



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 222 005 A5

4(51) C 07 C 65/01  
C 07 C 65/21  
C 07 C 69/84  
C 07 C 69/92

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

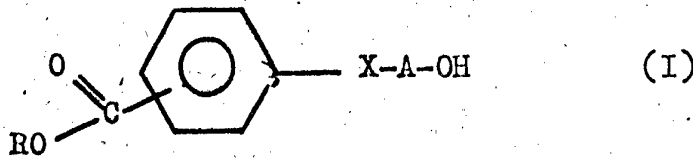
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 C / 266 443 2	(22)	20.08.83	(44)	08.05.85
(31)	8313445	(32)	18.08.83	(33)	FR

(71) siehe (73)  
(72) Demarne, Henri; Filhol, Robert; Mosse, Madeleine, FR  
(73) SANOFI, 75008 Paris, FR

(54) Verfahren zur Herstellung von Benzoesäure-Derivaten

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Benzoesäure-Derivaten der allgemeinen Formel I,

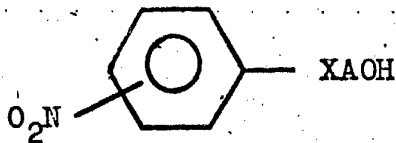


in der

- A eine gerade oder verzweigte Alkyl-Kette mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt;
- X ein Sauerstoffatom oder eine direkte Bindung bedeutet;
- R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls durch eine Alkohol-Funktion substituierte Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen ist;

und der Salze der genannten Derivate. Dieses Verfahren besteht darin,

- 1) eine Verbindung der Formel IV,



in der X und A wie oben definiert sind, der katalytischen Hydrierung zu unterwerfen, um die entsprechenden Anilin-Derivate zu bilden;

- 2) zu diesen Anilin-Derivaten Natriumnitrit im sauren Medium zu geben, um die entsprechenden Diazonium-Verbindungen zu bilden;
- 3) diese Diazonium-Verbindungen in die Benzonitrile durch Umsetzung mit Kupfercyanid umzuwandeln;
- 4) die erhaltenen Benzonitrile in die Verbindungen der Formel I umzuwandeln; und
- 5) gegebenenfalls diese erhaltenen Verbindungen in eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze umzuwandeln.

## Verfahren zur Herstellung von Benzoesäure-Derivaten

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Benzoesäure-Derivaten mit antimikrobieller Aktivität. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt im human- und veterinärmedizinischen Bereich als Desinfektionsmittel oder als Konservierungsmittel.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Verbindungen der Formel I, in denen X eine direkte Bindung darstellt, können nach dem in J. Med. Chem., 1983, vol. 26, Seiten 335-341 beschriebenen Verfahren, ausgehend von einer Toluol-Säure, hergestellt werden.

### Ziel der Erfindung

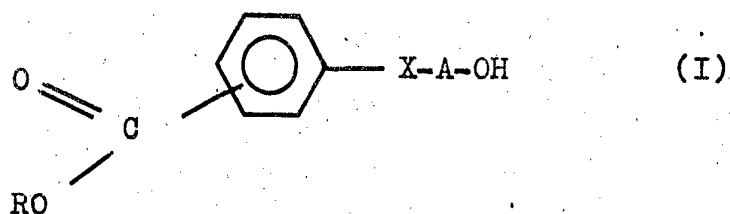
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Benzoesäure-Derivate mit starker antimikrobieller Aktivität.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Benzoesäure-Derivate mit starker antimikrobieller Aktivität und neue Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden Benzoesäure-Derivate der allgemeinen Formel I

12. DEZ 1984 \* 218029



hergestellt, in der

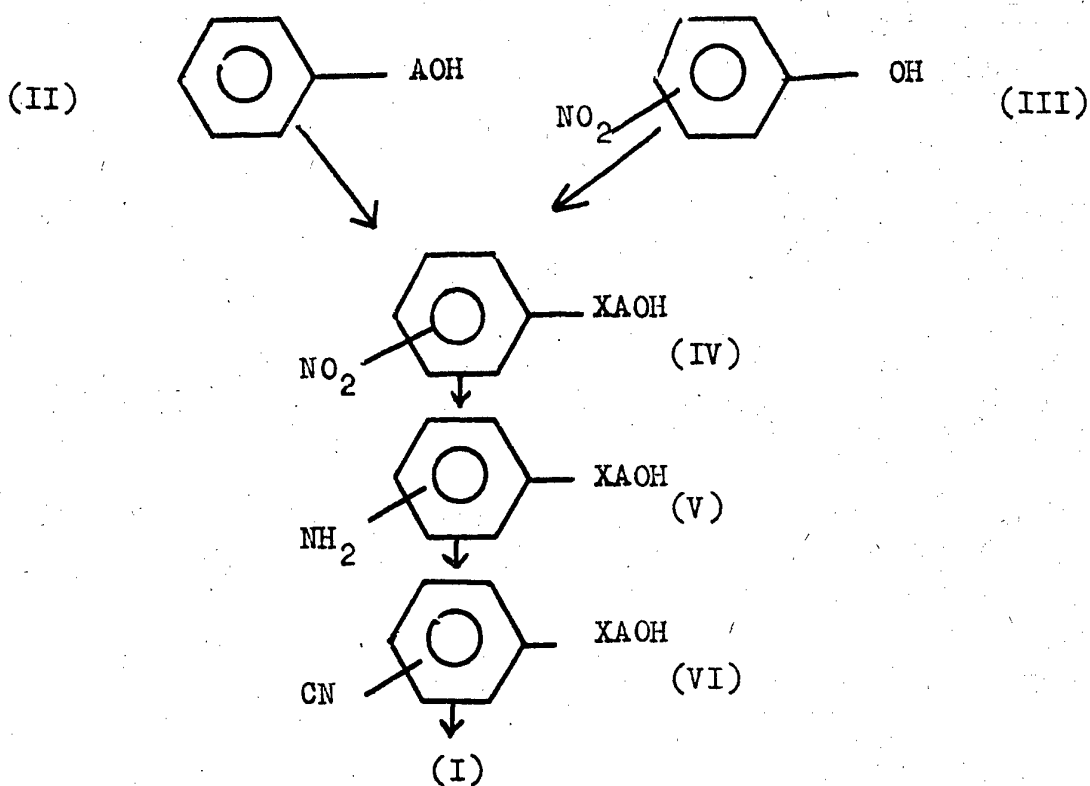
- A eine gerade oder verzweigte Alkyl-Kette mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt;
- X ein Sauerstoffatom oder eine direkte Bindung bedeutet;
- R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls durch eine Alkohol-Funktion substituierte Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls die Herstellung geeigneter Salze der Verbindungen der Formel I.

