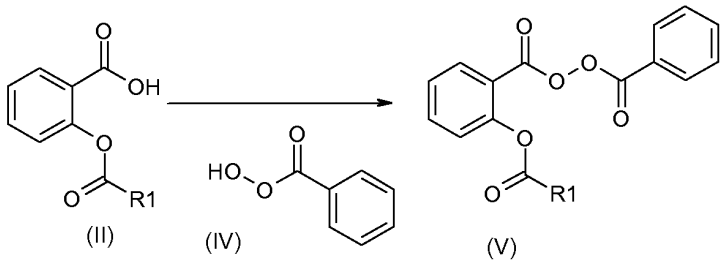


Schéma 2

Selon le schéma 2, les peroxydes de formule générale (V) sont préparés par couplage entre les acides carboxyliques de formule (II) et le péracide de formule (IV), en utilisant par exemple comme agent de couplage le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans un mélange de solvants tel que éther diéthylique et dichlorométhane (Spantulescu, M. D. ; Jain, R. P. ; Derksen, D. J. ; Vederas, J. C. ; *Org. Lett.* 2003 , 5(16), 2963-2965).

Les acides carboxyliques de formule générale (II) sont disponibles commercialement ou sont préparés selon les méthodes décrites dans les schémas 7 et 8.

Le péracide de formule générale (IV) est préparé selon la méthode décrite dans le schéma 11 à partir du peroxyde de benzoyle.

Dans le cas où le groupement A défini dans la formule (I) n'est pas un hydrogène et que le groupement R2 est identique au groupement R1, les composés de formule générale (I) sont préparés suivants le schéma réactionnel 3 ou le schéma réactionnel 4 présentés ci-dessous.

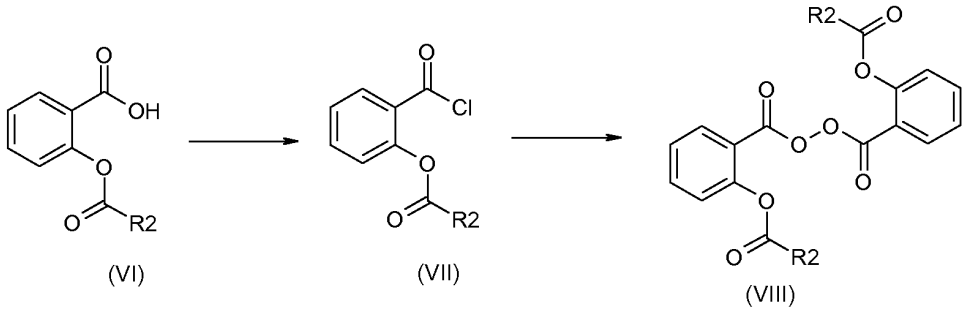


Schéma 3

Selon le schéma 3, les chlorures d'acides de formule générale (VII) sont préparés à partir de l'acide carboxylique (VI), par des méthodes choisies parmi celles connues

de l'homme de l'art (EP 121 968 2). Elles comprennent l'utilisation de chlorure de thionyle et de pyridine dans un solvant tel que le toluène ou le dichlorométhane par exemple.

Les acides carboxyliques de formule générale (VI) sont préparés selon les méthodes décrites dans les schémas 9 et 10.

Dans une dernière étape, les composés de formule générale (VIII) peuvent être préparés par couplage entre deux chlorures d'acyles de formule (VII) par des méthodes choisies parmi celles connues de l'homme de l'art (EP 0 108 821). Elles comprennent l'utilisation de péroxyde d'hydrogène et de bicarbonate de sodium dans un solvant tel que le tétrahydrofuranne par exemple.

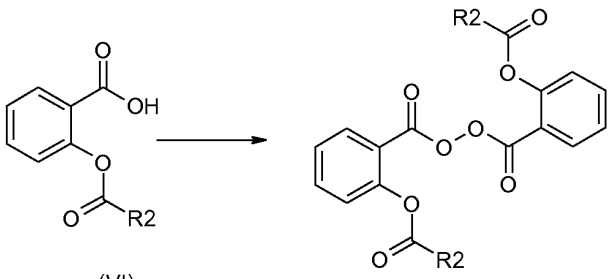


Schéma 4

Selon le schéma 4, les peroxydes de formule générale (VIII) sont préparés par réaction entre deux acides carboxyliques de formule (VI), en utilisant par exemple comme du N,N'-dicyclohexylcarbodiimide et du peroxyde d'hydrogène par exemple dans un mélange de solvants tel que éther diéthylique et dichlorométhane (Spantulescu, M. D. ; Jain, R. P. ; Derksen, D. J. ; Vederas, J. C. ; *Org. Lett.* 2003 , 5(16), 2963-2965).

Les acides carboxyliques de formule générale (VI) sont disponibles commercialement ou sont préparés selon les méthodes décrites dans les schémas 9 et 10

Dans le cas où le groupement A défini dans la formule (I) n'est pas un hydrogène et que le groupement R2 est différent du groupement R1, les composés de formule

générale (I) sont préparés suivants le schéma réactionnel 5 et le schéma réactionnel 6 présentés ci-dessous.

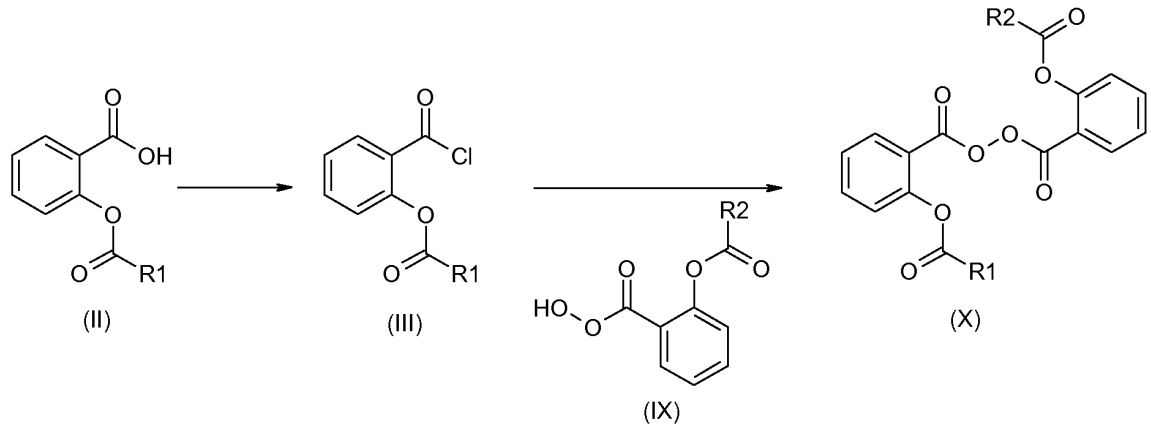


Schéma 5

Selon le schéma 5, les chlorures d'acides de formule générale (III) sont préparés à partir de l'acide carboxylique (II), par des méthodes choisies parmi celles connues de l'homme de l'art (EP 121 968 2).. Elles comprennent l'utilisation de chlorure de thionyle et de pyridine dans un solvant tel que le toluène ou le dichlorométhane par exemple.

