

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 550 192

②1 N° d'enregistrement national :

83 12824

⑤1 Int GI^a : C 07 C 123/00; A 01 N 37/52; A 61 K 31/155.

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 3 août 1983.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 6 du 8 février 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société anonyme dite : SANOFI. — FR.

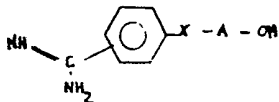
⑦2 Inventeur(s) : Madeleine Mosse, Henri Demarne et Robert Filhol.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Nouveaux dérivés de la benzamidine à activité antimicrobienne, leur procédé de préparation, leur utilisation en tant que médicaments désinfectants ou conservateurs.

⑤7 La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la benzamidine répondant à la formule générale :



dans laquelle :

A représente une chaîne alkyle droite ou ramifiée comprenant de 3 à 10 atomes de carbone;

X représente l'atome d'oxygène ou une liaison directe, avec la limitation que lorsque X représente une liaison directe la benzamidine et le groupement alkanol sont situés en para ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables des produits de formule I;

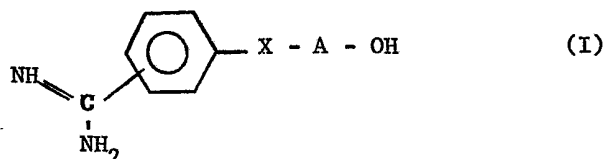
Elle concerne également un procédé de préparation des produits de formule I et les médicaments à usage externe contenant un produit de formule I.

FR 2 550 192 - A1

D

Nouveaux dérivés de la benzimidazine à activité antimicrobienne
leur procédé de préparation, leur utilisation en tant que médi-
caments désinfectants ou conservateurs.

La présente invention concerne des nouveaux dérivés
 5 de la benzamidine répondant à la formule générale suivante :



10 dans laquelle :

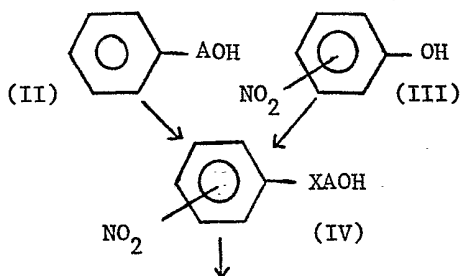
- A représente une chaîne alkyle droite ou ramifiée comprenant de 3 à 10 atomes de carbone ;
- X représente l'atome d'oxygène ou une liaison directe.

Lorsque X représente une liaison directe, la benza-
 15 midine est située en para par rapport au groupement alkanol.

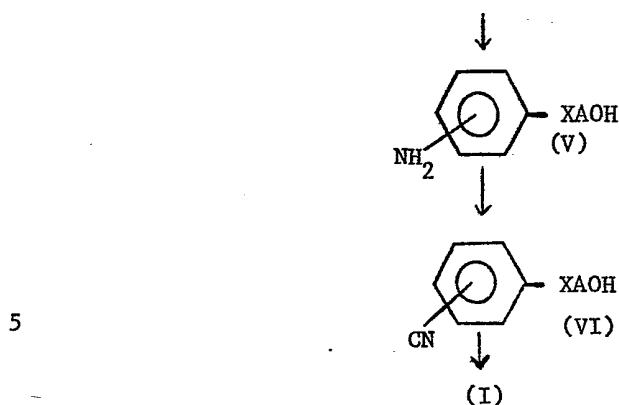
La présente invention comprend également les sels
 pharmaceutiquement acceptables des composés (I).

Ces composés présentent une activité antimicrobienne,
 ils peuvent notamment être utilisés comme médicaments antiseptiques
 20 à usage humain ou vétérinaire ou comme désinfectants sur des surfaces
 externes inertes. Ils peuvent également être utilisés comme conser-
 vateurs pour des produits à utilisation externe.

Les composés selon l'invention sont préparés à partir
 des nitrophénylalkanols ou des nitrophénoxyalkanols (IV). Par
 25 hydrogénation catalytique, on obtient les dérivés de l'aniline
 correspondants (V), puis par addition du nitrite de sodium, en
 milieu acide, les diazonium. L'action du cyanure cuivreux conduit
 ensuite, par la réaction de Sandmeyer, aux dérivés du benzonitrile
 (VI). Enfin les amidines (I) sont synthétisées par une réaction con-
 30 nue en elle-même qui comprend la formation intermédiaire d'un imino-
 ester.

