

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158662 B

(21) Patentansøgning nr.: 3623/84

(22) Indleveringsdag: 24 jul 1984

(41) Alm. tilgængelig: 04 feb 1985

(44) Fremlagt: 02 jul 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 03 aug 1983 FR 8312824

(51) Int.Cl.⁵

C 07 C 257/18

A 01 N 37/52

(71) Ansøger: *SANOFI S.A.; 40 Avenue George V; 75008 Paris, FR

(72) Opfinder: Madeleine *Mosse; FR, Henri *Demarne; FR, Robert *Filhol; FR

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

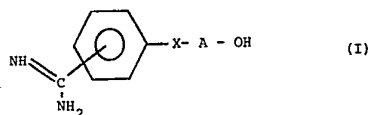
(54) **Benzamidinderivater, der har antimikrobiel virkning, farmaceutisk middel, kosmetisk produkt, desinfektionsmiddel og anvendelse som konserveringsmidler**

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

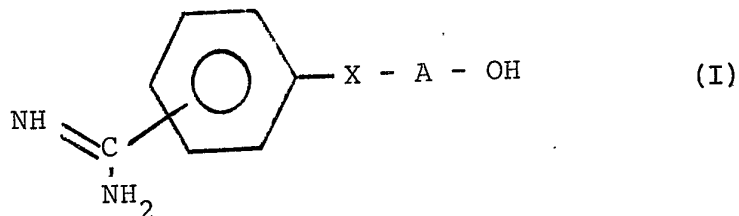
3623-84

Opfindelsen angår benzamidinderivater med den almene formel



hvor A er en ligekædet eller forgrenet alkylkæde indeholdende 3 - 9 carbonatomer, og X er et oxygenatom eller en direkte binding, idet, når X er en direkte binding, benzamidinen og alkanolgruppen er i para-stilling i forhold til hinanden, samt de farmaceutisk anvendelige salte af produkterne af formelen I. Opfindelsen angår ligeledes en fremgangsmåde til fremstilling af produkterne af formelen I og lægemidler til udvortes anvendelse indeholdende et produkt af formelen I.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte benzamidinderivater med den almene formel



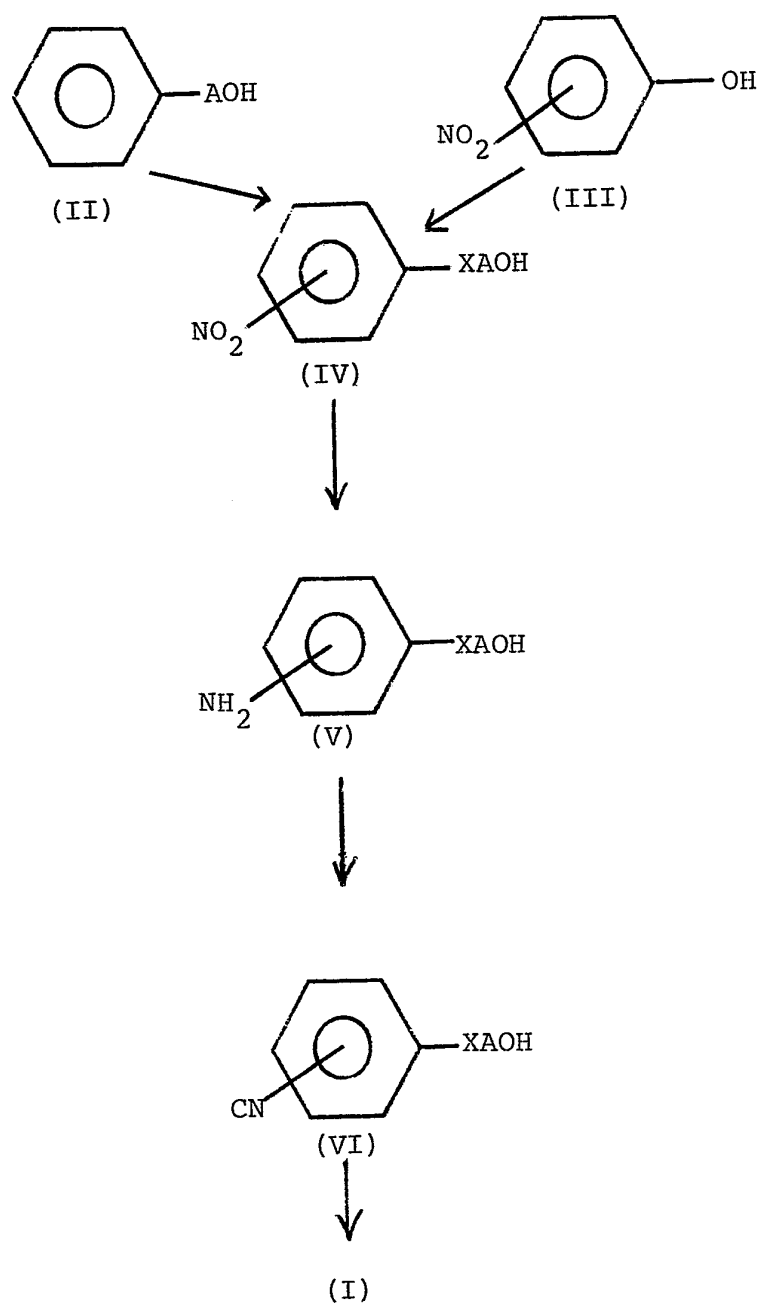
10 hvor A er en lineær eller forgrenet alkylkæde indeholdende fra 3 til 9 carbonatomer, og X er et oxygenatom eller en direkte binding, forudsat at hvis X er en direkte binding, er benzamiden i parastilling i forhold til alkanolgruppen, samt de farmaceutisk anvendelige salte af derivaterne.