Diese Verbindungen besitzen eine antimikrobielle Aktivität, sie können insbesondere als antiseptische Medikamente im Human- oder Veterinär-Bereich oder als Desinfektionsmittel für inerte Oberflächen verwendet werden. Als Konservierungsmittel können sie ebenfalls verwendet werden.

Man kann sie ausgehend von Nitrophenylalkanolen oder Nitrophenoxyalkanolen der Formel IV herstellen. Durch

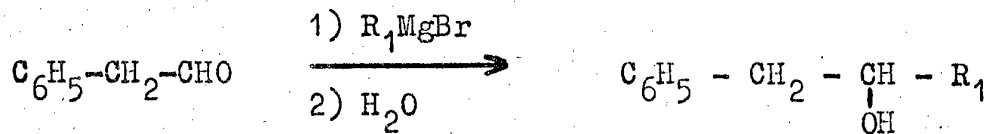
katalytische Hydrierung der Verbindung IV erhält man die entsprechenden Anilin-Derivate der Formel V, anschließend durch Zugabe von Natriumnitrit im sauren Medium die Diazoniumverbindungen. Die Reaktion mit Kupfercyanid führt dann, nach der Sandmeyer-Reaktion, zu den Benzotrifil-Derivaten der Formel VI. Schließlich werden die Verbindungen der Formel I nach an sich bekannten Methoden synthetisiert und gegebenenfalls in ein geeignetes Salz umgewandelt.



Wenn X eine direkte Bindung ist, stellt man das Nitrophenylalkanol der Formel IV ausgehend vom Phenylalkanol der Formel II her. Vorher schützt man die Hydroxylgruppe durch Acetylierung mittels Acetylchlorid. Nach der Nitrierung mit rauchender Salpetersäure wird der Alkohol durch Einwirkung von Chlorwasserstoff Methanol freigesetzt.

Die Phenylalkanole der Formel II sind kommerziell zugänglich, wenn es sich um lineare Alkohole handelt.

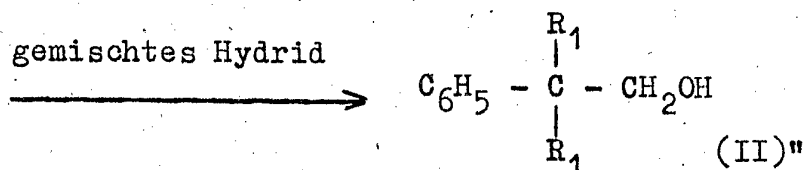
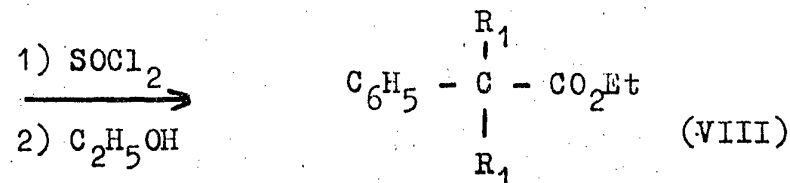
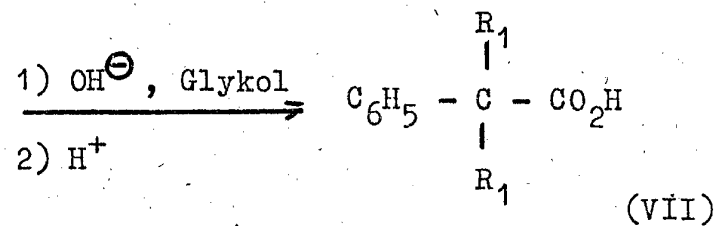
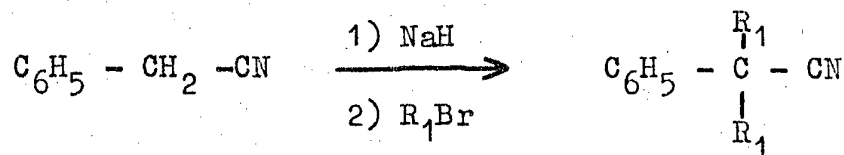
Wenn dies nicht der Fall ist, so können sie nach verschiedenen Methoden hergestellt werden. Beispielsweise wurden die sekundären Phenylalkanole ausgehend von einem Phenylacetaldehyd durch Umsetzung mit einem Magnesium-Derivat und anschließender Hydrolyse hergestellt:



(II)'

R<sub>1</sub> : Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen

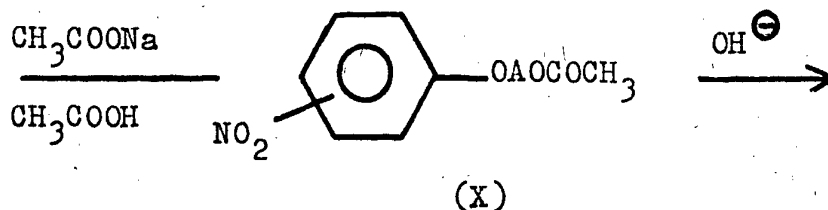
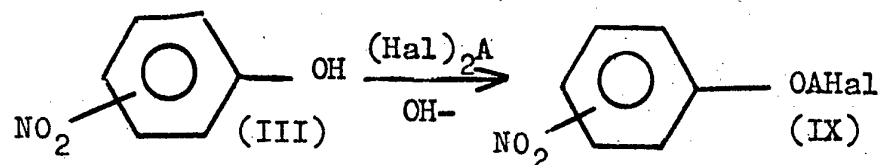
Die primären verzweigten Phenylalkanole werden ausgehend von Benzylcyanid erhalten:



Nach der Reaktion mit Natriumhydrid im wasserfreien Medium kann man ein Alkylhalogenid zusetzen, beispielsweise das Bromid, um ein symmetrisches, dialkyliertes Phenylacetonitril zu erhalten. Die Umwandlung dieser Verbindung in die Säure erfolgt durch Einwirkung einer Base im alkoholischen Medium, gefolgt von einer Ansäuerung.