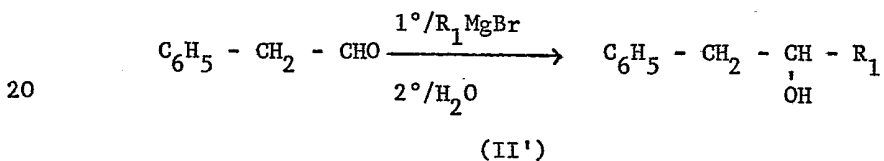


35



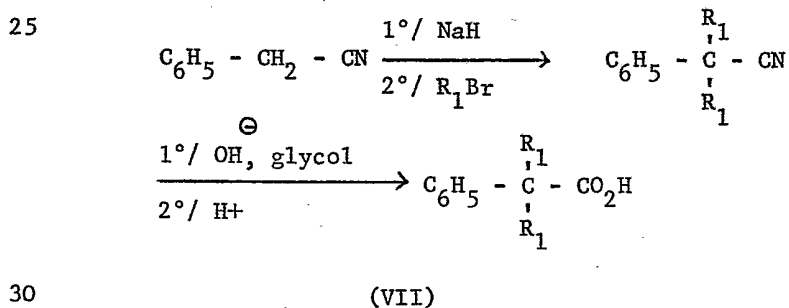
Lorsque X représente une liaison directe, on prépare le nitrophénylalkanol (IV) à partir du phénylalkanol (II). Au préalable, on protège le groupement hydroxyle par acétylation au moyen du chlorure d'acétyle. Après la nitration par l'acide nitrique fumant, l'alcool est libéré par action du méthanol chlorhydrique.

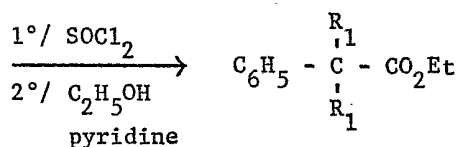
Les phénylalkanols (II) sont accessibles commercialement lorsqu'il s'agit d'alcools linéaires. Sinon, ils peuvent être préparés par diverses méthodes. Par exemple, les phényl alcools secondaires sont préparés à partir du phénylacétaldéhyde par action d'un dérivé magnésien suivi d'une hydrolyse :



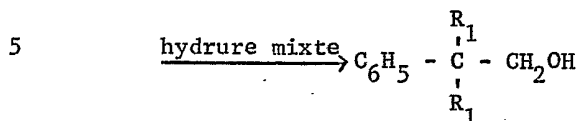
R_1 : alkyle de 1 à 8 carbones

Les phénylalkanols ramifiés primaires sont obtenus à partir du cyanure de benzyle :





(VIII)

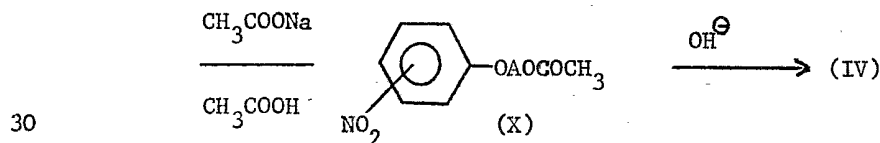
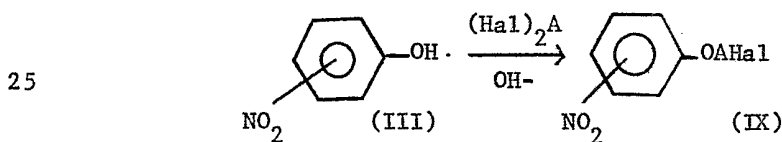


(II'')

Après avoir fait réagir l'hydrure de sodium en milieu anhydre, on peut additionner un halogénure d'alkyle, par exemple le bromure, pour obtenir un phényl acétonitrile dialkylé symétrique. La transformation de ce composé en acide s'effectue par action d'une base en milieu alcoolique, suivie d'une acidification.

L'action du chlorure de thionyle puis de l'alcool éthylique en milieu anhydre en présence d'un catalyseur, par exemple la pyridine ou la diméthylaminopyridine, permet d'obtenir l'ester éthylique (VII). On prépare ensuite l'alcool correspondant (II'') par réduction à l'aide d'un hydrure mixte dans un solvant anhydre.

Lorsque X représente l'oxygène, on prépare le nitrophénoxyalkanol (IV) à partir du nitrophénol (III). L'action sur (III) d'un dihalogénure d'alkyle en milieu basique permet d'obtenir un halogénure de nitrophénoxyalkyle (IX). Ce produit est acétylé en milieu acide puis (IV) est libéré par saponification.



Les exemples suivant illustrent l'invention sans toutefois la limiter. Lorsque le produit obtenu est sous forme d'huile, il est caractérisé par son spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN). Celui-ci est enregistré à 60 MHz dans le deutéro-

5 chloroforme, en prenant comme étalon interne l'hexaméthylidisiloxane.

Pour décrire le spectre, les abréviations suivantes sont utilisées :

- S : singulet
- D : doublet
- 10 T : triplet
- Q : quadruplet
- M : multiplet
- J : constante de couplage.

EXEMPLE 1

15 Chlorhydrate d'(hydroxy-3 propyl)-4 benzamidine : SR 41326 A.

a) -(Nitro-4 phényl)-3 propanol-1.