Les acides carboxyliques de formule générale (II) sont disponibles commercialement ou sont préparés selon les méthodes décrites dans les schémas 7 et 8.

Dans une dernière étape, les composés de formule générale (X) peuvent être préparés par couplage entre les chlorures d'acyle de formule (III) et le peracide de formule (IX), en utilisant comme base de la pyridine par exemple dans un mélange de solvants tel que le dichlorométhane et le chloroforme.

Le péracide de formule générale (IX) est préparé selon la méthode décrite dans le schéma 12 à partir du peroxyde défini de formule (VIII).

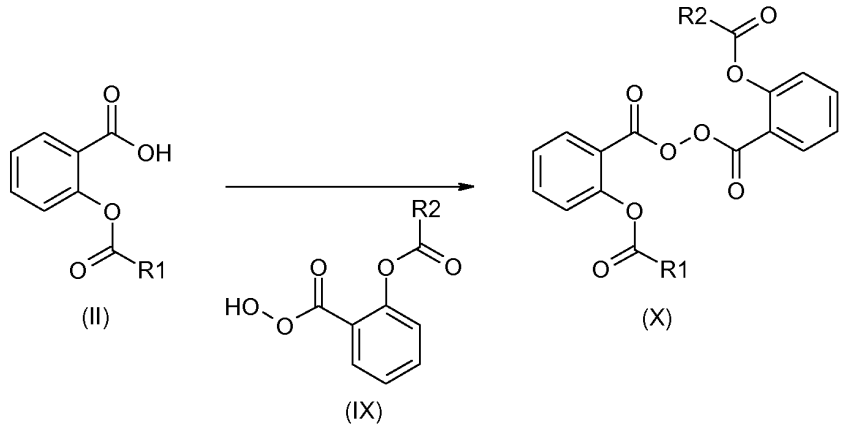


Schéma 6

Selon le schéma 6, les peroxydes de formule générale (X) sont préparés par couplage entre les acides carboxyliques de formule (II) et le péracide de formule (IX), en utilisant par exemple comme agent de couplage le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans un mélange de solvants tel que éther diéthylique et dichlorométhane par exemple.

Les acides carboxyliques de formule générale (II) sont disponibles commercialement ou sont préparés selon les méthodes décrites dans les schémas 7 et 8.

Le péracide de formule générale (IX) est préparé selon la méthode décrite dans le schéma 12 à partir du peroxyde défini de formule (VIII).

Les acides carboxyliques de formule (II) peuvent être préparés selon le schéma réactionnel 7 ou 8.

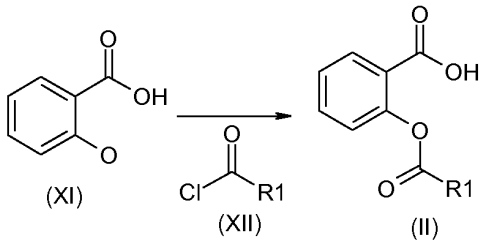


Schéma 7

Selon le schéma 7, les acides carboxyliques de formule (II) sont préparés à partir de l'acide salicylique (XI) par des méthodes choisies parmi celles connues de l'homme de l'art (Lima, S. ; Kumar, S. ; Gawandi, V. ; Momany, C. ; Phillips, R. S. ; *J. Med. Chem.* 2009, 52 (2), 389-396 et Sessions, E. H. ; Jacobi, P. A. ; *Org. Lett.* 2006, 8(18), 4125-4128). Elles comprennent l'utilisation du chlorure d'acide de formule (XII)

et de bases telles que la N,N-diméthylaniline, la triéthylamine, la pyridine , dans un solvant tel que le toluène ou le dichlorométhane par exemple.

Les chlorures d'acides de formule (XII) sont disponibles commercialement.

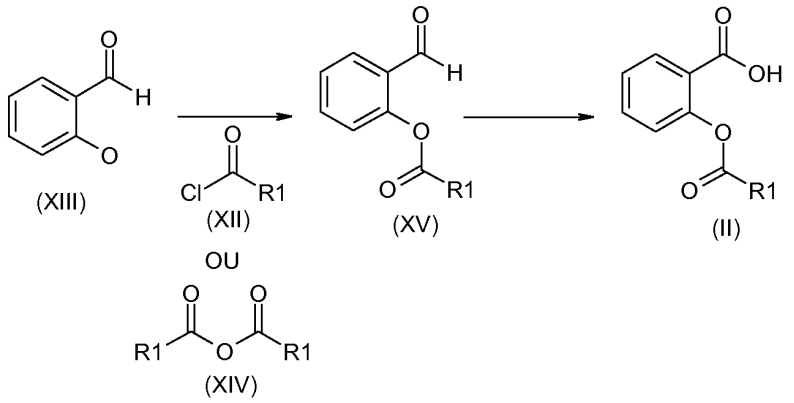


Schéma 8

Selon le schéma 8, les aldéhydes de formule (XV) sont préparés à partir du salicylaldéhyde (XIII) par des méthodes choisies parmi celles connues de l'homme de l'art (Lima, S. ; Kumar, S. ; Gawandi, V. ; Momany, C. ; Phillips, R. S. ; *J. Med. Chem.* 2009, 52 (2), 389-396 et Sessions, E. H. ; Jacobi, P. A. ; *Org. Lett.* 2006, 8(18), 4125-4128). Elles comprennent l'utilisation du chlorure d'acide de formule (XII) ou d'anhydrides de formule (XIV) et de bases telles que la triéthylamine, de pyridine, dans un solvant tel que l'acétone ou le dichlorométhane par exemple.

Dans une dernière étape, les acides carboxyliques de formule générale (II) peuvent être préparés par oxydation des aldéhydes de formule (XV) par le perchlorite de sodium, dans un mélange de solvants tel que de l'eau et du ter-butanol (Marsini, M. A. ; Gowin, K. M. ; Pettus, T. R. R. ; *Org. Lett.* 2006, 8(16), 3481-3483).

Les acides carboxyliques de formule (VI) peuvent être préparés selon le schéma réactionnel 9 ou 10.