Die Umsetzung mit Thionylchlorid und dann mit Ethylalkohol im wasserfreien Medium und in Anwesenheit eines Katalysators, beispielsweise Pyridin oder Dimethylaminopyridin, ermöglicht es, den Ethylester der Formel VII zu erhalten. Man stellt anschließend den entsprechenden Alkohol der Formel (II)" durch Reduktion mit Hilfe eines gemischten Hydrids in einem wasserfreien Lösungsmittel her.

Wenn X Sauerstoff ist, stellt man das Nitrophenoxyalkanol der Formel IV ausgehend vom Nitrophenol der Formel III her. Die Reaktion der Verbindung III mit einem Alkyldihalogenid im basischen Medium ermöglicht es, ein Nitrophenoxyalkylhalogenid der Formel IX zu erhalten. Dieses Produkt wird im sauren Medium acetyliert und anschließend die Verbindung IV durch Verseifung freigesetzt.



In allen Fällen werden die Verbindungen der Formel I, in denen R Alkyl oder Hydroxyalkyl ist, ausgehend von den Verbindungen

der Formel I, wo R Wasserstoff ist, durch übliche Veresterungsverfahren erhalten, insbesondere durch Umsetzung des Alkohols R-OH mit einer Säure in Anwesenheit einer starken Säure als Katalysator oder durch Reaktion eines Halogenids R-Hal mit dem Natriumsalz der Säure.

### Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung, ohne sie jedoch einzuschränken. Wenn das erhaltene Produkt in Form eines Öls vorliegt, wird es durch sein magnetisches Kernresonanz-Spektrum (NMR) charakterisiert. Dieses wird bei 60 MHz in Deutero-Chloroform aufgenommen, unter Verwendung von Hexamethyldisiloxan als interne Eich-Substanz.

Zur Beschreibung des Spektrums werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

- S: Singulett
- D: Doublett
- T: Triplett
- Q: Quadruplett
- M: Multiplett
- J: Kopplungskonstante

### Beispiel 1

#### 4-(3-Hydroxy-propyl)-benzoesäure (SR 41323)

##### a) 3-(4-Nitro-phenyl)-1-propanol

Zu 171,5 g 3-Phenyl-1-propanol gibt man innerhalb von 1 Stunde unter Rühren 95 ml Acetylchlorid. Man erhitzt 2 Stunden lang unter Rückfluß, wobei die freiwerdende Chlorwasserstoffsäure und der Überschuß an Acetylchlorid entfernt werden. Wenn die Reaktionsmischung wieder Umgebungstemperatur erreicht hat, gibt man sie tropfenweise unter Rühren in 800 ml auf  $-25^{\circ}\text{C}$  gekühlte, rauchende Salpetersäure ( $d = 1,49$ ), wobei die

Temperatur während der 1 Stunde dauernden Zugabe zwischen  $-15^{\circ}\text{C}$  und  $-20^{\circ}\text{C}$  gehalten wird. Anschließend gießt man die Mischung in 1,5 l Wasser, das gestoßenes Eis enthält, extrahiert dreimal mit Ether, dreimal mit Wasser, dreimal mit einer 10 %igen Natriumcarbonatlösung und dann noch dreimal mit Wasser. Die etherischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 800 ml Methanol aufgenommen und anschließend bei einer Temperatur von  $0^{\circ}\text{C}$  1 Stunde lang Chlorwasserstoffsäure-Gas eingeleitet, wonach man 14 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand in einer Wasser-Ether-Mischung auf, dekantiert die wäßrige Phase, wäscht zweimal mit Wasser, dreimal mit einer gesättigten Natriumcarbonat-Lösung und noch dreimal mit Wasser. Die etherische Phase wird dann über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft.

Man erhält 259 g eines orange-farbenen Öls, das man durch Chromatographie über 3 kg Silicagel in Chloroform reinigt. Man erhält 218 g eines orange-farbenen Öls, Ausbeute 95 %.

b) 4-(3-Hydroxy-propyl)-anilin

218 g 3-(4-Nitro-phenyl)-1-propanol werden in 500 ml Methanol gelöst, wonach man 10 g Palladium-Kohle (10 %ig) zusetzt, die zuvor mit 10 ml Wasser angefeuchtet wurden. Die Hydrierung erfolgt unter einem Druck von 40 Bar und unter Rühren, sie dauert 1 Stunde 20 Minuten lang. Anschließend filtriert man über Celith, spült mit Methanol, dampft unter vermindertem Druck bis zur Trockne ein und erhält 168 g eines braunen Öls. Dieses wird nacheinander durch drei Chromatographien über insgesamt 6 kg Aluminiumoxid gereinigt, wobei man als Eluant

Dichlormethan verwendet. Man erhält 49,2 g eines hellbraunen Pulvers; Fp == 43°-45° C ; Ausbeute: 27 %.

c) 4-(3-Hydroxy-propyl)-benzonitril

49,07 g des zuvor erhaltenen Produkts werden in eine Mischung von 87 ml konzentrierter Salzsäure und 400 g gestoßenem Eis gegeben. Dann gibt man tropfenweise eine Lösung von 23,15 g Natriumnitrit in 80 ml Wasser hinzu, wobei die Temperatur zwischen 0° und 5° C gehalten wird. Nach 10 Minuten Rühren neutralisiert man mit 300 ml 10 %iger Natriumcarbonat-Lösung.