A 171,5 g de phényl-3 propanol-1, on ajoute en une heure sous agitation, 95 ml de chlorure d'acétyle. On chauffe 2 h à reflux, l'acide chlorhydrique qui se dégage et l'excès de chlorure d'acétylè sont éliminés. Lorsque le milieu réactionnel est revenu à la température ambiante, on le verse goutte à goutte, en agitant, sur 800 ml d'acidè nitrique fumant (d = 1,49) refroidi à - 25°C, l'addition dure 1 h pendant laquelle la température est maintenue entre - 15°C et - 20°C. On verse ensuite sur 1,5 l d'eau additionnée de glace pilée puis on extrait 3 fois à l'éther, lave 3 fois à l'eau, 20 3 fois avec une solution de carbonate de sodium à 10 %, puis 3 fois à l'eau. Les phases étherées sont séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans 800 ml de méthanol puis on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux 1 h à 0°C, on chauffe ensuite pendant 14 h à reflux. Après évaporation du solvant, on reprend dans le mélange eau-éther, décante 25 la phase aqueuse, lave 2 fois à l'eau, 3 fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis 3 fois à l'eau ; la phase étherée est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée 30 à sec sous pression réduite.

35

On obtient 259 g d'une huile orangée que l'on purifie par chromatographie sur 3 kg de gel de silice dans le chloroforme ; on récupère 218 g d'huile orangée ; Rendement 95 %.

b) -(hydroxy-3 propyl)-4, aniline.

5 218 g de (nitro-4 phényl)-3 propanol-1 sont dissous dans 500 ml de méthanol, on ajoute 10 g de palladium à 10 % sur charbon préalablement humectés avec 10 ml d'eau.

L'hydrogénation s'effectue sous une pression de 40 bars et sous agitation, elle dure 1 h 30. On filtre ensuite sur 10 Célite, rince au méthanol, évapore à sec sous pression réduite pour obtenir 168 g d'une huile marron. Celle-ci est purifiée par 3 chromatographies successives sur 6 kg d'alumine au total, en utilisant le dichlorométhane comme éluant. On obtient 49,2 g d'une poudre marron clair ; Fc = 43-45°C ; Rendement : 27 %.

15 c) -(hydroxy-3 propyl)-4 benzonitrile.

49,07 g du produit obtenu précédemment sont versés dans 87 ml d'acide chlorhydrique concentré additionné de 400 g de glace pilée. En maintenant la température entre 0°C et 5°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 23,15 g de nitrite de sodium 20 dans 80 ml d'eau puis, après 10 min d'agitation, on neutralise avec 300 ml de solution à 10 % de carbonate de sodium.

On prépare par ailleurs une solution de cyanure cuivreux : 40,35 g de chlorure cuivreux sont mis en suspension dans 150 ml d'eau, on ajoute une solution de 54 g de cyanure de sodium 25 dans 80 ml d'eau. On observe un dégagement de chaleur, le chlorure cuivreux se dissout, la solution est décolorée. A cette solution refroidie à 0°C et additionnée de 200 ml de benzène, on ajoute goutte à goutte pendant 40 min en agitant violemment la solution de diazonium refroidie à 0°C. Après 40 min d'agitation supplémentaire, 30 on laisse revenir à température ambiante, sous agitation, puis on chauffe à 50°C sans agiter et on ramène à température ambiante.

On extrait 3 fois à l'éther, lave 2 fois à l'eau, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases 35 étherées sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite. On obtient 51 g d'une huile marron foncé. Celle-ci est purifiée par chromatographie sur 1 500 g de gel de silice,

la colonne est préparée dans du toluène et l'éluant est un mélange toluène-éther (9/1 en volume). On obtient 41,6 g de produit pur sous forme d'huile rouge ; Rendement 79 %.

Le produit est caractérisé par son spectre de

5 RMN :

2H entre 1,7 et 2,2 ppm (M, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$)

1H à 2,4 ppm (S, -OH)

2H à 2,8 ppm (T, J = 7 Hz, $\text{CN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2$)

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

10 2H à 7,3 ppm (D, J = 9 Hz, H ortho CH_2)

2H à 7,6 ppm (D, J = 9 Hz, H ortho CN)

d) -chlorhydrate d'(hydroxy-3 propyl)-4 phényl formidate d'éthyle.

30,6 g du produit obtenu précédemment sont dissous dans 300 ml d'alcool absolu, on fait barboter l'acide chlorhydrique gazeux à 0°C pendant 5 h puis on laisse reposer 24 h à température ambiante, les solvants sont évaporés à sec sous pression réduite et le résidu est précipité dans 1 litre d'éther. On laisse sous agitation pendant 1 h à 0°C puis on filtre, lave à l'éther et sèche sous vide au dessiccateur sur anhydride phosphorique. On obtient 40 g d'une poudre rose ; Fk = 104-105°C avec décomposition ; Rendement 86 %.

20 e) - SR 41326 A.

40 g du produit précédemment obtenu sont dissous dans 400 ml d'alcool absolu. On fait barboter de l'ammoniac gazeux à 0°C pendant 5 h, puis on laisse à température ambiante sous agitation et on abandonne 48 h au repos. Les solvants sont ensuite évaporés à sec sous pression réduite et le résidu est repris dans 500 ml d'eau distillée. On agite 1 h avec 450 ml de résine Amberlite IRA 400 sous forme acétate puis on filtre et lave 3 fois par 300 ml d'eau. Les filtrats sont ensuite agités avec 400 ml de résine Bio-Rex 70 sous forme acide puis on filtre et lave 3 fois par 500 ml d'eau.