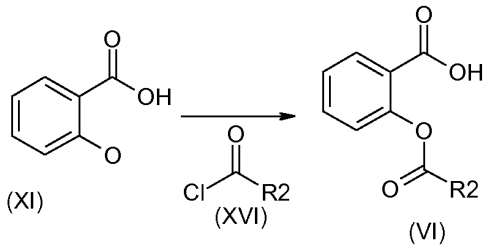


Schéma 9

Selon le schéma 9, les acides carboxyliques de formule (VI) sont préparés à partir de l'acide salicylique (XI) par des méthodes choisies parmi celles connues de l'homme de l'art (Lima, S. ; Kumar, S. ; Gawandi, V. ; Momany, C. ; Phillips, R. S. ; *J. Med. Chem.* 2009, 52 (2), 389-396 et Sessions, E. H. ; Jacobi, P. A. ; *Org. Lett.* 2006, 8(18), 4125-4128). Elles comprennent l'utilisation du chlorure d'acide de formule (XVI) et de bases telles que la N,N-diméthylaniline, la triéthylamine, la pyridine , dans un solvant tel que le toluène ou le dichlorométhane par exemple.

Les chlorures d'acides de formule (XVI) sont disponibles commercialement.

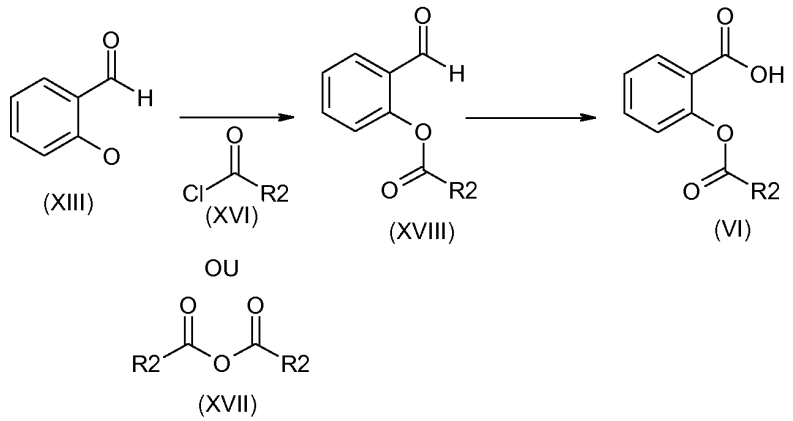
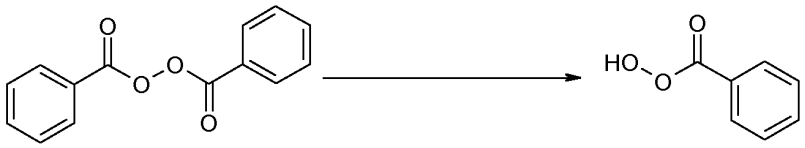


Schéma 10

Selon le schéma 10, les aldéhydes de formule (XVIII) sont préparés à partir du salicylaldéhyde (XIII) par des méthodes choisies parmi celles connues de l'homme de l'art (Lima, S. ; Kumar, S. ; Gawandi, V. ; Momany, C. ; Phillips, R. S. ; *J. Med. Chem.* 2009, 52 (2), 389-396 et Sessions, E. H. ; Jacobi, P. A. ; *Org. Lett.* 2006, 8(18), 4125-4128). Elles comprennent l'utilisation du chlorure d'acide de formule (XVI) ou d'anhydrides de formule (XVII) et de bases telles que la triéthylamine, de pyridine, dans un solvant tel que l'acétone ou le dichlorométhane par exemple.

Dans une dernière étape, les acides carboxyliques de formule générale (VI) peuvent être préparés par oxydation des aldéhydes de formule (XVIII) par le perchlorite de sodium, dans un mélange de solvants tel que de l'eau et du ter-butanol..

Le peracide de formule (IV) peut être préparé selon le schéma réactionnel 11 .

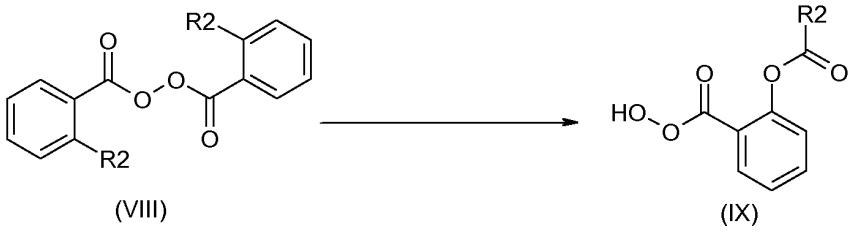


(XIX) (IV)

Schéma 11

Selon le schéma 11, le peracide de formule (IV) est préparé à partir du peroxyde de dibenzoyle (XIX) par des méthodes choisies parmi celles connues de l'homme de l'art (US 3 075 921). Elles comprennent l'utilisation d'un peroxyde (XIX) et de sodium dans un mélange de solvants tel que le méthanol et le chloroforme.

Les peracides de formules (IX) peuvent être préparés selon le schéma réactionnel 12.



(VIII) (IX)

Schéma 12

Selon le schéma 12, les peracides de formule (IX) sont préparés à partir du peroxyde de formule (VIII) par des méthodes choisies parmi celles connues de l'homme de l'art (US 3 075 921). Elles comprennent l'utilisation d'un peroxyde (VIII) et de sodium dans un mélange de solvants tel que le méthanol et le chloroforme.

Etude de la sensibilité des peroxydes sur *Propionibacterium acnes.*

Principe du test : le but est d'évaluer l'activité anti-bactérienne des peroxydes par la mesure des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI). La CMI est définie comme la plus faible concentration de produit capable d'inhiber toute croissance visible.

Souche microbienne et origine :

L'étude de la sensibilité des produits est étudiée sur une souche de collection de l'Institut Pasteur (CIP) de *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) : *P. acnes* CIP53.117, équivalent ATCC6919, origine : lésion faciale d'acné (1920), source CRBIP, Institut Pasteur de Paris.

Test des produits :

Les produits sont solubilisés à 1280 mg/L dans un mélange Ethanol absolu/ Tween 80 stérile/ Bouillon Wilkins Chalgren stérile (5/10/85 v/v/v). Les gammes de dilution réalisées sont une adaptation de la méthode décrite par le CLSI pour les méthodes de dilution en milieu liquide. La gamme est composée de 10 concentrations de 2,5 mg/L à 1280 mg/L à intervalle de raison 2.

La suspension de *P. acnes* est préparée en bouillon Wilkins Chalgren et calibrée à une densité optique d'environ 0.4 à la longueur d'onde 525 nm. Elle est ensuite diluée au 1/10ème dans du bouillon Wilkins Chalgren puis délivrée dans les cupules test de manière à obtenir une suspension finale d'environ 10^5-10^6 ufc/mL dans chaque cupule test.

Les solutions des produits testés sont distribuées sur microplaque 96 puits et incubées à 36°C ± 2°C sous atmosphère anaérobie pour une durée de 72h minimum. La première cupule pour laquelle il n'y a pas de croissance visible à l'œil nu est considérée comme la CMI.