Außerdem stellt man eine Kupfercyanid-Lösung her:

40,35 g Kupferchlorid werden in 150 ml Wasser in Suspension gebracht und eine Lösung von 54 g Natriumcyanid in 80 ml Wasser zugegeben. Man beobachtet eine Wärmeentwicklung, das Kupferchlorid löst sich und die Lösung wird farblos.

Zu dieser auf 0° C gekühlten Lösung, der 200 ml Benzen zugesetzt wurden, gibt man tropfenweise innerhalb von 40 Minuten und unter kräftigem Rühren die auf 0° C gekühlte Diazonium-Lösung. Nach 40 Minuten zusätzlichem Rühren läßt man die Temperatur unter Rühren auf Umgebungstemperatur ansteigen, erhitzt anschließend ohne Rühren auf 50° C und läßt wieder auf Umgebungstemperatur abkühlen.

Man extrahiert dreimal mit Ether, wäscht zweimal mit Wasser und dann mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung. Die etherischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft.

Man erhält 51 g eines dunkelbraunen Öls. Dieses Öl wird durch Chromatographie über 1500 g Silicagel gereinigt; die Kolonne wird in Toluol präpariert und das Eluant ist eine Toluol-Ether-Mischung (9/1, Vol.) . Man erhält 41,6 g reines Produkt in Form eines roten Öls; Ausbeute: 79 %.

Das Produkt wird durch sein NMR-Spektrum charakterisiert:

- 2 H zwischen 1,7 und 2,2 ppm (M,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ )  
 1 H bei 2,4 ppm (S,  $-\text{OH}$ )  
 2 H bei 2,8 ppm (T,  $J = 7 \text{ Hz}$ ,  $\text{CN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )  
 2 H bei 3,6 ppm (T,  $J = 6 \text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ )  
 2 H bei 7,3 ppm (D,  $J = 9 \text{ Hz}$ , H ortho  $\text{CH}_2$ )  
 2 H bei 7,6 ppm (D,  $J = 1 \text{ Hz}$ , H ortho CN)

d) SR 41323

41 g des vorstehenden Produkts werden in 150 ml 95 %igem Alkohol gelöst. Anschließend setzt man 15 g Natriumhydroxid hinzu und erhitzt 17 Stunden lang unter Rühren am Rückfluß. Nach Abkühlung dampft man unter vermindertem Druck bis zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf und säuert mit konz. Salzsäure bis zu einem pH-Wert von nahe 1 an. Man extrahiert zweimal mit Ether, wäscht zweimal mit Wasser und dann mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung. Die etherischen Phasen werden anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft, Die erhaltenen gelben Kristalle werden in einer Ether-Hexan-Mischung rekristallisiert.

Man erhält 33,7 g creme-farbenes Pulver;

Fp =  $138^\circ - 141^\circ \text{ C}$ .

Beispiel 2

4-(3-Hydroxy-propyl)-benzoesäure-ethylester  
 (SR 41324)

13,5 g des vorstehend erhaltenen Produkts (SR 41323) werden in 200 ml absolutem Ethanol gelöst, dann setzt man tropfenweise unter Rühren 6 ml Thionylchlorid hinzu. Wenn die Reaktionsmischung wieder Umgebungstemperatur angenommen hat, erhitzt man unter Rühren 6 Stunden lang am Rückfluß und läßt

über Nacht bei Umgebungstemperatur stehen. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck verdampft, anschließend extrahiert man dreimal mit Ether, wäscht zweimal mit einer gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung, zweimal mit Wasser und dann mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung. Die etherischen Phasen werden dann über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft.

Man erhält 15,43 g des entsprechenden erwarteten Produkts, das durch sein NMR-Spektrum gekennzeichnet wird.

3 H bei 1,3 ppm (T, J = 7 Hz,  $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )

3 H zwischen 1,5 und 2,2 ppm (massiv,  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ )

2 H bei 2,7 ppm (T, J = 7 Hz,  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ )

2 H bei 3,6 ppm (T, J = 6 Hz,  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )

2 H bei 4,3 ppm (Q, J = 7 Hz,  $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )

2 H bei 7,2 ppm (D, J = 9 Hz, H ortho  $\text{CH}_2$ )

2 H bei 7,9 ppm (D, J = 9 Hz, H ortho  $\text{CO}_2$ )

### Beispiel 3

#### 4-(2-Hydroxy-butyl)-benzoesäure (CM 41074)

##### a) 1-Phenyl-2-butanol

Zu 2,92 g Magnesiumspänen gibt man unter Stickstoff tropfenweise und mit einer Geschwindigkeit, die ausreicht, einen leichten Rückfluß aufrecht zu erhalten, eine Lösung von 7,5 ml Ethylbromid in 50 ml wasserfreiem Ether. Immer unter Stickstoff, rührt man 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur, gibt dann tropfenweise 9,4 ml Phenylacetaldehyd hinzu und beläßt unter Rühren 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur. Anschließend zersetzt man mit 200 ml auf 0° C gekühlter 20 %iger Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert dreimal mit Ether. Nach dreimaligem Waschen mit Wasser werden die etherischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck

bis zur Trockne eingedampft. Man erhält 12,2 g eines leicht gelben Öls.

b) CM 41074

Unter Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens stellt man CM 41074 her, das in einer Ether-Hexan-Mischung rekristallisiert wird; Fp = 103° - 106° C.

Beispiel 4

4-(2-Hydroxy-butyl)-benzoesäure-ethyl ester

(CM 41075)

Dieses Produkt wird ausgehend von der Säure CM 41074 hergestellt, es wird durch sein NMR-Spektrum charakterisiert.