L'éluion de l'amidine de la résine est effectuée par des fractions de 500 ml d'acide chlorhydrique à 5 % dans l'eau. On évapore ensuite le solvant sous pression réduite, on obtient des cristaux jaunes que l'on reprend dans l'alcool puis on évapore l'alcool (3 fois). Le résidu est repris dans 1 l d'éther et trituré à

froid, on obtient une poudre jaune que l'on filtre, lave à l'éther et sèche sous vide au dessiccateur sur anhydride phosphorique. On obtient 20,1 g du produit attendu sous forme de poudre jaune clair ; $F_c = 195-205^\circ\text{C}$; Rendement 57 %.

5 EXEMPLE 2

Chlorhydrate d'(hydroxy-2 butyl)-4 benzamidine : CM 41092 A.

a) - phényl-1 butanol-2.

A 2,92 g de magnésium en tournures, on ajoute sous azote, goutte à goutte, à une vitesse suffisante pour maintenir un léger reflux, une solution de 7,5 ml de bromure d'éthyle dans 50 ml d'éther anhydre. Toujours sous azote, on agite pendant 2 h à température ambiante, puis on ajoute goutte à goutte 9,4 ml de phényl-acétaldéhyde et on laisse 2 h à température ambiante sous agitation.

On décompose ensuite sur 200 ml de chlorure d'ammonium à 20 % refroidi à 0°C et on extrait 3 fois à l'éther. Après 3 lavages à l'eau, les phases éthérées sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite. On obtient 12,2 g d'une huile légèrement jaune.

b) - (hydroxy-2 butyl)-4 benzonitrile.

20 En opérant comme dans l'exemple 1 a) on prépare ensuite le (nitro-4 phényl)-1 butanol-2 caractérisé par son spectre de RMN :

3H à 0,9 ppm (T. asymétrique, $J = 7 \text{ Hz}$, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$)

3H entre 1,2 et 1,8 ppm (massif, $-\text{CH}(\underline{\text{O}}\underline{\text{H}})-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$)

25 2H entre 2,6 et 2,9 ppm (M, $\text{CN}-\text{C}_6\text{H}_4-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$)

1H entre 3,4 et 3,9 ppm (M, $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}(\underline{\text{O}}\underline{\text{H}})-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$)

2H à 7,3 ppm (D, $J = 9 \text{ Hz}$, $\underline{\text{H}}$ ortho CH_2)

2H à 8,1 ppm (D, $J = 9 \text{ Hz}$, $\underline{\text{H}}$ ortho CN)

30 Puis on prépare, comme dans l'exemple 1 b) et c), 1'(hydroxy-2 butyl)-4 benzonitrile également caractérisé par son spectre de RMN :

3H à 0,8 ppm (T. asymétrique, $J = 6 \text{ Hz}$, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$)

2H à 1,25 (Q, $J = 6 \text{ Hz}$, $-\text{CH}(\underline{\text{O}}\underline{\text{H}})-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$)

2H entre 2,5 et 2,8 ppm (M, $\text{CN}-\text{C}_6\text{H}_4-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$)

35 1H entre 3,2 et 3,8 ppm (M, $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}(\underline{\text{O}}\underline{\text{H}})-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$)

1H à 4,5 ppm (D, $J = 6 \text{ Hz}$, $-\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$)

2H à 7,4 ppm (D, J = 9 Hz, H ortho CH₂)

2H à 7,7 ppm (D, J = 9 Hz, H ortho CN).

c) -chlorhydrate d'(hydroxy-2 butyl)-4 formimidate d'éthyle.

5 Préparé selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 d), ce produit est recristallisé dans un mélange éthanol-éther ; Fc = 118-122°C avec décomposition.

d) -CM 41092 A.

10 Le produit attendu est préparé selon l'exemple 1 e) ; Fc = 159-161°C, solvant de recristallisation : éthanol-éther.

EXEMPLE 3

Chlorhydrate d'(hydroxy-2 di n-propyl-1,1 éthyl)-4 benzamidine : SR 41946 A.

a) - di n-propyl-1,1 phényl acétonitrile.

15 On prépare une suspension de 52,4 g d'hydrure de sodium dans 250 ml de diméthylformamide. Sous azote et en maintenant une agitation mécanique, on ajoute 47 ml de cyanure de benzyle, après 35 min, on refroidit dans un bain de glace puis on ajoute très lentement 145 ml de bromure de n-propyle. On maintient ensuite
20 l'agitation pendant 3 h à température ambiante.

On verse sur 2 l d'eau mélangée à de la glace puis on extrait 2 fois à l'éther, lave 3 fois à l'eau et sèche les phases étherées sur sulfate de magnésium après évaporation de l'éther. Le résidu est distillé sous vide ; Eb = 72-80°C sous 0,01 mm Hg. On
25 obtient 50,4 g d'une huile jaune ; Rendement 63 %.

b) -acide 1,1 di n-propyl phényl acétique.

