

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 76 32361

(54)

Nouveaux composés antimicrobiens.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 K 31/17; C 07 C 129/12, 157/02; C 07 D 295/12.

(22)

Date de dépôt..... 27 octobre 1976, à 15 h 23 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : *EUA, demandes de brevets, 30 octobre 1975, n° 627.139, au nom de Julius Diamond; 26 octobre 1976, n°s 735.318, au nom de Ronald A. Wohl et 735.319, au nom de Julius Diamond.*

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 52 du 24-12-1981.

(71)

Déposant : Société dite : COOPER LABORATORIES, INC., résidant aux EUA.

(72)

Invention de : Julius Diamond et Ronald A. Wohl.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Société de Protection des Inventions,
25, rue de Ponthieu, 75008 Paris.

2484833

L'invention concerne de nouveaux composés utilisables en tant qu'agents antimicrobiens locaux et plus particulièrement des composés antimicrobiens agissant contre les microorganismes qui produisent la plaque dentaire, ayant une activité antimicro-
5 bienne et un temps de séjour intraoral prolongé, un goût acceptable, et ne teintant ni les dents ni les gencives.

La plaque dentaire est un dépôt bactérien tendre et tenace qui se forme à la surface des dents. Elle est produite par l'action de certaines bactéries à savoir, *S. mutans*, *A. viscosus*,
10 et *A. Naeslundii* sur des substances hydrocarbonées présentes dans la bouche. Parmi les nombreux agents antimicrobiens dont on a étudié l'aptitude à inhiber la formation de la plaque, seuls le 1,6-bis-(p-chlorophénylbiguanidino)hexane (chlorhexidine) et le 1,6-bis-(2-éthylhexylbiguanidino)hexane (alexidine) sont considé-
15 rés comme agents inhibiteurs de la formation de la plaque cliniquement efficaces. Cependant, étant donné que ces agents sont des bases organiques très fortes, et qu'ils sont par conséquent presque intégralement cationiques au pH normal de la bouche, ils présentent les inconvénients suivants : (1) ce sont des substances
20 au goût très amer présentant un arrière goût amer prolongé durant jusqu'à plusieurs heures, (2) ils altèrent le goût des aliments pendant plusieurs heures, (3) lorsqu'on les utilise pendant une durée prolongée, ils produisent diverses colorations des dents, de la langue, des gencives, de la muqueuse buccale, (4) ils pro-
25 duisent une irritation locale de la muqueuse buccale et de la langue.

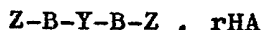
Une classe de composés antimicrobiens locaux à base de carbamylguanidine évitant certains des inconvénients des composés de l'art antérieur est décrite dans la demande de brevet
30 des Etats-Unis d'Amérique n° 546 549.

La présente demande de brevet décrit en outre des composés antimicrobiens à base de carbamylguanidine ayant des propriétés supérieures à la fois à celles des agents antimicro-
biens à base de bis-biguanidine et à celles des composés de la
35 demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 546 549.

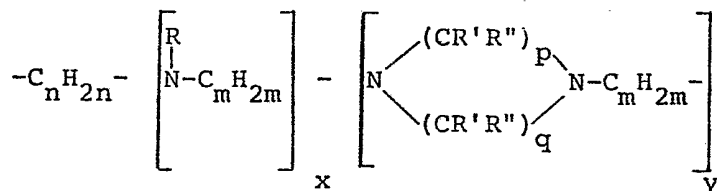
2484833

L'invention a donc pour but de fournir de nouveaux composés utilisables comme agents antimicrobiens locaux non systémiques. Elle a en outre pour but de fournir de nouveaux composés antimicrobiens pouvant être adsorbés de façon réversible sur les dents et sur la muqueuse buccale et qui sont des inhibiteurs à effet prolongé des bactéries produisant la plaque, relativement inoffensifs pour les mammifères par administration orale, ayant un goût acceptable et n'altérant pas la perception du goût, ne teintant pas les dents, les gencives, la langue ou la muqueuse buccale.

On a découvert à présent qu'on pouvait atteindre les buts de l'invention au moyen de composés antimicrobiens apparentés aux bisbiguanides, mais dans lesquels les fonctions biguanides fortement basiques ont été remplacées par les fonctions plus faiblement basiques carbamylguanidino, ou thiocarbamylguanidino. Les buts de l'invention sont atteints par les nouveaux composés répondant à la formule :



dans laquelle B est un groupe carbamylguanidino ou un thiocarbamylguanidino, Y est un groupe alkylène azoté répondant à la formule développée



dans laquelle : $n = 2-4$

$m = 2-4$

$p = 1, 2$

$q = 2-4$

$x = 0-3$

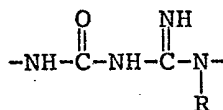
$y = 0-2$

et $x = 0$ lorsque $y \neq 0$ et $y = 0$ lorsque $x \neq 0$, et R est l'hydrogène ou un hydrocarbure en C_1-C_8 choisi parmi des radicaux