N° exemple	CMI en mg/L
1	80
2	40
3	160
4	160
5	40
6	80
7	N.T.
8	320
9	320
10	80
11	320
12	320

NT : Non testé

Exemple 1 : peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

1-1 : acide 2-éthoxycarbonyloxy-benzoïque

60g (434 mmoles) d'acide salicylique et 111ml de N,N-diméthylaniline sont dissous dans 360ml de toluène. Le milieu est refroidi à 0°C puis 41,5ml (434 mmoles) de chloroformate d'éthyle sont additionnés goutte à goutte. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est lavé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu est repris dans du dichlorométhane et précipité avec de l'heptane. Le solide est filtré puis séché. 38g d'acide 2-éthoxycarbonyloxy-benzoïque sont obtenus sous forme de solide blanc avec un rendement de 42%.

1-2 : chlorure de 2-éthoxycarbonyloxy-benzoyle

5,9g (28 mmoles) d'acide 2-éthoxycarbonyloxy-benzoïque sont dissous dans 30ml de toluène avec quelques gouttes de pyridine. 2,15ml (29 mmoles) de chlorure de thionyle sont additionnés goutte à goutte et le mélange est agité à température ambiante pendant 18h puis concentré à sec. Le résidu est précipité avec du pentane. Le solide est filtré puis séché. 5,2g de chlorure de 2-éthoxycarbonyloxy-benzoyle sont obtenus sous forme de solide blanc avec un rendement de 80%.

1-3 : acide benzènecarboperoxoïque

19g (78 mmoles) de dibenzoylperoxyde sont solubilisés dans 125ml de chloroforme à -5°C. 2,2g (94 mmoles) de sodium dissous dans 50ml de méthanol sous flux d'azote, sont additionnés goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation à -5°C, de l'eau glacée est rajoutée et le milieu est acidifiée avec une solution aqueuse d'acide sulfurique 2N. Une extraction au dichlorométhane est effectuée puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. 9g d'acide benzènecarboperoxoïque sont obtenus sous forme de solide blanc avec un rendement de 83%.

1-4 : peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

8,6g (67 mmoles) de chlorure de 2-éthoxycarbonyloxy-benzoyle (obtenu à l'exemple 1.2) et 10,2g (44 mmoles) d'acide benzènecarboperoxoïque sont dissous dans 43ml de chloroforme. Le mélange est refroidi à -18°C puis 2,2ml (38 mmoles) de pyridine dans 5ml de dichlorométhane sont ajoutés goutte à goutte. Après 2 heures d'agitation à -18°C, de l'eau est rajoutée et le mélange est extrait par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice élué avec un mélange pentane / dichlorométhane, 5/5. 11g de peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle sont obtenus sous forme de solide beige avec un rendement de 75%.

RMN $^{1}H/CDCl_3$: δ = 1,32 (t, J=7,1Hz, 3H) ; 4,29 (q, J=7,2Hz, 2H) ; 7,22 (dd, J= 1Hz, J=7Hz, 1H) ; 7,34 (td, J=1Hz, J=8Hz, 1H) ; 7,45 (t, J=8Hz, 2H) ; 7,60 (m, 2H) ; 8,00 (m, 3H).

Exemple 2 : peroxyde de (2-*tert*-butoxycarbonyloxy -benzoyl) benzoyle

2-1 : 2-tert-butoxycarbonyloxy-benzaldéhyde

A une solution contenant 20,9g (95,7 mmoles) de di-tert-butyl dicarbonate dans 150ml de tétrahydrofuranne sous flux d'azote, sont ajoutés 350mg (2,8 mmoles) de N,N-diméthylaminopyridine et 8,1ml (46,9 mmoles) de N,N-diisopropyléthylamine. 10ml (93,8 mmoles) de salicylaldéhyde sont additionnés goutte à goutte. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est traité par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N puis extrait avec un mélange heptane / acétate d'éthyle 1/1. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. 21,5g de 2-*tert*-butoxycarbonyloxy-benzaldéhyde sont obtenus sous forme d'huile jaune avec un rendement quantitatif.

2-2 : acide 2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoïque

21,5g (93,8 mmoles) de 2-*tert*-butoxycarbonyloxy-benzaldéhyde et 80ml (750 mmoles) de 2-méthyl-2-butène sont dilués dans 250ml de tert-butanol. Une solution contenant 28,1g (234 mmoles) d'hydrogénophosphate de sodium et 29,7g (328 mmoles) de chlorite de sodium dans 75ml d'eau est ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel qui est agité 2 heures à température ambiante. Le mélange est évaporé sous pression réduite et le résidu est dissous dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le solide blanc obtenu est précipité dans de l'heptane à 0°C. Le précipité est filtré puis rincé avec de l'heptane et séché. 15,8g d'acide 2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoïque sont obtenus sous forme de poudre blanche avec un rendement de 70%.

2-3 : peroxyde de (2-*tert*-butoxycarbonyloxy -benzoyl) benzoyle

3g (13 mmoles) d'acide 2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoïque et 1,8g (13 mmoles) d'acide benzènecarboperoxoïque (préparé comme décrit dans l'exemple 1-3) sont dissous dans un mélange éther diéthylique / dichlorométhane, 6/4. La solution est refroidie à 0°C puis 2,6g (13 mmoles) de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dissous dans 50ml d'éther diéthylique sont additionnés goutte à goutte. Après 3 heures d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est filtré puis concentré à sec. Le résidu est purifié par

chromatographie sur gel de silice élué avec un mélange pentane / dichlorométhane, 4/6. 2,2g de peroxyde de (2-tert-butoxycarbonyloxy -benzoyl) benzoyle sont obtenus sous forme de solide blanc avec un rendement de 49%.

RMN $^1H/CDCl_3$: δ = 1,57 (s, 9H) ; 7,29 (dd, J=0,9 Hz, J=8Hz, 1H) ; 7,40 (td, J=1Hz, J=7,7Hz, 1H) ; 7,52 (t, J=7,5Hz, 2H) ; 7,68 (t, J=7,6 Hz, 2H) ; 8,07 (dd, J=1,3 Hz, J=7,4Hz, 3H).

Exemple 3 : peroxyde de bis(2-éthoxycarbonyloxy)-benzoyle

3-1 : peroxyde de bis(2-éthoxycarbonyloxy)-benzoyle

5,2g (23 mmoles) de chlorure de 2-éthoxycarbonyloxy-benzoyle (préparé comme décrit dans l'exemple 1-2) sont dissous dans 26 ml de tétrahydrofuranne sous flux d'azote avec 2.4 g (23 mmoles) de bicarbonate de sodium. Le mélange est refroidi à -15°C puis 0,7ml (12,4 mmoles) de peroxyde d'hydrogène aqueux à 50% sont ajoutés goutte à goutte. Après 4h d'agitation à 0°C, de l'eau glacée est rajoutée dans le milieu puis une extraction à l'éther diéthylique est effectuée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice élué avec un mélange cyclohexane / dichlorométhane, 3/7. 2,1g de peroxyde de bis(2-éthoxycarbonyloxy)-benzoyle sont obtenus sous forme de solide blanc avec un rendement de 45%.