Dans 65 ml de glycol, on dissout 25,1 g du produit obtenu précédemment et on ajoute 15,5 g de potasse en pastilles. En chauffant sous agitation, on distille tout d'abord 2 ml d'eau,
30 puis on maintient le chauffage à reflux sous agitation pendant 40 h et on verse 1,5 l d'eau additionnée de glace. On extrait 2 fois à l'hexane, filtre la phase aqueuse sur Célite et acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité blanc formé est abandonné 48 h au réfrigérateur, filtré, lavé à l'eau et
35 recristallisé dans un mélange méthanol-eau (50-50 en volume). Les cristaux formés sont filtrés, lavés à l'eau et séchés sous vide.

On obtient 18,75 g de cristaux blancs grisâtres ;
 Fc = 97-100°C ; Rendement : 68 %.

c) -di n-propyl-1,1 phényl acétate d'éthyle.

La réaction suivante s'effectue sous azote. A

5 8,8 g du produit précédent, on ajoute goutte à goutte et sous agita-
 tion 10 ml de chlorure de thionyle. On maintient l'agitation 2 h
 à température ambiante puis on refroidit et extrait l'excès de
 chlorure de thionyle sous pression réduite. On ajoute ensuite à 0°C,
 50 ml d'alcool absolu et 3,5 ml de pyridine anhydre, après 1 h
 10 d'agitation, on chauffe 15 h à reflux, puis on refroidit, évapore
 l'alcool et reprend dans un mélange eau-éther, on extrait 3 fois
 à l'éther, lave 2 fois avec une solution saturée de bicarbonate de
 sodium, 1 fois à l'eau, 2 fois à l'acide chlorhydrique normal, puis
 3 fois à l'eau. Les phases étherées sont ensuite séchées sur sulfate
 15 de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite.

On obtient m : 9,82 g d'huile orangée ;

Rendement 99 %. Le produit est caractérisé par son spectre de RMN :
 13H entre 0,6 et 1,4 ppm (massif, $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$)
 4H entre 0,8 et 2,2 ppm (massif, $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$)
 20 2H à 4,1 ppm (Q, J = 7 Hz, $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)
 5H à 7,3 ppm (S, H aromatique).

d) -di n-propyl-1,1 phényl éthanol.

3,2 g d'hydrure d'aluminium-lithium sont mis en
 suspension dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, sous azote. On
 25 ajoute goutte à goutte, en maintenant un léger reflux, une solution
 de 9,8 g du produit obtenu en c) dans 50 ml de tétrahydrofurane, puis
 on chauffe 4 h à reflux, toujours sous azote. Après refroidissement,
 on décompose avec 10 ml d'eau et 100 ml d'acide sulfurique à 15 %. On
 extrait 3 fois à l'éther, lave 3 fois à l'eau, les phases étherées
 30 sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression
 réduite.

On obtient 8,30 g d'huile jaune que l'on purifie par
 chromatographie sur 250 g de gel de silice en utilisant comme éluant
 un mélange chloroforme-hexane (50-50 en volume). On recueille alors
 35 7,91 g d'huile légèrement jaune ; Rendement 97 %. Le produit est
 caractérisé par son spectre de RMN :

15H entre 0,5 et 1,8 ppm (massif, 14H des chaînes aliphatiques + OH)
2H à 3,7 ppm (S, -CH₂-OH)
5H à 7,25 ppm (S, H aromatiques).

e) -SR 41946 A.

5 On effectue ensuite les étapes de synthèse décrites à l'exemple 1 pour préparer le SR 41946 A ; Fc = 110-115°C, solvant de recristallisation ; mélange éthanol-éther.

EXEMPLE 4

(hydroxy-4 butyloxy)-4 benzamidine : CM 40847 A.

10 a) -(nitro-4 phénoxy)-1, bromo-4 butane.

A une solution de nitro-4 phénol dans 275 ml d'eau, on ajoute 83 ml de dibromo-1,4 butane puis, goutte à goutte, 49,5 ml de soude 10N sous agitation. On chauffe à reflux sous agitation pendant 24 h.

15 Après refroidissement, on extrait 3 fois à l'éther, lave 6 fois à la soude normale, puis 3 fois à l'eau. Les phases étherées sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées, on filtre l'insoluble. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu est tiré sous vide (0,05 mm Hg). Après trituration dans l'hexane, on obtient des
20 cristaux que l'on filtre, lave à l'hexane et sèche sous vide au dessiccateur.

On obtient 75 g d'un produit pâteux de couleur crème ;
Rendement 55 %.

b) -(nitro-4 phénoxy)-1 acétyloxy-4 butane.