alkyles, alcényles, alcynyle, cycloalkyles et aralkyles, et R' et R'' sont tous deux l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 et peuvent être identiques ou différents, et Z est choisi dans le

groupe comprenant un alkyle en C_1-C_{12} ; un di(alkylamino en C_1-C_{10}) (alkyle en $C_{10}-C_2$) contenant un total de 4 à 12 atomes de carbone ; un alcényle en C_3-C_{12} ; un alcynyle en C_3-C_{12} ; un cycloalkyle en C_3-C_{12} ; un cycloalkylalkyle en C_4-C_{12} ; un cycloalcényle en C_6-C_{12} ; un cycloalcénylalkyle en C_7-C_{14} ; un polycycloalkyle en C_8-C_{12} ; un polycycloalkylalkyle en C_9-C_{14} ; un polycycloalcényle en C_8-C_{12} ; un polycycloalcénylalkyle en C_9-C_{14} ; un (alcoxy en C_1-C_{10}) - (alkyle en $C_{10}-C_2$) contenant un total de 3 à 14 atomes de carbone ; un (alkylthio en C_1-C_{10}) - (alkyle en $C_{10}-C_2$) contenant un total de 3 à 14 atomes de carbone ; un phényle-(alkyle en C_2-C_6) ; un phénylthio-(alkyle en C_2-C_6) ; un aryle en C_6-C_{14} ; un aralkyle en C_7-C_{14} et un arylcycloalkyle ; un benzocycloalkyle en C_9-C_{12} et un aryle en C_6-C_{14} et un aralkyle substitué par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe comprenant un alkyle inférieur, un trifluorométhyle, un alcoxy inférieur, un trifluorométhoxy, un phénoxy, un alkylthio inférieur, un halo, un nitro, un cyano, un acyle en C_2-C_6 , un benzoyle, un alcoxycarbonyle, un di(alkyle inférieur) amino, un alkylsulfonyle inférieur, un fluorosulfonyle, et un alkylsulfinyle ; et des sels de ces composés pharmacologiquement acceptables obtenus par addition à des acides répondant à la formule rHA dans laquelle $r=0$, $1/4$, $1/3$, $1/2$, $2/3$, $3/4$, 1 , $5/4$, $4/3$, $3/2$, $5/3$, 2 , $5/2$, 3 , 4 , 5 et HA est un acide minéral ou organique. Le terme d'alkyle inférieur désigne un groupe alkyle en C_1-C_6 .

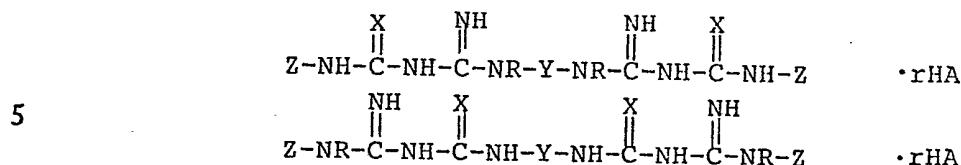
Le terme "carbamylguanidino" couvre des groupes non substitués et des groupes substitués par un alkyle inférieur répondant à la formule



dans laquelle R peut être l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_8 .

Le groupe central Y peut être lié au groupe guanidino B substitué, soit par l'intermédiaire de la partie guanidino du groupe, soit par l'intermédiaire de la partie carbamyle ou thiocarbamyle.

L'invention comprend donc des composés répondant à la formule suivante :



dans laquelle X est O ou S et les autres symboles sont tels que définis ci-dessus.

Tout en conservant l'activité antimicrobienne souhaitable des bis-biguanides, les composés carbamylguanidinés de l'invention présentent des améliorations notables par rapport à ces substances. Les composés carbamylguanidinés de l'invention se lient réversiblement aux dents et à la muqueuse buccale pour assurer une activité antimicrobienne et une durée de séjour intra-oral prolongées, ils ont un goût acceptable, et sont relativement inoffensifs pour des mammifères lorsqu'on les administre oralement.

Les antimicrobiens locaux à base de bis-biguanide tels que la chlorhexidine, lorsqu'on les utilise pour empêcher la formation de la plaque dentaire, présentent le défaut particulier de colorer les dents, la langue et les gencives et ce défaut apparaît lors de leur utilisation prolongée comme bains de bouche. Un mécanisme de coloration proposé par Nordbø (Nordbø, Scand. J. Dental Res., 79, 356 (1971)) suggère une réaction de la chlorhexidine avec des aldéhydes et des cétones que l'on trouve dans la bouche comme constituants du métabolisme microbien, et qui sont également présents dans la glycoprotéine de la pellicule dentaire. Les produits de la réaction sont colorés et peuvent adhérer aux dents, aux gencives et à la langue, en formant un dépôt déplaisant. On pense que l'aptitude de la chlorhexidine à provoquer la formation de ces produits colorés par réaction avec des aldéhydes et des cétones est due à la partie biguanide de la molécule et particulièrement à la présence des deux groupes iminos du radical biguanide. Les carbamylguanidines de l'invention n'ont pas les deux groupes iminos présents dans le radical biguanide. Par conséquent, les composés de l'invention ne peuvent donc pas donner lieu à la réaction de coloration des biguanides telle que la chlorhexidine avec des aldéhydes et des cétones.