RMN $^1H/CDCl_3$: δ = 1,32 (t, J=7,1Hz, 6H) ; 4,28 (q, J=7,2Hz, 4H) ; 7,24 (dd, J=1Hz, J=8Hz, 2H) ; 7,33 (td, J=1Hz, J= 7,7Hz, 2H) ; 7,61 (td, J=1,7Hz, J=7,6 Hz, 2H) ; 7,98 (dd, J= 1,7Hz, J=7,8Hz, 2H).

Exemple 4 : peroxyde de bis(2-tert-butoxycarbonyloxy)-benzoyle

4-1 : peroxyde de bis(2-tert-butoxycarbonyloxy)-benzoyle

3,5g (17 mmoles) de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide sont dissous dans 40ml d'éther diéthylique à -18°C. 2,4ml (42 mmoles) d'une solution aqueuse de péroxyde d'hydrogène sont additionnés ainsi que 4g (17 mmoles) d'acide 2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoïque (préparé comme décrit dans l'exemple 2-2) dissous dans 30ml de dichlorométhane. Après 5 heures d'agitation à -18°C, 50ml d'éther

diéthylique sont ajoutés, le milieu réactionnel est filtré puis concentré et le solide obtenu est précipité dans un mélange éther diéthylique / pentane, 2/8 ; filtré puis séché. 2,2 g de peroxyde de bis(2-tert-butoxycarbonyloxy)-benzoyle sont obtenus sous forme de solide blanc avec un rendement de 28%.

RMN $^1H/CDCl_3$: δ = 1,57 (s, 18H) ; 7,31 (d, J=1Hz, J=8,2Hz, 2H) ; 7,39 (td, J=1,1Hz, J=8Hz, 2H) ; 7,68 (td, J= 1,7Hz, J=7,6Hz, 2H) ; 8,04 (dd, J= 1,6Hz, J=7,8Hz, 2H).

Exemple 5 : peroxyde de (2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

5-1 : 2-isopropoxycarbonyloxy-benzaldéhyde

A une solution contenant 15g (120 mmoles) de salicylaldéhyde dans 150ml de tétrahydrofuranne à 0°C sont ajoutés 26ml (190 mmoles) de triéthylamine puis 185ml (190 mmoles) d'une solution de chloroformate d' isopropyle 1M dans le toluène goutte à goutte. Le mélange est agité 2 heures à 0°C puis 18 heures à température ambiante. De l'eau est ajoutée et le milieu réactionnel est extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. 27g de 2-isopropoxycarbonyloxy-benzaldéhyde sont obtenus sous forme d'huile jaune avec un rendement quantitatif.

5-2 : acide 2-isopropoxycarbonyloxy-benzoïque

De manière analogue à l'exemple 2-2, à partir de 15g (72 mmoles) de 2-isopropoxycarbonyloxy-benzaldéhyde, 9g d'*acide* 2-isopropoxycarbonyloxy-benzoïque sont obtenus sous forme de solide blanc avec un rendement de 56%.

5-3 : chlorure de 2-isopropoxycarbonyloxy -benzoyle

5g (22 mmoles) d'acide 2-isopropoxycarbonyloxy-benzoïque sont dissous dans 50ml de dichlorométhane avec quelques gouttes de pyridine. 1.95ml (27 mmoles) de chlorure de thionyle sont additionnés goutte à goutte et le mélange est agité à température ambiante pendant 18h puis concentré à sec. 5,7g d'isopropyl carbonate de chlorure de 2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyle sont obtenus avec un rendement de quantitatif.

5-4 : peroxyde de (2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

De manière analogue à l'exemple 1-4, à partir de 5,4g (22 mmoles) d'isopropyl carbonate de 2-chlorocarbonyl-phényle et 4,6g (33 mmoles) d'acide benzènecarboperoxoïque (préparé comme décrit dans l'exemple 1-3), 3,7g de peroxyde de (2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle sont obtenus sous forme de solide blanc avec un rendement de 49%.

RMN $^1H/CDCl_3$: δ = 1,40 (d, J=6,2Hz, 6H) ; 5,03 (q, J=6.2Hz, 1H) ; 7,32 (d, J=8,2Hz, 1H) ; 7,41 (t, J=7,7Hz, 1H) ; 7,53 (m, 2H) ; 7,70 (m, 2H) ; 8,08 (m, 3H).

Exemple 6 : peroxyde de bis(2-isopropoxycarbonyloxy)-benzoyle

6-1 : peroxyde de bis(2-isopropoxycarbonyloxy)-benzoyle

De manière analogue à l'exemple 4-1, à partir de 3.6g (16 mmoles) d'acide 2-isopropoxycarbonyloxy-benzoïque, 1.48g de peroxyde de bis(2-isopropoxycarbonyloxy)-benzoyle sont obtenus sous forme de solide blanc avec un rendement de 41%.

RMN $^1H/CDCl_3$: δ = 1,40 (d, J=6,2Hz, 12H) ; 5,03 (q, J=6.2Hz, 2H) ; 7,23 (dd, J=8,2Hz, J=1Hz, 2H) ; 7,32 (td, J=7,6Hz, J=1Hz, 2H) ; 7,59 (td, J=7.6Hz, J=1.7Hz, 2H) ; 7,96(dd, J=7.8Hz, J=1.7Hz, 2H).

Exemple 7 : peroxyde de (2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

7-1 : 2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzaldéhyde

A une solution contenant 5g (41 mmoles) de salicylaldéhyde dans 50ml de tétrahydrofuranne à 0°C sont ajoutés 6.3ml (45 mmoles) de triéthylamine puis 7.4g (45 mmoles) de chloroformate de cyclohexyle goutte à goutte. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est traité par de l'eau puis extrait avec un mélange heptane / acétate d'éthyle 1/1. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. 10.3g de 2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzaldéhyde sont obtenus sous forme d'huile jaune avec un rendement quantitatif.

7-2 : acide 2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoïque

De manière analogue à l'exemple 2-2, à partir de 10.3g (41 mmoles) de 2-formyl-phényl carbonate de cyclohexyle, 8.5g d'acide 2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoïque sont obtenus sous forme de solide blanc avec un rendement de 78%.

7-3 : peroxyde de (2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

De manière analogue à l'exemple 2.3, à partir de 4.2g (16 mmoles) d'acide 2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoïque, 4g de peroxyde de (2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle sont obtenus sous forme d'une huile orange avec un rendement de 65%.