15 Opfindelsen angår endvidere et farmaceutisk middel til udvortes anvendelse med antimikrobiel og desinficerende virkning, som er ejendommelig ved, at det indeholder en effektiv mængde af en forbindelse I samt anvendelse af forbindelser I som konserveringsmidler i farmacien, kosmetologien og næringsmiddelindustrien, et kosmetisk produkt, som er ejendommeligt ved, 20 at det indeholder som konserveringsmiddel en forbindelse I og et desinfektionsmiddel til indifferente overflader, som er ejendommelig ved, at det indeholder en effektiv mængde af en forbindelse I.

25 Disse forbindelser har en antimikrobiel virkning, og de kan anvendes især som antiseptiske lægemidler til humane eller veterinære formål eller som desinfektionsmidler på indifferente overflader. De kan også anvendes som konserveringsmidler for produkter til udvortes anvendelse.

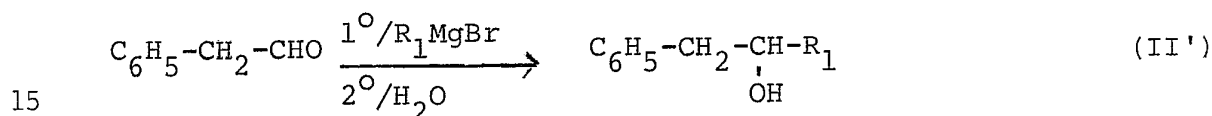
30 Forbindelserne ifølge opfindelsen fremstilles af nitrophenylalkanoler eller nitrophenoxyalkanoler (IV). Ved katalytisk hydrogenering får man de tilsvarende anilinderivater (V), og til-sætning af natriumnitrit i et surt medium giver så diazonium- 35 forbindelserne. Indvirkning af cuprocyanid fører derefter til benzonitrilderivaterne (VI) ved Sandmeyers reaktion. Endelig syntetiseres amidinerne (I) ved en i og for sig kendt reaktion, som omfatter den mellemliggende dannelse af en imino-

ester.



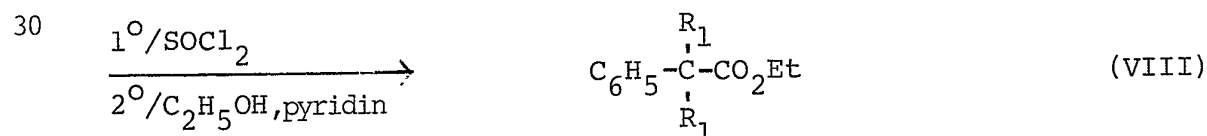
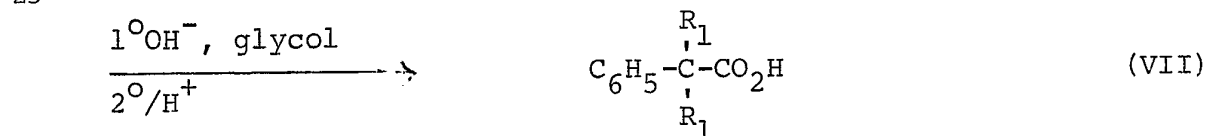
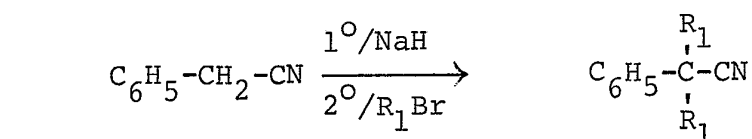
Når X er en direkte binding, fremstiller man nitrophenyl-alkanolen (IV) ud fra phenylalkanolen (II). Hydroxylgruppen beskyttes på forhånd ved acetylering under anvendelse af acetylchlorid. Efter nitrering med rygende salpetersyre frigøres alkoholen ved reaktion med en opløsning af hydrogenchlorid i methanol.

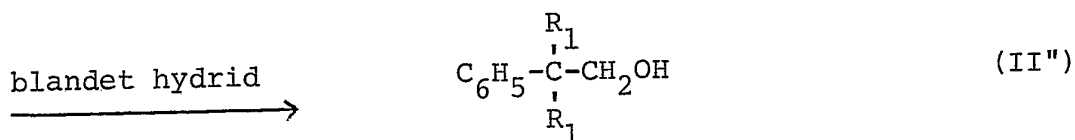
Phenylalkanolerne (II) kan fås i handelen, hvor det drejer sig om lineære alkoholer. Ellers kan de fremstilles på forskellige fremgangsmåder. For eksempel fremstilles de sekundære phenylalkoholer af phenylacetaldehyd ved reaktion med et magnesiumderivat, efterfulgt af hydrolyse:



R_1 : Alkyl med 1 - 8 carbonatomer.