3 H bei 0,9 ppm (T, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-)

6 H zwischen 1,1 und 1,7 ppm (massiv, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(OH), -CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

2 H zwischen 2,6 und 2,9 ppm (M, CH/OH)-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-)

1 H zwischen 3,5 und 3,9 ppm (M, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>)

2 H bei 4,3 ppm (Q, J = 7 Hz, -CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

2 H bei 7,3 ppm (D, J = 9 Hz, H ortho CH<sub>2</sub>)

2 H bei 8 ppm (D, J = 9 Hz, H ortho CO<sub>2</sub>)

Beispiel 5

4-(4-Hydroxy-butyloxy)-benzoesäure (CM 40841)

a) 1-(4-Nitro-phenoxy-4-brom-butan

Zu einer Lösung von 4-Nitro-phenol in 275 ml Wasser gibt man 83 ml 1,4-Dibrom-butan und anschließend tropfenweise unter Rühren 49,5 ml 10 N-Natriumhydroxid-Lösung. Dann erhitzt man unter Rühren 24 Stunden lang am Rückfluß.

Nach Abkühlung extrahiert man dreimal mit Ether, wäscht sechsmal mit N-Natriumhydroxid-Lösung und dann dreimal mit Wasser.

Die etherischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft; anschließend filtriert man den unlöslichen Anteil. Das Filtrat wird bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand unter Vakuum (0,05 mm Hg) ausgezogen. Nach Verreiben in Hexan erhält man Kristalle, die man filtriert, mit Hexan wäscht und unter Vakuum im Exsikkator trocknet. Man erhält 75 g eines pastösen, creme-farbenen Produkts, Ausbeute: 55 %.

b) 1-(4-Nitro-phenoxy)-4-acetyloxy-butan

75 g des vorstehenden Produkts werden in 80 ml Eisessig gelöst. Dann gibt man 45 g wasserfreies Natriumacetat hinzu und erhitzt unter Rühren 15 Stunden lang am Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird in 1 Liter Eiswasser und 500 ml Ether gegossen und durch Zugabe von festem Natriumcarbonat auf pH 7,5 neutralisiert. Nach drei Extraktionen mit Ether und dreimaligem Waschen mit Wasser werden die etherischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft; der Rückstand wird unter Vakuum ausgezogen. Man erhält 70 g eines orange-farbenen Öls; Ausbeute: 100 %.

c) 1-(4-Nitro-phenoxy)-4-butanol

70 g des zuvor erhaltenen Produkts werden in 300 ml Methanol in Lösung gebracht, dann gibt man 30 ml 10 N-Natriumhydroxid-Lösung hinzu und erhitzt anschließend unter Rühren 4 Stunden lang am Rückfluß. Nach Verdampfen des Methanols wird der Rückstand in einer Wasser-Ether-Mischung aufgenommen. Man extrahiert dreimal mit Ether und wäscht dreimal mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung.

Die etherischen Phasen werden dann über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Die gebildeten Kristalle werden in Hexan verrieben, filtriert, mit Hexan gewaschen und unter Vakuum im Exsikkator getrocknet.

Man erhält 48,8 g leicht gelbe Kristalle; Fp = 53<sup>o</sup>-55<sup>o</sup> C.

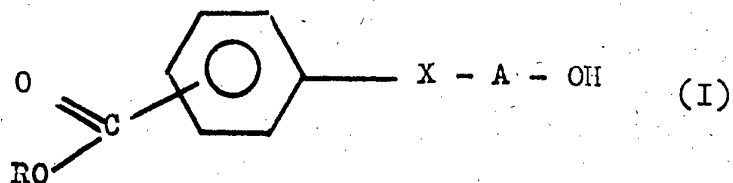
d) CM 40841

Man verfährt wie in Beispiel 1 und stellt anschließend die folgenden Verbindungen her:

- 4-(4-Hydroxy-butyloxy)-anilin  
Fp = 56° - 58° C.
- 4-(4-Hydroxy-butyloxy)-benzotrifluorid  
Fp = 54° - 58° C
- CM 40841  
Fp = 143°-145° C nach Rekristallisation in Ether.

Unter Anwendung analoger Herstellungsverfahren stellt man die in der nachfolgenden Tabelle I beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen her. Sie werden durch ihr NMR-Spektrum oder ihren Schmelzpunkt charakterisiert, gemessen nach Rekristallisation in einer Ethanol-Hexan-Mischung.

Tabelle I



Nr. des Produkts	Stellung	X	A - OH	R	hergestellt nach Beispiel	Schmelzpunkt
SR 41945	P	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OH	H	1	104-106°C
CM 41093	P	-	(CH <sub>2</sub> CH(OH)-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	H	3	128-130°C
CM 40937	P	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OH	H	5	105-115°C
SR 41709	P	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	NMR
CM 41094	P	-	(CH <sub>2</sub> CH(OH)-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	NMR
CM 40939	P	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5	NMR

## NMR-Spektren der erfindungsgemäßen Produkte:

- SR 41 709

9 H zwischen 1,1 und 1,9 ppm (massiv,  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$  und  $\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )

2 H bei 2,6 ppm (T, J = 7 Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ )

2 H bei 3,6 ppm (T, J = 6 Hz,  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )

2 H bei 4,3 ppm (Q, J = 7 Hz,  $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )

2 H bei 7,2 ppm (D, J = 9 Hz, H ortho  $\text{CH}_2$ )

2 H bei 8 ppm (D, J = 9 Hz, H ortho  $\text{CO}_2$ ).

- SR 41094

11 H zwischen 0,7 und 1,7 ppm (massiv,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})$  und  $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )

2 H zwischen 2,6 und 2,9 ppm (M,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ )

1 H zwischen 3,6 und 4 ppm (M,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2$ )

2 H bei 4,3 ppm (Q, J = 7 Hz,  $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )

2 H bei 7,3 ppm (D, J = 9 Hz, H ortho  $\text{CH}_2$ )

2 H bei 8 ppm (D, J = 9 Hz, H ortho  $\text{CO}_2$ ).

- CM 40939

3 H bei 1,3 ppm (T, J = 7 Hz,  $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )

6 H zwischen 1,4 und 1,9 ppm (massiv,  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ )

2 H bei 3,6 ppm (T, J = 6 Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ )

2 H bei 4 ppm (T, J = 6 Hz,  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )

2 H bei 4,3 ppm (Q, J = 7 Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

2 H bei 6,9 ppm (D, J = 9 Hz, H meta  $\text{CO}_2$ )

2 H bei 8 ppm (D, J = 9 Hz, H ortho  $\text{CO}_2$ ).

Die bakterizide Aktivität der erfindungsgemäßen Produkte wurde an verschiedenen Stämmen durch die unten beschriebene Methode untersucht:

Eine bakterielle Impfprobe wird mit verschiedenen Verdünnungen des zu testenden Produkts in Kontakt gebracht, und zwar innerhalb einer begrenzten Zeit. Gegen Ende des Kontakts wird ein aliquoter Anteil der Suspensionsmischung Bakterium/Produkt an die Oberfläche eines gelasierten Kulturmediums gebracht, das ein Neutralisationsmittel für die antibakterielle Aktivität des Produkts enthält.

Die verbleibende bakterielle Konzentration ist die Minimalkonzentration des Produkts, bei der die Bakterien nicht mehr wirksam sind. Diese Konzentration ist in  $\mu\text{g/ml}$  ausgedrückt. Die für die Untersuchung ausgewählten Bakterienstämme sind:

- 1 - *Escherichia coli* CNCM 54125;
- 2 - *Klebsiella pneumoniae* capsulée R030;
- 3 - *Pseudomonas aeruginosa* CNCM A 22;
- 4 - *Streptococcus faecalis* CNCM 5855;
- 5 - *Staphylococcus aureus* CNCM 53154.

Der Nährboden für den zweiten Stamm ist Worgel-Ferguson-Milieu, für die anderen Tryptic Soja Agar-Difco (TSA).

Nach 24 Stunden Kultur bei  $37^{\circ}\text{C}$  gewinnt man die mikrobiellen Triebe mit Hilfe von Glaskugeln in 10 ml Verdünnung, die 1 g Trypton und 8,5 g Natriumchlorid in 1000 ml destilliertem Wasser enthält. Man rührt die gebildete Suspension und mißt mit dem Spektrophotometer den Prozentsatz der Lichtübertragung bei 620 nm:

- Stamm 1 : 70 %
- Stamm 2 : 80 %
- Stamm 3 : 70 %
- Stamm 4 : 60 %
- Stamm 5 : 60 %

Die bakterielle Impfprobe entspricht einer Suspension von  $\frac{1}{20}$  der bakteriellen Suspension.

Auf Tüpfelplatten werden verschiedene Verdünnungen des zu untersuchenden Produkts aufgetragen. Diese Verdünnungen des zu unter-

suchenden Produkts werden mittels einer Mehrlagen-Impfvorrichtung vom Typ Steers in Kontakt mit den verschiedenen bakteriellen Suspensionen gebracht. Nach 20 Minuten Kontakt werden aliquote Anteile mittels der Impfvorrichtung auf die Oberfläche eines gelosierten Mediums (TSA) übertragen, das sich in Petri-Schalen befindet und ein Neutralisationsmittel für die antibakterielle Aktivität enthält, nämlich 20 g Lubrol W, 2,5 g Tween 80 und 2,5 g Natriumthiosulfat in 1000 ml TSA (Difco). Für jedes untersuchte Produkt wird eine Kontrolle der Wirksamkeit des Neutralisationsmittels vorgenommen, indem man an der Oberfläche des Kulturmediums einen aliquoten Anteil der Verdünnung des zu untersuchenden Produkts anordnet. Nach der Trocknung wird die entsprechende Impfpombe an der gleichen Stelle angebracht. Eine Kontrollimpfpombe wird am gelosierten Medium mit und ohne Neutralisationsmittel realisiert. Die Auswertung erfolgt nach 48 Stunden Inkubation bei 37° C. Die Ergebnisse sind in der untenstehenden Tabelle II zusammengefaßt.

Tabelle II

Minimale bakterizide Konzentration (CMB) in µg/ml

Nr. des Produkts	Bakterien-Stämme				
	1	2	3	4	5
SR 41945	500	750	250	500	500
CM 40937	600	200	400	800	600
CM 40939	500	800	1000	1000	1000
SR 41709	250	100	600	400	100

Die Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Produkte ein breites Aktivitäts-Spektrum bei den untersuchten Bakterienstämmen besitzen.

Die antifungische Aktivität der erfindungsgemäßen Produkte wurde auch nach der Methode der Serien-Verdünnungen im gelosierten Medium bestimmt.

Es wurden Mutter-Lösungen der verschiedenen Produkte mit Hilfe von 20 %igem Tetraglycol hergestellt. Ausgehend von diesen Mutterlösungen realisiert man eine Skala von Verdünnungen gemäß einer geometrischen Stufenfolge im Verhältnis von  $\frac{1}{2}$ . Von jeder dieser Verdünnungen werden 2 ml in Petrischalen verteilt und dazu gibt man jeweils 1,8 ml des gelosierten Mediums "Sabouraud Dextrose Agar" (Difco).

Die Impfpombe für die Hefen besteht aus einer 1 : 20 Verdünnung einer Kultur von 48 Stunden bei 27° C im flüssigen Sabouraud-Medium. Für die Dermatophyten und die Contaminanten wird die Impfpombe durch Ernten mit Hilfe von 5 ml des flüssigen Sabouraud-Mediums von einer Kultur im gelosierten Sabouraud-Medium hergestellt.

Die Impfpombe wird mittels der genannten Mehrlagen-Impfvorrichtung an die Oberfläche der Petrischalen gebracht. Die Auswertung erfolgt für die Hefen nach 48 Stunden Inkubation bei 27° C, für die Dermatophyten nach 7 Tagen Inkubation bei 27° C, und für die Contaminanten nach 4 Tagen Inkubation bei 27° C. Die minimale Inhibitor-Konzentration oder CMI, ausgedrückt in  $\mu\text{g/ml}$ , stellt die kleinste Konzentration dar, bei der keine Vermehrung auftritt.