RMN $^1H/CDCl_3$: 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).

Exemple 8 : peroxyde de bis(2-cyclohexyloxycarbonyloxy)-benzoyle

8-1 : peroxyde de bis(2-cyclohexyloxycarbonyloxy)-benzoyle

De manière analogue à l'exemple 4-1, à partir de 4g (15.1 mmoles) d'acide 2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoïque (préparé comme décrit dans l'exemple 7-2), 2.4g de peroxyde de bis(2-cyclohexyloxycarbonyloxy)-benzoyle peroxyde sont obtenus sous forme de solide blanc avec un rendement de 60%.

RMN $^1H/CDCl_3$: 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= 1Hz, J=8,2 2H) ; 7,32 (td, J=1 Hz, J= 7,7 Hz, 2H) ; 7,59 (td, J= 1,7Hz, J=7,7Hz, 2H) ; 7,97 (dd, J= 1,7 Hz, J= 7,8Hz, 2H) .

Exemple 9 : peroxyde de (2-tert-butyryloxy-benzoyl) benzoyle

9-1 : acide 2-(2,2-diméthyl-propionyloxy)-benzoïque

10 g (72,4 mmoles) d'acide salicylique et 6,1 ml (76 mmoles) de pyridine sont placés dans 100 ml d'acétone à -5°C. 9,3 ml (76 mmoles) de chlorure de 2,2-diméthyl-propionyle sont rajoutés et après 2 heures sous agitation à température ambiante, de l'eau est rajoutée et le mélange est extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu est

précipité dans de l'heptane à 0°C, puis filtré. 16,9g d'acide 2-(2,2-diméthyl-propionyloxy)-benzoïque sont obtenus sous forme de poudre blanche avec un rendement de 95%.

9-2 : 2,2-diméthyl-propanoate de 2-chlorocarbonyl-phényle

6g (27 mmoles) d'acide 2-(2,2-diméthyl-propionyloxy)-benzoïque sont dissous dans 60ml de dichlorométhane avec quelques gouttes de pyridine. 2,4ml (32 mmoles) de chlorure de thionyle sont additionnés goutte à goutte et le mélange est agité à température ambiante pendant 18h puis concentré à sec. 6,8g de 2,2-diméthyl-propanoate de 2-chlorocarbonyl-phényle sont obtenus avec un rendement quantitatif.

9-3 : peroxyde de (2-tertbutyryloxy-benzoyl) benzoyle

De manière analogue à l'exemple 1-4, à partir de 4.1g (17 mmoles) de 2,2-diméthyl-propanoate de 2-chlorocarbonyl-phényle et 3.5g (26 mmoles) d'acide benzènecarboperoxoïque (préparé comme décrit dans l'exemple 1-3), 1.5g de peroxyde de (2-tertbutyryloxy-benzoyl) benzoyle sont obtenus sous forme d'une huile orange avec un rendement de 25%.

RMN $^1H/CDCl_3$: δ = 1,40 (s, 9H) ; 7,20 (d, J=6Hz, 1H) ; 7,37 Hz (t, J=7,5Hz, 1H) ; 7,53 (t, J= 7,5Hz, 2H) ; 7,66 (m, 2H) ; 8,05 (m, 3H).

Exemple 10 : peroxyde de (2- isobutyryloxy -benzoyl) benzoyle

10-1 : acide 2-isobutyryloxy-benzoïque

De manière analogue à l'exemple 9-1, à partir de 10g (72,4 mmoles) d'acide salicylique, 6,1ml (76 mmoles) de pyridine et 8ml (76 mmoles) de chlorure d'isobutyryle, 13,4g d'acide 2-isobutyryloxy-benzoïque sont obtenus sous forme de poudre blanche avec un rendement de 88%.

10-2 : isobutyrate de 2-chlorocarbonyl-phényle

De manière analogue à l'exemple 9-2, à partir de 5g (24 mmoles) d'*acide* 2-isobutyryloxy-benzoïque, 5g d'isobutyrate de 2-chlorocarbonyl-phényle sont obtenus sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 92%.

10-3: peroxyde de (2- isobutyryloxy -benzoyl) benzoyle

De manière analogue à l'exemple 1-4, à partir de 5g (22 mmoles) d'isobutyrate de 2-chlorocarbonyl-phényle et 6g (44 mmoles) d'acide benzènecarboperoxoïque (préparé comme décrit dans l'exemple 1-3), 1.9g peroxyde de (2-isobutyryloxy-benzoyl) benzoyle sont obtenus sous forme d'une huile orange avec un rendement de 26%.

RMN $^1H/CDCl_3$: δ = 1,28 (d, J= 6Hz, 6H) ; 7,11 (d, J=9Hz, 1H) ; 7,31 Hz (t, J=9Hz, 1H) ; 7.44 (t, J=7.5 Hz, 2H) ; 7,59 (m, 2H) ; 8,00 (m, 3H).

Exemple 11 : peroxyde de (2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

11-1 : acide 2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoïque

De manière analogue à l'exemple 9-1, à partir de 10g (72,4 mmoles) d'acide salicylique, 6,1ml (76 mmoles) de pyridine et 10.2ml (76 mmoles) de chlorure de cyclohexylacétyle, 16.6g d'acide 2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoïque sont obtenus sous forme de poudre blanche avec un rendement de 92%.

11-2 : cyclohexanecarboxylate de 2-chlorocarbonyl-phényle

De manière analogue à l'exemple 9-2, à partir de 6g (24 mmoles) d'acide 2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoïque, 5.9 g de cyclohexanecarboxylate de 2-chlorocarbonyl-phényle sont obtenus sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 91%.

11-3 : peroxyde de (2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

De manière analogue à l'exemple 1-4, à partir de 5.9g (22 mmoles) de cyclohexanecarboxylate de 2-chlorocarbonyl-phényle et 4.5g (33 mmoles) d'acide benzènecarboperoxoïque (préparé comme décrit dans l'exemple 1-3), 3g de peroxyde de (2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoyl) benzoyle sont obtenus sous forme de poudre blanche avec un rendement de 36%.

RMN $^1H/CDCl_3$: 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=1Hz, J= 8Hz, 1H) ; 7,39 (td, J=1Hz, J= 7,7Hz, 1H) ; 7,54 (m, 2H) ; 7,68 (m, 2H) ; 8,09 (m, 3H).

Exemple 12 : peroxyde de [2-(2-adamantan-1-yl-acetoxy)-benzoyl] benzoyle

12-1 : acide 2-(2-adamantan-1-yl-acétoxy)-benzoïque

De manière analogue à l'exemple 9-1, à partir de 9.3g (67,3 mmoles) d'acide salicylique, 5,7ml (76 mmoles) de pyridine et 15g (76 mmoles) de chlorure de 1-adamantanecarbonyle, 17.2g d'acide 2-(2-adamantan-1-yl-acétoxy)-benzoïque sont obtenus sous forme de poudre blanche avec un rendement de 81%.