De primære forgrenede phenylalkanoler fås af benzylcyanid:

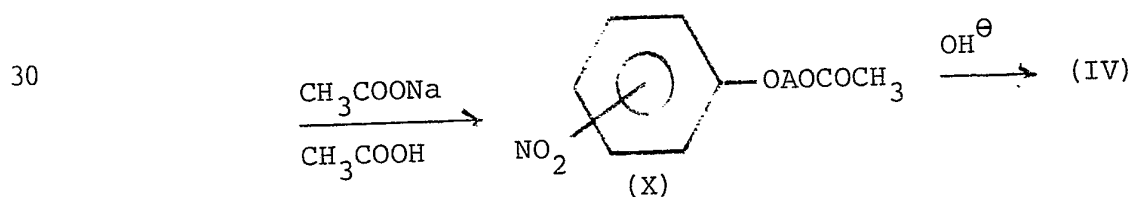
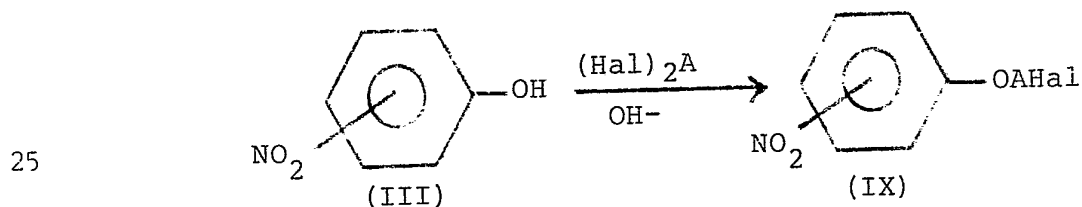




5 Efter reaktion med natriumhydrid i vandfrit medium kan man tilsætte et alkylhalogenid, f.eks. et alkylbromid, til dannelsen af et symmetrisk dialkyleret phenylacetonitril. Denne forbindelse omdannes til syren ved reaktion med en base i et alkoholisk medium, efterfulgt af syring.

10 Reaktion med thionylchlorid og derefter med ethylalkohol i et vandfrit medium i nærværelse af en katalysator, f.eks. pyridin eller dimethylaminopyridin, gør det muligt at få ethylesteren (VIII). Man fremstiller derefter den tilsvarende alkohol (II'') ved reduktion ved hjælp af et blandet anhydrid
15 i et vandfrit opløsningsmiddel.

Når X er oxygen, fremstilles nitrophenoxyalkanolen (IV) ud fra nitrophenol (III). Reaktion af et alkyldihalogenid med (III) i et basisk medium gør det muligt at få et nitrophenoxyalkylhalogenid (IX). Dette produkt acetyleres i et surt medium, og (IV) frigøres så ved forsæbning.



De følgende eksempler illustrerer opfindelsen .

Når produktet fås i form af en olie, karakteriseres det ved sit kernemagnetiske resonansspektrum (NMR).

5 Dette registreres ved 60 MHz i deuteriochloroform, idet hexamethyldisiloxan anvendes som indre standard.

Til beskrivelse af spektret anvendes følgende forkortelser:

S: singlet,
10 D: dublet,
T: triplet,
Q: quadruplet,
M: multiplet,
J: koblingskonstant.

15

EKSEMPEL 1.

20 4-(3-hydroxypropyl)benzamidin, hydrochlorid: SR 41326 A.

a) 3-(4-nitrophenyl)propan-1-ol.

95 ml acetylchlorid sættes til 171,5 g 3-phenylpropan-1-ol
i løbet af en time under omrøring. Blandingen opvarmes under
25 tilbagesvaling i 2 timer, og det udviklede hydrogenchlorid
og overskud af acetylchlorid fjernes. Når reaktionsmediet er
vendt tilbage til omgivelsernes temperatur, sættes det dråbe-
vis under omrøring til 800 ml rygende salpetersyre ($D = 1,49$),
afkølet til -25°C . Tilsætningen tager en time, hvorunder
30 temperaturen holdes mellem -15 og -20°C . Blandingen hældes
derefter i 1,5 liter vand, hvortil der er sat knust is, og eks-
traktion udføres tre gange med ether, og ekstrakterne vaskes
tre gange med vand, tre gange med en 10% opløsning af natrium-
carbonat og derefter tre gange med vand. Etherfaserne tørres
35

over magniumsulfat og inddampes så til tørhed under reduceret tryk. Remanensen optages i 800 ml methanol, og hydrogen bobles igennem i en time ved 0°C, og blandingen opvarmes derefter under tilbagesvaling i 14 timer. Efter afdampning af opløsningsmidlet optages remanensen i en blanding af vand og ether, den vandige fase dekanteres, og den organiske fase vaskes to gange med vand, tre gange med en mættet opløsning af natriumbicarbonat og derpå tre gange med vand. Etherfasen tørres så over magniumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk.

Man får 259 g af en orange olie, som renses ved kromatografi på 3 kg silicagel i chloroform. Der udvindes 218 g af en orange olie. Udbytte 95%.

b) 4-(3-hydroxypropyl)anilin.

218 g 3-(4-nitrophenyl)propan-1-ol opløses i 500 ml methanol, og der tilsættes 10 g 10% palladium-på-trækul, der forud er fugtet med 10 ml vand. Hydrogeneringen udføres under et tryk på 40 bar under omrøring og varer 1 time og 30 minutter. Blandingen filtreres så på cellit, og materialet på filteret skylles med methanol, og filtratet inddampes til tørhed under reduceret tryk til dannelsen af 168 g af en brun olie. Denne renses ved kromatografi tre gange i træk på ialt 6 kg aluminiumoxid, idet der anvendes methylenchlorid som eluent. Man får 49,2 kg af et lysebrunt pulver. Smeltepunkt 43 - 45°C, udbytte 27%.

c) 4-(3-hydroxypropyl)benzonitril.

49,07 g af det i det foregående fremstillede produkt hældes i 87 ml koncentreret saltsyre, hvortil der er sat 400 g knust is. Med temperaturen holdt mellem 0 og 5°C tilsættes dråbevis en opløsning af 23,15 g natriumnitrit i 80 ml vand, og efter omrøring i 10 minutter neutraliseres blandingen så med

300 ml af en 10% opløsning af natriumcarbonat.