25 75 g du produit précédent sont dissous dans 80 ml d'acide acétique glacial, on ajoute 45 g d'acétate de sodium anhydre, puis on chauffe à reflux pendant 15 heures sous agitation. Le mélange réactionnel est versé sur 1 l d'eau glacée additionnée de
30 500 ml d'éther et on neutralise à pH 7,5 par du carbonate de sodium solide. Après 3 extractions à l'éther et 3 lavages à l'eau, les phases étherées sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec, le résidu est tiré sous vide.

On obtient m = 70 g d'une huile orangée ; Rendement 100 %.

35 c) -(nitro-4 phénoxy)-1 butanol-4.

70 g du produit obtenu précédemment sont mis en solution dans 300 ml de méthanol, on ajoute 30 ml de soude 10N puis on

chauffe à reflux pendant 4 heures sous agitation. Après avoir évaporé le méthanol, le résidu est repris dans un mélange eau-éther, on extrait 3 fois à l'éther, lave 3 fois avec une solution saturée de chlorure de sodium.

5 Les phases étherées sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec. Les cristaux formés sont triturés dans l'hexane, filtrés, lavés à l'hexane et séchés sous vide au dessiccateur.

10 On obtient 48,8 g de cristaux légèrement jaunes ;
Fc = 53-55°C.

d) -CM 40847.

En opérant comme dans l'exemple 1, on prépare ensuite les composés suivants :

15 -(hydroxy-4 butyloxy)-4 aniline.

Fc = 56-58°C.

-(hydroxy-4 butyloxy)-4 benzonitrile.

Fc = 54-58°C.

- puis CM 40847 A.

Fc = 210-213°C.

20 En utilisant des procédés de préparation analogues, on prépare les composés, selon l'invention, décrits dans le tableau 1 ci-après. Ils sont caractérisés par leur point de fusion mesuré après recristallisation dans un mélange éthanol-éther.

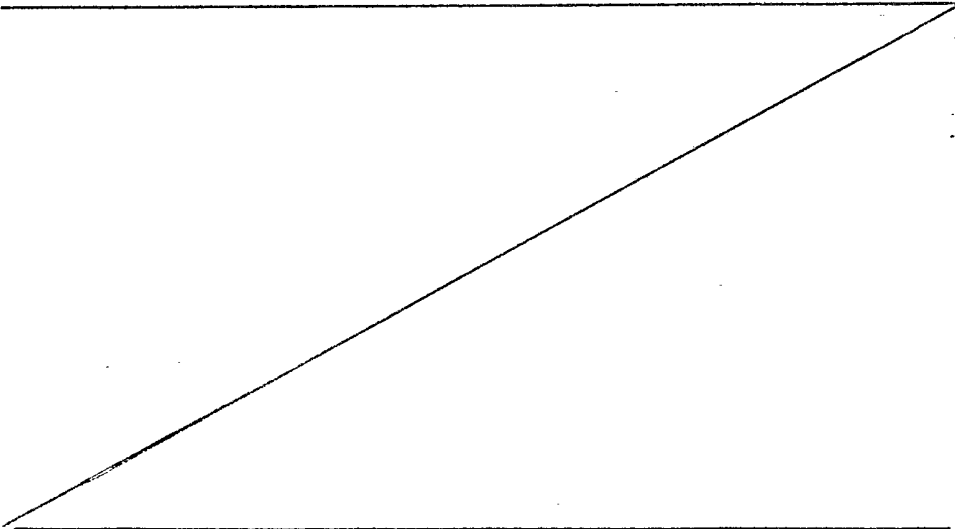
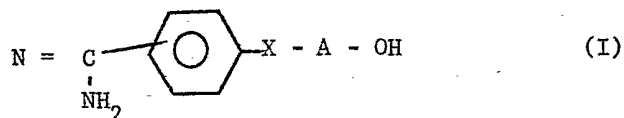


TABLEAU 1



N° produit	Position	X	A - OH	Préparé selon exemple	F.
5 SR 41613 A	p	-	(CH ₂) ₄ OH	1	178-180°C
SR 41947 A	p	-	(CH ₂) ₅ OH	1	210-215°C
SR 41149 A	p	-	CH ₂ -CH(OH)nC ₃ H ₇	2	85-90°C
CM 40721 A	p	O	-(CH ₂) ₃ OH	4	161-163°C
CM 40940 A	p	O	-(CH ₂) ₅ OH	4	180-185°C
10 SR 41579 A	m	O	-(CH ₂) ₄ OH	4	141-143°C
SR 41616 A	O	O	-(CH ₂) ₄ OH	4	152-154°C

L'activité bactéricide des produits selon l'invention a été étudiée sur différentes souches par la méthode décrite ci-dessous :

Un inoculum bactérien est mis en contact avec différentes dilutions du produit à tester, et, ce, pendant un temps limité. A la fin du contact, une aliquote du mélange suspension bactérienne/produit est déposée à la surface d'un milieu de culture gélosé contenant un neutralisant de l'activité antibactérienne du produit.

La concentration bactéricide retenue est la concentration minimale de produit à partir de laquelle les bactéries ne poussent plus. Cette concentration est exprimée en µg/ml.