12-2 :amantan-1-yl-acétate de 2-chlorocarbonyl-phényle

De manière analogue à l'exemple 9-2, à partir de 5g (16 mmoles) d'acide 2-(2-adamantan-1-yl-acétoxy)-benzoïque, 5.8g d'amantan-1-yl-acétate de 2-chlorocarbonyl-phényle sont obtenus sous forme d'un solide blanc avec un rendement quantitatif.

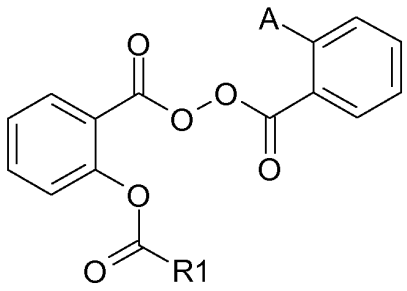
12-3 : peroxyde de [2-(2-adamantan-1-yl-acetoxy)-benzoyl] benzoyle

De manière analogue à l'exemple 1-4, à partir de 6,36g (19 mmoles) d'amantan-1-yl-acétate de 2-chlorocarbonyl-phényle et 4g (29 mmoles) d'acide benzènecarboperoxoïque (préparé comme décrit dans l'exemple 1-3), 1,9g de peroxyde de [2-(2-adamantan-1-yl-acetoxy)-benzoyl] benzoyle sont obtenus sous forme de poudre blanche avec un rendement de 22%.

RMN $^1H/CDCl_3$: δ= 1,76 (m, 12H) ; 2,01 (l, 3H) ; 2,43 (s, 2H) ; 7,22 (dd, J= 1Hz, J= 8 Hz, 1H) ; 7,39 (td, J= 1Hz, J= 7,7Hz, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,68 (m, 2 H) ; 8,06 (m, 3H).

Revendications

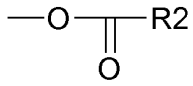
1. Composés de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

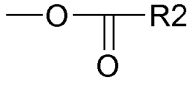
R1 représente un alkyle inférieur, un alkyle supérieur, un cycloalkyle, un cycloalkylalkyle, un alkoxy inférieur, un alkoxy supérieur, un cycloalkyloxy, un cycloalkylalkoxy, un aryle, un aryloxy, ou un mono- ou di-alkylamino;

A représente un hydrogène ou l'enchaînement suivant :



R2 représente un alkoxy inférieur, un alkoxy supérieur, un cycloalkyloxy, un cycloalkylalkoxy, un aryloxy, ou un mono- ou di-alkylamino;

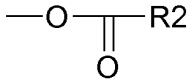
2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que :
   a. R1 représente un alkyle inférieur, un cycloalkyle, un cycloalkylalkyle, un alkoxy inférieur, un cycloalkyloxy , ou un mono- ou di-alkylamino;
   b. A représente un hydrogène ou groupement défini de telle sorte:



;

   c. R2 représente un alkoxy inférieur, un cycloalkyloxy, ou un mono- ou di-alkylamino

3. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que :
   a. R1 représente un alkyle inférieur, un cycloalkyle, un cycloalkylalkyle, un alkoxy inférieur, ou un cycloalkyloxy;
   b. A représente un hydrogène ou un groupement définit de telle sorte:



   c. R2 représente un alkoxy inférieur ou un cycloalkyloxy

4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3 choisi dans la liste constituée par les composés suivants

Exemple 1 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle
Exemple 2 : Peroxyde de (2-tert-butoxycarbonyloxy -benzoyl) benzoyle
Exemple 3 : Peroxyde de bis(2-éthoxycarbonyloxy)-benzoyle
Exemple 4 : Peroxyde de bis(2-tert-butoxycarbonyloxy)-benzoyle
Exemple 5 : Peroxyde de (2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle
Exemple 6 : Peroxyde de bis(2-isopropoxycarbonyloxy)-benzoyle
Exemple 7 : Peroxyde de (2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle
Exemple 8 : Peroxyde de bis(2-cyclohexyloxycarbonyloxy)-benzoyle
Exemple 9 : Peroxyde de (2-tertbutyryloxy-benzoyl) benzoyle
Exemple 10 : Peroxyde de (2- isobutyryloxy -benzoyl) benzoyle
Exemple 11 : Peroxyde de (2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoyl) benzoyle
Exemple 12 : Peroxyde de [2-(2-adamantan-1-yl-acetoxy)-benzoyl] benzoyle
Exemple 13 : Peroxyde de [2-(adamentene-1-carbonyloxy)-benzoyl] benzoyle
Exemple 14 : Peroxyde de (2-phénoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle
Exemple 15 : Peroxyde de (2-méthoxycarbonyloxy -benzoyl) benzoyle
Exemple 16 : Peroxyde de (2-propoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle
Exemple 17 : Peroxyde de (2-butoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle
Exemple 18 : Peroxyde de (2-sec-butoxycarbonyloxy -benzoyl) benzoyle
Exemple 19 : Peroxyde de (2-isobutoxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 20 : Peroxyde de (2-propionyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 21 : Peroxyde de (2-butyryloxy -benzoyl) benzoyle

Exemple 22 : Peroxyde de (2-pentanoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 23 : Peroxyde de [2-(3-methyl-butyryloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 24 : Peroxyde de [2-(2-méthyl-butyryloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 25 : Peroxyde de (2-cyclopropanecarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 26 : Peroxyde de (2-cyclobutanecarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 27 : Peroxyde de (2-cyclopentanecarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 28 : Peroxyde de (2-benzoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 29 : Peroxyde de (2-diméthylcarbamoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 30 : Peroxyde de (2-diéthylcarbamoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 31 : Peroxyde de (2-méthylcarbamoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 32 : Peroxyde de (2-éthylcarbamoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 33 : Peroxyde de (2-isopropylcarbamoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 34 : Peroxyde de (2-propylcarbamoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 35 : Peroxyde de [2-(isopropyl-méthyl-carbamoyloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 36 : Peroxyde de [2-(éthyl-isopropyl-carbamoyloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 37 : Peroxyde de (2-hexanoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 38 : Peroxyde de (2-heptanoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 39 : Peroxyde de (2-octanoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 40 : Peroxyde de (2-nonanoyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 41 : Peroxyde de [2-(2-éthyl-butyryloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 42 : Peroxyde de [2-(3,3-diméthyl-butyryloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 43 : Peroxyde de (2-pentyloxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 44 : Peroxyde de (2-hexyloxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 45 : Peroxyde de (2-heptyloxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 46 : Peroxyde de (2-octyloxycarbonyloxy-benzoyl) benzoyle