Der fremstilles desuden en opløsning af cuprocyanid: 40,35 g cuprochlorid suspenderes i 150 ml vand, og der tilsættes en opløsning af 54 g natriumcyanid i 80 ml vand. Der iagttages en varmeudvikling, cuprochloridet opløses, og opløsningen affarves. Denne opløsning afkøles til 0°C, og der tilsættes 200 ml benzen, hvorefter diazoniumopløsningen, afkølet til 0°C, tilsættes dråbevis i løbet af 40 minutter under kraftig omrøring. Efter omrøring i yderligere 40 minutter får blandingen lov at vende tilbage til omgivelsernes temperatur under fortsat omrøring og opvarmes så til 50°C uden omrøring og bringes tilbage til omgivelsernes temperatur.

Man ekstraherer tre gange med ether og to gange med vand og derefter med en mættet opløsning af natriumchlorid. Etherfaserne tørres på magniumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk. Dette giver 51 g af en mørkebrun olie, som renses ved kromatografi på 1500 g silicagel, idet søjlen tilberedes i toluen, og eluenten er en blanding af toluen og ether (9/1 efter rumfang). Man får 41,6 g rent produkt i form af en rød olie. Udbytte 79%.

Produktet er karakteriseret ved dets NMR-spektrum:

25

2H mellem 1,7 og 2,2 ppm (M, - CH₂-CH₂-CH₂-OH),

1H ved 2,4 ppm (S, -OH),

2H ved 2,8 ppm (T, J = 7 Hz, CN-C₆H₄-CH₂-CH₂),

2H ved 3,6 ppm (T, J = 6 Hz, -CH₂-CH₂-OH),

30 2H ved 7,3 ppm (D, J = 9 Hz, H ortho CH₂),

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

d) Ethyl-4-(3-hydroxypropyl)phenylformimidat, hydrochlorid.

30,6 g af det i det foregående fremstillede produkt opløses i 300 ml absolut alkohol, og hydrogenchlorid bobles igennem ved 0°C i 5 timer, og blandingen får så lov at henstå i 24 timer ved omgivelsernes temperatur, opløsningsmidlerne afdampes til tørhed ved reduceret tryk, og remanensen hældes i 1 liter ether. Blandingen omrøres i en time ved 0°C og filtreres så, og materialet på filteret vaskes med ether og tørres i en vakuumeekssikkator over phosphorpentoxid. Derved fås 40 g af et lyserødt pulver. Smeltepunkt 104 - 105°C under dekomponering, udbytte 86%.

e) SR 41326 A.

40 g af det i det foregående fremstillede produkt opløses i 400 ml absolut alkohol. Luftformig ammoniak bobles igennem ved 0°C i 5 timer, og blandingen omrøres så ved omgivelsernes temperatur og henstilles i 48 timer. Opløsningsmidlerne afdampes så til tørhed under reduceret tryk, og remanensen optages i 500 ml destilleret vand. Blandingen omrøres i en time med 450 ml "Amberlite" IRA 400-harpiks i acetatform og filtreres så, og materialet på filteret vaskes tre gange med 300 ml vand. Filtraterne omrøres derpå med 400 ml "Bio-Rex" 70-harpiks i syreform og filtreres så, og materialet på filteret vaskes tre gange med 500 ml vand.

Amidinen elueres af harpiksen med 500 ml portioner af 5% vandig saltsyre. Opløsningsmidlet afdampes så under reduceret tryk til dannelse af gule krystaller, og disse optages i alkohol, og alkoholen afdampes (gentages tre gange). Remanensen optages i 1 liter ether og tritureres i kulden til dannelse af et gult pulver, der frafiltreres, vaskes med ether og tørres i vakuumeekssikkator over phosphorpentoxid. Man får 20,1 g af det forventede produkt i form af et lysegult pulver. Smeltepunkt 195 - 205°C, udbytte 57%.

EKSEMPEL 2.

4-(2-hydroxybutyl)benzamidin, hydrochlorid: CM 41092 A.

5 a) 1-phenylbutan-2-ol.

En opløsning af 7,5 ml ethylbromid i 50 ml vandfri ether sæt-
tes dråbevis under nitrogen til 2,92 g magniumspåner med en
hastighed tilstrækkelig til at opretholde mild tilbagesvaling.
10 Stadig under nitrogen omrøres blandingen i 2 timer ved omgi-
velsernes temperatur, og derefter tilsættes dråbevis 9,4 ml
phenylacetaldehyd, og blandingen omrøres i 2 timer ved om-
givelsernes temperatur.

15 Blandingen hældes derpå på 200 ml 20% ammoniumchlorid, der
er afkølet til 0°C, og man ekstraherer tre gange med ether.
Efter tre ganges vask med vand tørres etherfaserne på magnium-
sulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk. Man får
12,2 g af en lysegul olie.

20

b) 4-(2-hydroxybutyl)benzonitril.

Ved at gå frem som i eksempel 1 a) fremstilles derefter 1-
(4-nitrophenyl)butan-2-ol, som karakteriseres ved sit NMR-
25 spektrum:

3H ved 0,9 ppm (T, asymmetrisk, $J = 7$ Hz, $-\underline{\text{CH}}_3$),
3H mellem 1,2 og 1,8 ppm (massiv, $-\text{CH}(\underline{\text{OH}})-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_3$),
2H mellem 2,6 og 2,9 ppm (M, $\text{CN}-\text{C}_6\text{H}_4-\underline{\text{CH}}_2$),
30 1H mellem 3,4 og 3,9 ppm (M, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}(\underline{\text{OH}})-\underline{\text{CH}}_2$),
2H ved 7,3 ppm (D, $J = 9$ Hz, $\underline{\text{H}}$ ortho CH_2),
2H ved 8,1 ppm (D, $J = 9$ Hz, $\underline{\text{H}}$ ortho CN).