Les souches bactériennes choisies pour l'étude sont :

- 1 - Escherichia Coli CNCM 54125 ;
- 2 - Klebsiella pneumoniae capsulée R030 ;
- 3 - Pseudomonas aeruginosa CNCM A22 ;
- 4 - Streptococcus faecalis CNCM 5855 ;
- 5 - Staphylococcus aureus CNCM 53154.

La deuxième est entretenue sur milieu Worgel Fergusson, les autres sur Tryptic Soy Agar-Difco (TSA).

Après 24 h de culture à 37°C, on récolte la pousse microbienne à l'aide de billes de verre et de 10 ml de diluant
5 contenant 1 g de tryptone et 8,5 g de chlorure de sodium dans 1 000 ml d'eau distillée. On agite la suspension formée et on mesure au spectrophotomètre le pourcentage de transmission de la lumière à 620 nm :

- 10 - souche 1 : 70 % ;
- souche 2 : 80 % ;
- souche 3 : 70 % ;
- souche 4 : 60 % ;
- souche 5 : 60 %.

15 L'inoculum bactérien correspond à une suspension au 1/20e de cette suspension bactérienne.

Des plaques comportant des cupules reçoivent différentes dilutions du produit à étudier. Ces dilutions du produit à étudier sont mises en contact avec les différentes suspensions bactériennes à l'aide d'un inoculateur à site multiple type Steers.
20 Après 20 min de contact, des aliquotes sont transférées à l'aide de cet inoculateur à la surface d'un milieu gélosé (TSA) placé dans des boîtes de Petri, contenant un neutralisant de l'activité, à savoir 20 g de Lubrol W, 2,5 g de Tween 80 et 2,5 g de thiosulfate de sodium dans 1 000 ml de TSA (Difco). Un témoin de l'efficacité
25 du neutralisant est réalisé pour chaque produit étudié en déposant à la surface du milieu de culture une aliquote de la dilution du produit à étudier. Après séchage, l'inoculum correspondant est déposé au même endroit. Un témoin inoculum est réalisé sur milieu gélosé avec et sans neutralisant. La lecture se fait après 48 h
30 d'incubation à 37°C.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 2 ci-après.

TABLEAU 2

Concentration minimale bactéricide (CMB) en $\mu\text{g/ml}$.

N° du produit	Souches bactériennes				
	1	2	3	4	5
SR 41613 A	10 000	10 000	15 000	10 000	5 000
SR 41946 A	4 000	5 000	4 000	2 000	2 000
SR 41149 A	5 000	6 000	6 000	20 000	20 000
CM 40721 A	8 000	8 000	8 000	8 000	8 000
CM 40847 A	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
SR 41616 A	7 500	5 000	5 000	15 000	15 000
CM 40940 A	16 000	15 000	15 000	20 000	15 000
SR 41579 A	8 000	8 000	8 000	10 000	15 000

Les résultats montrent que les produits selon l'invention présentent un niveau d'activité comparable sur l'ensemble des souches bactériennes testées.

La tolérance des produits selon l'invention a été étudiée chez le cobaye. Les animaux sont tondus de part et d'autre de la ligne médiane du dos, la tonte est entretenue tous les 2 jours. Des lots de 6 reçoivent sur la zone tondu 0,2 ml d'une solution aqueuse ou alcoolique du produit selon l'invention. Lorsque les produits sont en solution alcoolique, un lot témoin d'animaux reçoit l'alcool sur un côté.

Pour l'étude de la tolérance cutanée préliminaire, le traitement est appliqué 1 fois par jour, 6 jours sur 7, durant 3 semaines. Les observations sur le plan cutané portent sur la présence d'érythème, d'éruption cutanée ou d'hyperkératose dont l'intensité est graduée selon un barème déterminé.

L'essai de sensibilisation cutanée est réalisé sur les mêmes animaux après 2 semaines de repos. Le traitement dure 1 semaine, il est identique au précédent. L'évaluation se fait sur

les mêmes critères et d'après le même barème que celui utilisé pour la tolérance locale.

On a également recherché si les produits selon l'invention présentent un effet phototoxique ou photoallergique chez le cobaye. La technique mise en oeuvre est celle de UNKOVIC J. et GIRARD J., à paraître dans Sciences et Techniques de l'Animal de Laboratoire. C'est une adaptation des techniques décrites par HARBER L.C. et al, Arch. Dermatol., 1967, vol. 96, p. 646-656 et VINSON L.J. et al, J. Soc. Cosm. Chem., 1966, vol. 17, p. 123-130.

Aucun des produits étudiés n'a montré de mauvaise tolérance, d'effet sensibilisant ni d'effet phototoxique ou photoallergique chez le cobaye.

Les produits selon l'invention qui présentent une bonne activité antimicrobienne et qui sont bien tolérés pourront recevoir de multiples applications comme antiseptiques, conservateurs ou désinfectants.