Die Tabelle III zeigt die mit den verschiedenen erfindungsgemäßen Produkten erhaltenen Ergebnisse.

Die Experimente wurden mit 22 Hefe-Stämmen, 18 Dermatophyten-Stämmen und 8 Contaminanten-Stämmen durchgeführt. Die Ergebnisse (CMI in  $\mu\text{g/ml}$ ) stellen die für jede Kategorie erhaltenen Extremwerte dar.

Tabelle IIIAntifungische Aktivität

Nr. des Produkts	Hefen	Dermatophyten	Contaminanten
SR 41709	150-750	19-75	750
SR 41945	750	9-75	750
CM 40939	200-500	25	200-500
CM 40937	100-500	50-100	100-500

Diese Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Produkte eine gute Aktivität gegenüber den untersuchten Pilzen besitzen.

Die Toleranz der erfindungsgemäßen Produkte wurde am Meer-schweinchen untersucht. Die Tiere werden beiderseits der Rücken-Mittellinie kurzgeschoren und diese Rasur wird alle 2 Tage wiederholt. Gruppen von 6 Tieren erhalten 0,2 ml einer wäßrigen oder alkoholischen Lösung des erfindungsgemäßen Produkts auf die rasierte Zone. Wenn die Produkte in alkoholischer Lösung vorliegen, erhält eine Gruppe Kontrolltiere den Alkohol auf eine Seite.

Für die Untersuchung der vorbereitenden cutanen Toleranz wird die Behandlung einmal pro Tag, sechs Tage lang von sieben, während drei Wochen durchgeführt. Die Beobachtungen des Hautbereiches richten sich auf das Vorhandensein eines Erythems, einer cutanen Eruption oder Hyperkeratose, von denen die Intensität nach einer vorbestimmten Skala eingestuft wird.

Der Versuch der cutanen Sensibilisierung wurde an den gleichen Tieren nach zwei Wochen Erholungszeit durchgeführt. Die Be-

handlung dauert eine Woche lang, sie ist mit der vorstehenden identisch. Die Auswertung erfolgt nach den gleichen Kriterien und nach der gleichen Skala, wie sie für die lokale Toleranz angewendet wurden.

Es wurde außerdem untersucht, ob die erfindungsgemäßen Produkte eine phototoxische oder photoallergische Wirkung beim Meerschweinchen besitzen. Die angewendete Technik ist diejenige von UNKOVIC J., MAZUE, G. und GIRARD, J., in *Sciences et Techniques de l'Animal de Laboratoire*, Vol. 8 (3), 149-160, (1983). Das ist eine Adaption der durch HARBER, L.C. et al., *Arch. Dermatol.*, 1967, Vol. 96, S. 646-656 und VINSON, L.J. et al., *J. Soc. Cosm. Chem.*, 1966, Vol. 17, S. 123-130 beschriebenen Technik.

Keines der untersuchten Produkte zeigte eine schlechte Toleranz und weder eine Sensibilisierungswirkung noch einen phototoxischen oder photoallergischen Effekt beim Meerschweinchen. Eine Prüfung der akuten Toxizität auf oralem Weg wurde bei der Maus durchgeführt. Diese Untersuchung erfolgte bei männlichen Mäusen vom Stamm CDI aus der Zucht Charles River. Jede Gruppe bestand aus fünf Tieren mit einem Körpergewicht zwischen 24 und 30 g, die im gleichen Käfig gehalten wurden. Die Tiere wurden innerhalb von 6 Stunden vor der Behandlung nüchtern gehalten. Für jeden Versuch wurde das Produkt in eine Suspension in einer 10 %igen Gummi-arabicum-Lösung gebracht und auf künstlichem Weg mit Hilfe einer Speiseröhren-Sonde verabreicht.

4 Stunden nach der künstlichen Verabreichung erfolgte von neuem die Ernährung und die Tiere wurden während einer Periode von 14 Tagen nach der Verabreichung zur Beobachtung gehalten. Während dieser Zeit ermittelt man die Mortalität in jeder Untersuchungsgruppe und wenn es möglich ist, bestimmt man

die letale Dosis 50 (DL 50) unter Anwendung der Methode von Litchfield und Wilcoxon..

Es wurden die folgenden Ergebnisse erhalten, ausgedrückt in mg untersuchter Substanz pro kg Körpergewicht.

CM 40937	DL 0	>	3000
SR 41709	DL 0	>	3000
CM 40939	DL 0	>	3000

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein interessantes Wirkungsniveau, das in vorteilhafter Weise mit demjenigen vergleichbar ist, das die hauptsächlich in der Praxis verwendeten antiseptischen Produkte besitzen.

Außerdem weisen die erfindungsgemäßen Produkte eine homogene Aktivität gegenüber den verschiedenen untersuchten Bakterienstämmen auf. Sie sind darüber hinaus mit einer geringen Toxizität versehen, haben eine gute Toleranz gezeigt und besitzen keine sensibilisierende Wirkung sowie keinen phototoxischen oder photoallergischen Effekt.

Demzufolge können die erfindungsgemäßen Produkte vielseitig als Antiseptika, Konservierungsmittel oder Desinfektionsmittel angewendet werden. Insbesondere können sie als Antiseptika in therapeutischen Präparationen verwendet werden, beispielsweise zur Behandlung von Hautausschlag, Akne, infizierten Dermatosen, infizierten offenen Wunden, geschlossenen Infektionen, wie Furunkeln, Nagelgeschwüren, Krätzeausschlag usw. Man kann ebenfalls eine präventive Anwendung vorsehen, beispielsweise für die Präparation von chirurgischen Flächen, für die Präparation der Hände des Chirurgen oder des Pflegepersonals.

Bei der veterinären Anwendung können die erfindungsgemäßen Produkte entweder als Antiseptika (beispielsweise zur Vorbereitung der Euter) oder als Desinfektionsmittel (Desinfektion

von Ställen, von Material ...), ebenso wie auf dem Gebiet der Verarbeitung von Pflanzenprodukten eingesetzt werden.