4-(2-hydroxybutyl)benzonitril fremstilles så som i eksempel 1 b) og c) og karakteriseres ligeledes ved sit NMR-spektrum:

- 3H ved 0,8 ppm (T asymmetrisk, $J = 6$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$),
2H ved 1,25 ppm (Q, $J = 6$ Hz, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$),
5 2H mellem 2,5 og 2,8 ppm (M, $\text{CN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$),
1H mellem 3,2 og 3,8 ppm (M, $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2$),
1H ved 4,5 ppm (D, $J = 6$ Hz, $-\text{OH}$),
2H ved 7,4 ppm (D, $J = 9$ Hz, H ortho CH_2),
2H ved 7,7 ppm (D, $J = 9$ Hz, H ortho CN).

10

c) Ethyl-4-(2-hydroxybutyl)phenylformimidat, hydrochlorid.

15 Dette produkt fremstilles ved den fremgangsmåde, der er beskrevet i eksempel 1 d) og omkrystalliseres af en blanding af ethanol og ether. Smeltepunkt $118 - 122^\circ\text{C}$ under dekomponering.

d) CM 41092 A.

20 Det forventede produkt fremstilles ifølge eksempel 1 e). Smeltepunkt $159 - 161^\circ\text{C}$, omkrystallisations-opløsningsmiddel: ethanol/ether.

EKSEMPEL 3.

25

4-(2-hydroxy-1,1-di-n-propylethyl)benzamidin, hydrochlorid:
SR 41946 A.

30 a) 1,1-di-n-propylphenylacetonitril.

Man fremstiller en suspension af 52,4 g natriumhydrid i 250 ml dimethylformamid. Under nitrogen og opretholdelse af mekanisk omrøring tilsættes 47 ml benzylcyanid, og efter 35 minutter afkøles i et isbad, og derpå tilsættes meget langsomt

35

145 ml n-propylbromid. Omrøringen fortsættes i 3 timer ved omgivelsernes temperatur.

5 Blandingen hældes i 2 liter vand blandet med is, og der ekstraheres to gange med ether, og etherfaserne vaskes tre gange med vand og tørres over magniumsulfat efter afdampning af etheren. Remanensen destilleres i vakuum. Kogepunkt $72 - 80^{\circ}\text{C}$ under 0,01 mm Hg. Man får 50,4 g af en gul olie. Udbytte 63%.

10 b) 1,1-di-n-propylphenyldikesyre.

25,1 g af det i det foregående fremstillede produkt opløses i 65 ml glycol, og der tilsættes 15,5 g kaliumhydroxidkugler. Ved opvarmning under omrøring destilleres først 2 ml vand, 15 og opvarmningen fortsættes så under tilbagesvaling i 40 timer under omrøring, og der indhældes 1,5 liter vand, hvortil der er sat is. Man ekstraherer to gange med hexan, filtrerer den vandige fase på "Celite" og syrner til pH 1 med koncentreret saltsyre. Det dannede hvide bundfald henstilles i køleskab 20 i 48 timer, filtreres, vaskes med vand og omkrystalliseres af en blanding af methanol og vand (50/50 efter rumfang). De dannede krystaller filtreres, vaskes med vand og tørres i vakuum.

25 Man får 18,75 g gråhvide krystaller. Smeltepunkt $97 - 100^{\circ}\text{C}$, udbytte 68%.

c) Ethyl-1,1-di-n-propylphenylacetat.

30 Den følgende reaktion udføres under nitrogen. 10 ml thionylchlorid sættes dråbevis under omrøring til 8,8 g af det foregående produkt. Omrøring fortsættes i 2 timer ved omgivelsernes temperatur, og blandingen afkøles så, og overskud af thionylchlorid afdrives under reduceret tryk. 50 ml absolut 35 alkohol og 3,5 ml vandfri pyridin tilsættes så ved 0°C , og ef-

ter omrøring i en time opvarmes blandingen under tilbagesvaling i 15 timer og afkøles så, alkoholen afdampes, og remanensen optages i en blanding af vand og ether, og der ekstraheres tre gange med ether, og ekstrakterne vaskes to gange med en mættet opløsning af natriumbicarbonat, én gang med vand, to gange med normal saltsyre og derpå tre gange med vand. Etherfaserne tørres over magniumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk.

Der fås 9,82 g af en orange olie. Udbytte 99%. Produktet karakteriseres ved dets NMR-spektrum:

13H mellem 0,6 og 1,4 ppm (massiv, $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$),
4H mellem 0,8 og 2,2 ppm (massiv, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)₂),
2H ved 4,1 ppm (Q, J = 7 Hz, $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$),
5H ved 7,3 ppm (S, H aromatisk).

d) 1,1-di-n-propylphenylethanol.

3,2 g lithiumaluminiumhydrid suspenderes i 50 ml vandfri tetrahydrofuran under nitrogen. Under opretholdelse af mild tilbagesvaling tilsættes dråbevis en opløsning af 9,8 g af det under c) fremstillede produkt i 50 ml tetrahydrofuran, og derefter opvarmes i 4 timer under tilbagesvaling, stadig under nitrogen. Efter afkøling dekomponerer man med 10 ml vand og 100 ml 15% svovlsyre. Man ekstraherer tre gange med ether, vasker tre gange med vand, etherfaserne tørres på magniumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk.