En particulier, ils pourront être utilisés comme antiseptiques dans des préparations à visée thérapeutique, par exemple, dans le traitement de l'impétigo, l'acné, les dermatoses infectées, les plaies ouvertes infectées, les infections fermées telles que furoncles, panaris, gales impétiginisées etc. On peut également envisager une utilisation à visée préventive, par exemple, pour la préparation du champ chirurgical, la préparation des mains du chirurgien ou du personnel soignant.

Différentes formulations galéniques des produits selon l'invention peuvent être préparées en fonction de l'application choisie.

EXEMPLE 5

Préparation antiseptique liquide détergente moussante :

30	SR 41613 A		3	g
	Alkyldiméthylcarboxyméthylamine		15	g
	(solution à 30 %)			
	Tétracémate disodique		0,1	g
	Propylèneglycol		20	g
35	Hydroxyde de sodium	qsp pH 5,8		
	Eau purifiée	qsp	100	g

EXEMPLE 6Préparation antiseptique liquide détergente moussante :

	SR 41946 A		2 g
	Paraffine sulfonate de sodium		15 g
5	Acide lactique	qsp pH 5,2	
	Eau purifiée	qsp	100 g

EXEMPLE 7Désinfectant pour surface inerte :

	SR 41579 A		5 g
10	Dodécyl diméthylcarboxydiméthylamine		20 g
	Tétracémate disodique		2 g
	Acide lactique	qsp pH 3,5	
	Eau purifiée	qsp	100 g

EXEMPLE 8Soluté antiseptique alcoolique :

	SR 41946 A		2 g
	Alkyldiméthylcarboxyméthylamine (solution à 30 %)		0,5 g
20	Condensat d'oxyde d'éthylène et de propylèneglycol L 62		1 g
	Hydroxyde de sodium	qsp pH 6,5	
	Alcool éthylique à 70°	qsp	100 g

EXEMPLE 9

25 Un produit selon l'invention peut être utilisé
comme conservateur dans un shampoing :

	Palmitate de potassium et d'acides aminés		20 g
	Alkylsulfates de sodium		2 g
	Diéthanolamide de coprah		5 g
30	Acétate de linolye		0,200 g
	SR 41946 A		0,500 g
	Hydroxyde de sodium	qsp pH 7	
	Eau purifiée	qsp	100 g

EXEMPLE 10

35 Un produit selon l'invention peut être utilisé comme
conservateur dans une crème émulsion.

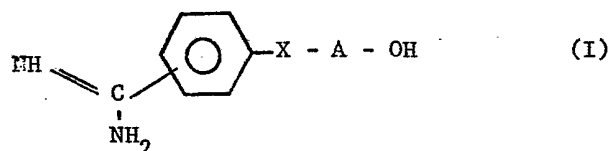
	Huile de vaseline épaisse	6	g
	Mélange d'alcool céstéarylique et d'alcool céstéarylique oxyméthyléné	9	g
5	Phosphate monosodique anhydre	0,300	g
	Tétracémate disodique	0,010	g
	Vaseline	15	g
	SR 41946 A	0,500	g
	Acide phosphonique	qsp	pH 4,5
10	Eau purifiée	qsp	100 g

EXEMPLE 11

	Crème pour utilisation cosmétologique :		
	Collagène	0,500	g
	Carboxypolyméthylène 934	0,400	g
15	Lanoline hydrogénée	4	g
	Perhydrosqualène	20	g
	Monopalmitate de sorbitol polyoxyméthyléné	2	g
	SR 41946 A	0,500	g
20	Hydroxyde de sodium	qsp	pH 6,5
	Eau purifiée	qsp	100 g.

REVENDICATIONS

1. Dérivés de la benzamidine répondant à la formule générale

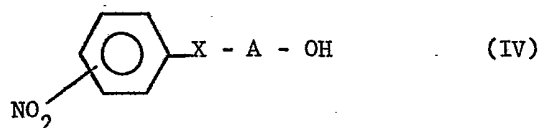


dans laquelle :

- A représente une chaîne alkyle droite ou ramifiée comprenant de 3 à 10 atomes de carbone ;
- X représente l'atome d'oxygène ou une liaison directe, avec la limitation que lorsque X représente une liaison directe, la benzamidine et le groupement alkanol sont situés en para, ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables des produits de formule (I).

2. Procédé pour la préparation des produits de formule (I), caractérisé en ce qu'on réalise les réactions successives suivantes :

- utilisation comme produit de départ d'un nitro-phénoxyalkanol de formule,



- hydrogénation catalytique du produit de formule (IV) pour obtenir le dérivé de l'aniline correspondant,
 - réaction, sur ledit dérivé de l'aniline, du nitrite de sodium en milieu acide pour obtenir les diazoniums correspondants,
 - puis, par action du cyanure cuivreux, transformation dudit diazonium en benzonitrile,
 - et enfin transformation, par des procédés connus, du benzonitrile obtenu en produit de formule (I).
- 25

3. Médicaments à usage externe présentant une activité antimicrobienne et désinfectante caractérisé en ce qu'ils contiennent un produit de formule (1).

4. Produits cosmétiques caractérisés en ce qu'ils contiennent, comme conservateur, un produit de formule (1).