Exemple 47 : Peroxyde de [2-(1-éthyl-propoxycarbonyloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 48 : Peroxyde de [2-(2,2-diméthyl-propoxycarbonyloxy)-benzoyl] benzoyle

Exemple 49 : Peroxyde de bis(2-phénoxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 50 : Peroxyde de bis(2-méthoxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 51 : Peroxyde de bis(2-propoxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 52 : Peroxyde de bis(2-butoxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 53 : Peroxyde de bis[2-(3-méthyl-butyryloxy)]-benzoyle

Exemple 54 : Peroxyde de bis[2-(2-méthyl-butyryloxy)]-benzoyle

Exemple 55 : Peroxyde de bis(2-diméthylcarbamoyloxy)-benzoyle

Exemple 56 : Peroxyde de bis(2-diéthylcarbamoyloxy)-benzoyle

Exemple 57 : Peroxyde de bis(2-méthylcarbamoyloxy)-benzoyle

Exemple 58 : Peroxyde de bis(2-éthylcarbamoyloxy)-benzoyle

Exemple 59 : Peroxyde de bis(2-isopropylcarbamoyloxy)-benzoyle peroxyde

Exemple 60 : Peroxyde de bis(2-propylcarbamoyloxy)-benzoyle

Exemple 61 : Peroxyde de bis(2-isopropyl-méthyl-carbamoyloxy)-benzoyle

Exemple 62 : Peroxyde de bis(2-éthyl-isopropyl-carbamoyloxy)-benzoyle

Exemple 63 : Peroxyde de bis(2-pentyloxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 64 : Peroxyde de bis(2-hexyloxycarbonylox)-benzoyle

Exemple 65 : Peroxyde de bis(2-heptyloxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 66 : Peroxyde de bis(2-octyloxycarbonyloxy)-benzoyle

Exemple 67 : Peroxyde de bis[2-(1-éthyl-propoxycarbonyloxy)]-benzoyle

Exemple 68 : Peroxyde de bis[2-(2,2-diméthyl-propoxycarbonyloxy)]-benzoyle

Exemple 69 : Peroxyde de (2-méthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-isobutyryloxy-benzoyle

Exemple 70 : Peroxyde de (2-méthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-tertbutyryloxy-benzoyle

Exemple 71 :Peroxyde de (2-méthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoyle

Exemple 72 : Peroxyde de (2-méthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-méthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 73 : Peroxyde de (2-méthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-diméthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 74 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-isobutyryloxy-benzoyle

Exemple 75 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-tertbutyryloxy-benzoyle

Exemple 76 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoyle

Exemple 77 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-méthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 78 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-diméthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 79 : Peroxyde de (2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-isobutyryloxy-

benzoyle

Exemple 80 : Peroxyde de (2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-tertbutyryloxy-benzoyle

Exemple 81 : Peroxyde de (2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoyle

Exemple 82 : Peroxyde de (2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-méthylcarbamoyloxy benzoyle

Exemple 83 : Peroxyde de (2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-diméthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 84 : Peroxyde de (2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-isobutyryloxy-benzoyle

Exemple 85 : Peroxyde de (2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-tertbutyryloxy-benzoyle

Exemple 86 : Peroxyde de (2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoyle

Exemple 87 : Peroxyde de (2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-méthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 88 : Peroxyde de (2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-diméthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 89 : Peroxyde de (2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyl) 2-isobutyryloxy-benzoyle

Exemple 90 : Peroxyde de (2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyl) 2-tertbutyryloxy-benzoyle

Exemple 91 : Peroxyde de (2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyl) 2-cyclohexanecarbonyloxy-benzoyle

Exemple 92 : Peroxyde de (2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyl) 2-méthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 93 : Peroxyde de (2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyl) 2-diméthylcarbamoyloxy-benzoyle

Exemple 94 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-isopropoxycarbonyloxy-benzoyle

Exemple 95 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-tert-butoxycarbonyloxy-benzoyle

Exemple 96 : Peroxyde de (2-éthoxycarbonyloxy-benzoyl) 2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyle

Exemple 97 : Peroxyde de (2-tert-Butyryloxy-benzoyl) 2-cyclohexyloxycarbonyloxy-benzoyle

5. Composé selon l'une des revendications 1 à 4 en tant que médicament.
6. Composé selon l'une des revendications 1 à 5 pour le traitement de pathologies ou de désordres liés à la présence de Propionibacterium acnes
7. Composé selon l'une des revendications 1 à 4 pour incorporation à une composition cosmétique, caractérisée en ce qu'il inhibe la prolifération des germes pathogènes impliqués dans l'apparition des désordres cutanés acnéiques, notamment P. acnes

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement national

FA 729220
FR 0958846

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	EVANOCHKO, W.T.; SHEVLIN, P.B.: "Investigation of o-acetyloxyaryl radicals" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 44, no. 24, 1 janvier 1979 (1979-01-01), pages 4426-4430, XP002595168 * compose 6; page 4427 *	1,3-7	C07C409/32 A61K31/327 A61K8/38 A61P17/10 A61Q19/08
A	US 4 364 940 A (NEISS, EDWARD S. ET AL) 21 décembre 1982 (1982-12-21) * le document en entier *	1-7	

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)

C07C
A61K
A61Q

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
3 août 2010	Delanghe, Patrick

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0958846 FA 729220

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 03-08-2010
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4364940 A	21-12-1982	AU 556956 B2	27-11-1986
		AU 9035482 A	17-05-1984
		CA 1184498 A1	26-03-1985
		EP 0108821 A1	23-05-1984
		JP 1616508 C	30-08-1991
		JP 2044453 B	04-10-1990
		JP 59095218 A	01-06-1984

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement national

FA 729220
FR 0958846

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	EVANOCHKO, W.T.; SHEVLIN, P.B.: "Investigation of o-acetyloxyaryl radicals" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 44, no. 24, 1 janvier 1979 (1979-01-01), pages 4426-4430, XP002595168 * compose 6; page 4427 *	1,3-7	C07C409/32 A61K31/327 A61K8/38 A61P17/10 A61Q19/08
A	US 4 364 940 A (NEISS, EDWARD S. ET AL) 21 décembre 1982 (1982-12-21) * le document en entier *	1-7	

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)

C07C
A61K
A61Q

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
3 août 2010	Delanghe, Patrick

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0958846 FA 729220

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 03-08-2010
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4364940 A	21-12-1982	AU 556956 B2	27-11-1986
		AU 9035482 A	17-05-1984
		CA 1184498 A1	26-03-1985
		EP 0108821 A1	23-05-1984
		JP 1616508 C	30-08-1991
		JP 2044453 B	04-10-1990
		JP 59095218 A	01-06-1984

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82