Man får 8,30 g af en gul olie, som renses ved kromatografi på 250 g silicagel under anvendelse som elueringsmiddel af en blanding af chloroform og hexan (50/50 efter rumfang). Man opsamler så 7,91 g lysegul olie. Udbytte 97%. Produktet karakteriseres ved dets NMR-spektrum:

15H mellem 0,5 og 1,8 ppm (massiv, 14H af alifatiske kæder + OH),
2H ved 3,7 ppm (S, $-\text{CH}_2-\text{OH}$),
5H ved 7,25 ppm (S, H aromatisk).

5

e) SR 41946 A.

Man udfører derefter de syntesettrin, der er beskrevet i eksempel 1 til fremstilling af SR 41946 A. Smeltepunkt 110 -
10 115°C, omkrystallisations-opløsningsmiddel: ethanol/ether.

EKSEMPEL 4.

15 4-(4-hydroxybutoxy)benzamidin: CM 40847 A.

a) 1-(4-nitrophenoxy)-4-brombutan.

83 ml 1,4-dibrombutan sættes til en opløsning af 4-nitro-
20 phenol i 275 ml vand, og derefter tilsættes dråbevis under omrøring 49,5 ml 10N natriumhydroxidopløsning. Blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 24 timer under omrøring.

Efter afkøling ekstraheres tre gange med ether, vaskes seks
25 gange med normal natriumhydroxidopløsning og derpå tre gange med vand. Etherfaserne tørres på natriumsulfat og indampes, og uopløseligt stof frafiltreres. Filtratet indampes til tørhed, og remanensen udpumpes i vakuum (0,05 mm Hg). Efter triturering i hexan fås krystaller, som frafiltreres, vaskes
30 med hexan og tørres i vakuum-ekssikator.

Derved fås 75 g af et pastaagtigt flødefarvet produkt. Udbytte 55%.

35 b) 1-(4-nitrophenoxy)-4-acetyloxybutan.

75 g af det foregående produkt opløses i 80 ml iseddike, 45 g vandfri natriumacetat tilsættes, og blandingen opvarmes så under tilbagesvaling i 15 timer under omrøring. Reaktionsblandingens hældes i 1 liter isvand, hvortil der er sat 500 ml ether, og neutraliseres til pH 7,5 med fast natriumcarbonat. Efter at der er foretaget tre ekstraktioner med ether, og ekstrakterne er vasket tre gange med vand, tørres etherfaserne over magniumsulfat og indampes til tørhed, og remanensen udpumpes i vakuum.

10

Der fås 70 g af en orange olie. Udbytte 100%.

c) 1-(4-nitrophenoxy)butan-4-ol.

70 g af det i det foregående fremstillede produkt opløses i 300 ml methanol, der tilsættes 30 ml 10N natriumhydroxidopløsning, og blandingen opvarmes så under tilbagesvaling i 4 timer under omrøring. Efter at methanolen er blevet afdampet, optages remanensen i en blanding af vand og ether, og der ekstraheres tre gange med ether, og ekstrakterne vaskes tre gange med en mættet opløsning af natriumchlorid.

20

Etherfaserne tørres over magniumsulfat og indampes til tørhed. De dannede krystaller tritureres i hexan, frafiltreres, vaskes med hexan og tørres i vakuum-ekssikkator.

25

Der fås 48,8 g lysegule krystaller. Smeltepunkt 53 - 55°C.

d) CM 40847.

30

Ved at gå frem som i eksempel 1 fremstilles derefter følgende forbindelser:

4-(4-hydroxybutoxy)anilin (smeltepunkt 56 - 58°C),
4-(4-hydroxybutoxy)benzonitril (smeltepunkt 54 - 58°C),

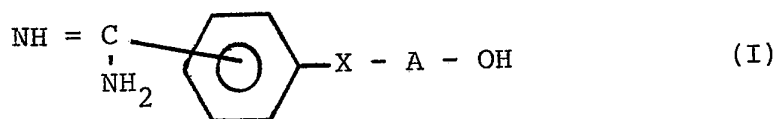
35

og derefter

CM 40847 A (smeltepunkt $210 - 213^{\circ}\text{C}$).

5 Ved at anvende analoge fremstillingsmåder fremstilles de forbindelser ifølge opfindelsen, der er beskrevet i følgende tabel 1. De er karakteriseret ved deres smeltepunkt, målt efter omkrystallisation af en blanding af ethanol og ether.

TABEL 1.



20

Produkt nr.	Stilling	X	A - OH	Fremstillet iflg. eks.	Smeltepunkt
SR 41613 A	p	-	$(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	1	$178-180^{\circ}\text{C}$
SR 41947 A	p	-	$(\text{CH}_2)_5\text{OH}$	1	$210-215^{\circ}\text{C}$
25 SR 41149 A	p	-	$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})_n \text{C}_3\text{H}_7$	2	$85-90^{\circ}\text{C}$
CM 40721 A	p	0	$(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	4	$161-163^{\circ}\text{C}$
CM 40940 A	p	0	$(\text{CH}_2)_5\text{OH}$	4	$180-185^{\circ}\text{C}$
SR 41579 A	m	0	$(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	4	$141-143^{\circ}\text{C}$
SR 41616 A	o	0	$(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	4	$152-154^{\circ}\text{C}$
30 SR 42748 A	p	-	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$	3	181°C

Den baktericide aktivitet af forbindelserne ifølge opfindelsen blev undersøgt på forskellige stammer ved følgende metode:

5 Et bakterielt podemateriale bringes i kontakt i begrænset tid med forskellige fortyndinger af produktet, der skal afprøves. Efter endt kontaktperiode anbringes en portion af blandingen af bakteriel suspension og produkt på overfladen af et gelose-kulturmedium indeholdende et neutraliseringsmiddel for produktets antibakterielle aktivitet.