Schließlich rechtfertigen die gute Toleranz und die geringe Toxizität der Produkte ihre Verwendung als Konservierungsmittel, nicht nur auf dem Gebiet der Pharmazie und der Kosmetik, sondern auch auf dem Gebiet der Be- und Verarbeitung von Pflanzenprodukten.

Es können verschiedene galenische Formulierungen der erfindungsgemäßen Produkte in Abhängigkeit von der gewählten Anwendungsart hergestellt werden.

#### Beispiel 6

Alkoholische antiseptische Lösung

SR 41945		0,5 g
Alkyldimethylcarboxymethylamin (30 %ige Lösung)		0,5 g
Kondensationsprodukt von Ethylenoxid und Propylenglycol L 62		1 g
Milchsäure oder Natriumhydroxid		
zu	pH 6,5	
Ethylalkohol (70 %)	ad	100 g

#### Beispiel 7

Ein erfindungsgemäßes Produkt kann als Konservierungsmittel in einem Shampoo verwendet werden:

Kaliumpalmitat und Aminosäuren	20 g
Natriumalkylsulfate	2 g
Diethanolamid von Copra	5 g
Linolyl-acetat	0,2 g
CM <del>41079</del> 40937	0,15 g

Natriumhydroxid zu	pH 7	
gereinigtes Wasser	ad	100 g

Beispiel 8

Ein erfindungsgemäßes Produkt kann als Konservierungsmittel in einer Creme-Emulsion verwendet werden:

Dickes Vaseline-Öl		6 g
Mischung von Ketostearylalkohol und oxymethyliertem Ketostearylalkohol		9 g
wasserfreies Mononatriumphosphat		0,3 g
Dinatrium-tetracemat		0,01 g
Vaseline		15 g
CM <del>41075</del> 40937		0,1 g
Phosphorsäure zu	pH 4,5	
gereinigtes Wasser	ad	100 g

Beispiel 9

Ein erfindungsgemäßes Produkt kann als Konservierungsmittel in einer Creme für kosmetischen Gebrauch verwendet werden:

Collagen		0,5 g
Carboxypolymethylen 934		0,4 g
hydriertes Lanolin		4 g
Perhydrosqualen		20 g
Monopalmitat von polyoxymethyliertem Sorbitol		2 g
SR <del>42913</del> 41709		0,15 g
Milchsäure oder Natriumhydroxid zu	pH 6,5	
gereinigtes Wasser	ad	100 g

Beispiel 10

Antiseptische, flüssige, reinigende und schäumende Präparation:

CM 40939		0,3 g
Alkyldimethylcarboxymethylamin (30 %ige Lösung)		15 g
Dinatrium-tetracemat		0,1 g
Propylenglycol		20 g
Natriumhydroxid	zu pH 5,8	
gereinigtes Wasser	ad	100 g

Beispiel 11

Antiseptische, flüssige, reinigende und schäumende Präparation:

SR 41945		0,2 g
Paraffin-Natriumsulfonat		15 g
Natriumhydroxid oder Milchsäure	zu pH 5,2	
gereinigtes Wasser	ad	100, g

Beispiel 12

Desinfektionsmittel für inerte Oberflächen:

SR 41709		0,5 g
Dodecyldimethylcarboxydimethylamin		20 g
Dinatrium-tetracemat		2 g
Milchsäure	zu pH 3,5	
gereinigtes Wasser	ad	100 g

Beispiel 13

Konservierungsmittel für Fruchtsaft oder Konfitüre:

SR 41945	mikronisiert	0,05 %
----------	--------------	--------

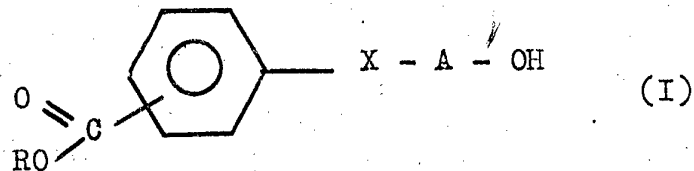
Beispiel 14

Konservierungsmittel für Cremes:

CM 40939	mikronisiert	0,05 %
----------	--------------	--------

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Benzoesäure-Derivaten der Formel I

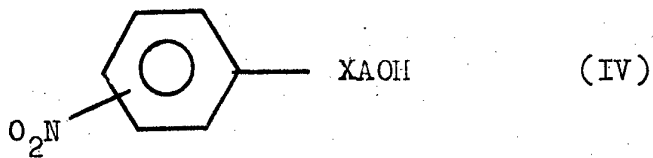


in der

- A eine gerade oder verzweigte Alkyl-Kette mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt;
- X ein Sauerstoffatom oder eine direkte Bindung bedeutet;
- R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls durch eine Alkohol-Funktion substituierte Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen ist;

und der Salze der genannten Derivate, gekennzeichnet dadurch, daß es darin besteht

- 1) eine Verbindung der Formel IV



in der X und A wie oben definiert sind, der katalytischen Hydrierung zu unterwerfen, um die entsprechenden Anilin-Derivate zu bilden;

- 2) zu diesen Anilin-Derivaten Natriumnitrit im sauren Medium zu geben, um die entsprechenden Diazonium-Verbindungen zu bilden;
- 3) diese Diazonium-Verbindungen in die Benzonitrile durch Umsetzung mit Kupfercyanid umzuwandeln;

- 4) die erhaltenen Benzonitrile in die Verbindungen der Formel I umzuwandeln; und
  - 5) gegebenenfalls diese erhaltenen Verbindungen in eines ihrer Salze umzuwandeln.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß X eine direkte Bindung ist, R Wasserstoff oder die Ethylgruppe darstellt und A-OH unter  $(\text{CH}_2)_5\text{OH}$  und  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{n}$   $\text{C}_3\text{H}_7$  ausgewählt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß X Sauerstoff ist, R Wasserstoff oder die Ethylgruppe darstellt und A-OH  $(\text{CH}_2)_5\text{OH}$  bedeutet.