10

Den bevarede baktericide koncentration er den minimale koncentration af produktet, over hvilken bakterierne ikke længere vokser. Denne koncentration er udtrykt i ug/ml.

15 De bakteriestammer, der blev valgt til undersøgelsen, er:

- 1 - *Escherichia coli* CNCM 54125,
- 2 - indkapslet *Klebsiella pneumoniae* RO 30,
- 3 - *Pseudomonas aeruginosa* CNCM A 22,
- 20 4 - *Streptococcus faecalis* CNCM 5855,
- 5 - *Staphylococcus aureus* CNCM 53154.

Den anden stamme vedligeholdes på Worgel Fergusson's medium og de andre på tryptisk soja-agar-Difco (TSA).

25

Efter 24 timers dyrkning ved 37°C høstes den mikrobielle vækst ved hjælp af glasstænger og 10 ml fortyndingsmiddel indeholdende 1 g trypton og 8,5 g natriumchlorid i 1000 ml destilleret vand. Man omrører den dannede suspension og måler med spektrofotometer den procentiske lystransmission ved 30 620 nm:

Stamme 1: 70%,

" 2: 80%,

35 " 3: 70%,

Stamme 4: 60%.

Stamme 5: 60%.

5 Det bakterielle podemateriale svarer til en suspension, hvis koncentration er 1/20 af denne bakteriesuspension.

10 Plader med fordybninger modtager forskellige fortyndinger af produktet, der skal undersøges. Disse fortyndinger af produktet, der skal undersøges, bringes i kontakt med forskellige bakteriesuspensioner ved hjælp af et multipelt podeapparat af Steers-typen. Efter 20 minutters kontakt overføres portionerne ved hjælp af dette podeapparat til overfladen af et gelose-medium (TSA), anbragt i Petri-skåle og indeholdende et neutraliseringsmiddel for aktiviteten, nemlig 20 g "Lubrol" W, 15 2,5 g "Tween" 80 og 2,5 g natriumthiosulfat i 1000 ml TSA (Difco). En kontrol for effektiviteten af neutraliseringsmidlet fremstilles for hvert produkt, der undersøges, ved på overfladen af kulturmediet at anbringe en portion af fortyndingen af produktet, der skal undersøges. Efter tørring anbringes 20 det tilsvarende podemateriale på samme sted. En podematerialekontrol fremstilles på gelosemedium med og uden neutraliseringsmiddel. Resultaterne bedømmes efter inkubation i 48 timer ved 37°C.

25 Resultaterne er sammenfattet i nedenstående tabel 2.

TABEL 2.

Minimal baktericid koncentration (CMB) i µg/ml.

5	Produkt nr.	Bakteriestamme				
		1	2	3	4	5

10	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 42748 A	10.000	10.000	≤5.000	20.000	10.000
	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
15	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

20 Resultaterne viser, at produkterne ifølge opfindelsen har et sammenligneligt aktivitetsniveau for alle de afprøvede bakteriestammer.

25 Sammenlignet med phenylethylalkohol, som er et baktericidt produkt, der anvendes både som antiseptikum og konserveringsmiddel, har produkterne ifølge opfindelsen et højere gennemsnitligt aktivitetsniveau og er endvidere opløselige i vand, hvilket gør dem lettere at anvende, især i galeniske præparater.

30 Tolerancen af produkterne ifølge opfindelsen blev undersøgt på marsvin. Dyrene barberes på begge sider af midterlinien af ryggen, og barberingen gentages hveranden dag. Grupper på 6 dyr modtager 0,2 ml af en vandig eller alkoholisk opløsning

af produktet ifølge opfindelsen på det barberede område.
Hvis produkterne er i alkoholisk opløsning, får en kontrol-
gruppe af dyr alkohol på den ene side.

5 For at undersøge den foreløbige hudtolerance påføres behandlin-
gen én gang om dagen, 6 dage ud af 7, i 3 uger. Iagttagelsen
af huden vedrører tilstedeværelse af erythem, hud-eruption
eller hyperkeratose, hvis styrke gradueres efter en bestemt
skala.

10 Hudfølsomhedsprøven udføres på de samme dyr efter 2 ugers hvi-
le. Behandlingen varer en uge og er identisk med den foregåen-
de behandling. Bedømmelsen foretages efter samme kriterier
og samme skala som anvendt til den lokale tolerance.

15 Produkterne ifølge opfindelsen blev også undersøgt for at be-
stemme, om de havde en fototoksisk eller fotoallergisk virkning
på marsvin. Den anvendte teknik er den af J.Unkovic,
G.Mazue & J.Girard beskrevne i "Sciences et Techniques de
20 l'Animal de Laboratoire", bind 8 (3), 149 - 160 (1983). Dette
er en tilpasning af den teknik, der er beskrevet af L.C.Harber
m.fl., Arch.Dermatol., 1967, bind 96, side 646 - 656, og
L.J.Vinson m.fl., J.Soc.Cosm.Chem., 1966, bind 17, side 123 -
130.

25 Ingen af de undersøgte produkter udviste dårlig tolerance,
sensibiliserende virkning eller fototoksisk eller fotoaller-
gisk virkning på marsvin.

30 Produkterne ifølge opfindelsen, der har god antimikrobiel virk-
ning og tåles godt, kan anvendes på flere forskellige måder
som antiseptika, konserveringsmidler eller desinfektionsmidler
til humane formål i kosmetica og terapi eller til veterinære
formål eller inden for fødevareområdet.

Især kan de anvendes som antiseptika i præparater beregnet til
 terapi, f.eks. til behandling af impetigo, acne, inficerede
 former af dermatose, inficerede åbne sår, lukkede infektioner
 såsom furuncles, panaritium, impetiginøs skab etc. Man kan
 5 ligeledes tænke sig en anvendelse til præventive formål,
 f.eks. til tilberedelse af et kirurgisk område eller til
 kirurgens eller assistenternes hænder.

Produkterne ifølge opfindelsen kan anvendes til veterinære for-
 10 mål, enten som antiseptika (f.eks. til forhindring af mammitis)
 eller som desinfektionsmidler (desinfektion af udstyr, stalde
 etc.). og også inden for fødevareområdet.

Endelig muliggør deres gode tolerance og lave toksicitet, at
 15 de kan anvendes som konserveringsmidler, ikke blot inden for
 det farmakologiske og kosmetiske område, men også inden for
 fødevareområdet.

Forskellige galeniske præparater af produkterne ifølge opfin-
 20 delsen kan fremstilles afhængende af den valgte anvendelse.

EKSEMPEL 5.

25 Skummende, rensende, antiseptisk flydende præparat:

SR 41613 A	3 g
Alkyldimethylcarboxymethylamin (30% opløsning)	15 g
30 Dinatriumtetracemat	0,1 g
Propylenglycol	10 g
Natriumhydroxid eller mælkesyre til	pH 5,8
Renset vand til	100 g

EKSEMPEL 6.

Skummende, rensende, antiseptisk flydende præparat:

5	SR 41946 A	2 g
	Natriumparaffinsulfonat	15 g
	Natriumhydroxid eller mælkesyre til	pH 5,2
	Renset vand til	100 g

10

EKSEMPEL 7.

Desinfektionsmiddel til en indifferent overflade:

15	SR 41579 A	5 g
	Dodecyldimethylcarboxydimethylamin	20 g
	Dinatriumtetracemat	2 g
	Mælkesyre til	pH 3,5
20	Renset vand til	100 g

EKSEMPEL 8.

25 Antiseptisk alkoholisk opløsning:

	SR 41946 A	2 g
	Alkyldimethylcarboxymethylamin	0,5 g
	(30% opløsning)	
30	Kondensat af ethylenoxid og propylenglycol M62	1 g
	Natriumhydroxid til	pH 6,5
	70% ethylalkohol til	100 g

EKSEMPEL 9.

Et produkt ifølge opfindelsen kan anvendes som konserverings-
 5 middel i et hårvaskemiddel:

	Palmitat af kalium og aminosyrer	20 g
	Natriumalkylsulfater	2 g
	Copra-diethanolamid	5 g
10	Linolylacetat	0,200 g
	SR 41946 A	0,150 g
	Natriumhydroxid til	pH 7
	Renset vand til	100 g

15 EKSEMPEL 10.

Et produkt ifølge opfindelsen kan anvendes som konserverings-
 middel i en emulsionscreme:

20

	Tyk vaselineolie	6 g
	Blanding af cetostearylalkohol og methoxy- leret cetostearylalkohol	9 g
	Vandfrit mononatriumphosphat	0,300 g
25	Dinatriumtetracemat	0,010 g
	Vaseline	15 g
	SR 41946 A	0,150 g
	Phosphorsyre til	pH 4,5
	Renset vand til	100 g

30

EKSEMPEL 11.

Et produkt ifølge opfindelsen kan anvendes som konserverings-
 35 middel i en creme til kosmetisk formål:

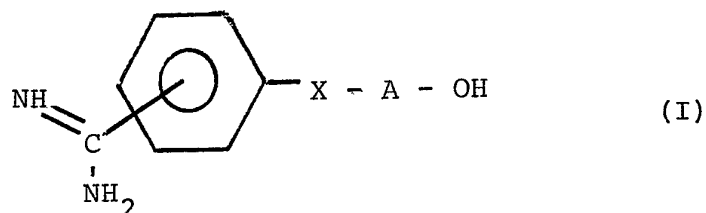
	Collagen	0,500 g
	Carboxypolymethylen 934	0,400 g
	Hydrogeneret lanolin	4 g
	Perhydrosqualen	20 g
5	Polymethoxyleret sorbit-monopalmitat	2 g
	SR 41946 A	0,150 g
	Mælkesyre eller natriumhydroxid til	pH 6,5
	Renset vand til	100 g

10

P a t e n t k r a v.

1. Benzamidinderivater med den almene formel

15



20

hvor A er en lineær eller forgrenet alkylkæde indeholdende fra 3 til 9 carbonatomer, og X er et oxygenatom eller en direkte binding, forudsat at hvis X er en direkte binding, er benzamiden i parastilling i forhold til alkanolgruppen, samt de farmaceutisk anvendelige salte af derivaterne.

25

2. Derivater ifølge krav 1, kendt tegnet ved, at X er en direkte binding, og A-OH er valgt blandt følgende grupper:

30

$(-\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_5\text{OH}$, $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})_n\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$.

35

3. Derivater ifølge krav 1, kendt tegnet ved, at X er oxygen, og A-OH er valgt blandt $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ og $-(\text{CH}_2)_5\text{OH}$.

4. Farmaceutisk middel til udvortes anvendelse med anti-mikrobiel og desinficerende virkning, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en effektiv mængde af en forbindelse ifølge krav 1,

5. Anvendelse af forbindelser ifølge krav 1 som konserveringsmidler i farmacien, kosmetologien og næringsmiddelindustrien.

6. Kosmetisk produkt, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder som konserveringsmiddel en forbindelse af form-len I ifølge krav 1.

7. Desinfektionsmiddel til indifferente overflader, k e n - d e t e g n e t ved, at det indeholder en effektiv mængde af et derivat ifølge krav 1.