Les bis-carbamylguanidinoazaalkanes de l'invention, en raison de la présence d'atomes d'azote basiques dans le groupe Y, peuvent former des sels d'addition aux acides ayant une plus grande solubilité dans l'eau et une activité antimicro-
 5 bienne et une durée de séjour intraoral supérieurs à ceux des bis-carbamylguanidinoalcanes de la demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 546 549. La plus grande solubilité dans l'eau de ces sels constitue une amélioration notable de la technique représentée par le composé de la demande de Brevet des Etats-
 10 Unis d'Amérique n° 546 549.

Dans la partie Y de la molécule des composés de l'invention, la chaîne d'atomes peut être linéaire, ou ramifiée, ou peut contenir une structure cyclique.

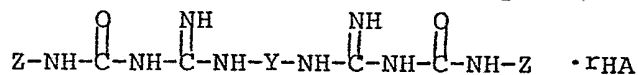
Comme groupes Y appropriés, on citera les groupes
 15 3-aza-1,5-pentanediyile, 3-méthyl-3-aza-1,5-pentanediyile, 3-éthyl-3-aza-1,5-pentanediyile, 3-n-propyl-3-aza-1,5-pentanediyile, 3-isopropyl-3-aza-1,5-pentanediyile, 3-n-butyl-3-aza-1,5-pentane-
 diyle, 3-(1-méthylpropyl)-3-aza-1,5-pentanediyile, 3-isobutyl-3-aza-1,5-pentanediyile, 3-t-butyl-3-aza-1,5-pentanediyile, 3-n-pentyl-
 20 3-aza-1,5-pentanediyile, 3-(1-méthylbutyl)-3-aza-1,5-pentanediyile, 3-(2-méthylbutyl)-3-aza-1,5-pentanediyile, 3-(3-méthylbutyl)-3-aza-1,5-pentanediyile, 3-(1-éthylpropyl)-3-aza-1,5-pentanediyile, 3-n-hexyl-3-aza-1,5-pentanediyile, 3-(1-méthylpentyl)-3-aza-
 1,5-pentanediyile, 3-allyl-3-aza-1,5-pentanediyile, 3-propargyl-
 25 3-aza-1,5-pentanediyile, 3-cyclopentyl-3-aza-1,5-pentanediyile, 3-cyclohexyl-3-aza-1,5-pentanediyile, 3-benzyl-3-aza-1,5-pentane-
 diyle, 3-aza-1,6-heptanediyile, 4-aza-1,7-heptanediyile, 4-méthyl-4-aza-1,7-heptanediyile, 4-éthyl-4-aza-1,7-heptanediyile, 3-aza-1,7-heptanediyile, 2,4-diméthyl-3-aza-1,5-pentanediyile, 2, 3, 4-
 30 triméthyl-3-aza-1,5-pentanediyile, 1,5-diméthyl-3-aza-1,5-pentanediyile, 1,3,5-triméthyl-3-aza-1,5-pentanediyile, 5-aza-1,9-nonanediyile, 5-méthyl-5-aza-1,9-nonanediyile, 1,7-diméthyl-4-aza-1,7-heptanediyile, 1,4,7-triméthyl-4-aza-1,7-heptanediyile, 3,6-diaza-1,8-octanediyile, 3,6-diméthyl-3,6-diaza-1,8-octanediyile,
 35 3,6-diéthyl-3,6-diaza-1,8-octanediyile, 4,8-diaza-1,11-undécanediyile, 4,8-diméthyl-4,8-diaza-1,11-undécanediyile, 2,5,7-triméthyl-3,6-diaza-1,9-nonanediyile, 5-méthyl-3,7-diaza-1,9-nonane-

2484833

diyle, 3,6,9-triaza-1,11-undécanediyle, 3,6,9-triméthyl-3,6,9-triaza-1,11-undécanediyle, 1,4-pipérazinebis (2,1-éthanediyle), 1,4-(1,4-diazacycloheptane)bis-(3,1-propanediyle), 1,4-(1,4-diazacyclooctane)bis(2,1-éthanediyle), 1,4-pipérazinebis (3,1-propanediyle), 1,4-pipérazinebis (2-méthyl-2,1-éthanediyle), 1,4-pipérazinebis (1-méthyl-2,1-éthanediyle), 1,4-pipérazinebis (4,1-butanediyle), cis - 2,5-diméthylpipérazinebis (3,1-propanediyle), trans - 2,5-diméthylpipérazinebis (3,1-propanediyle) 1,2-éthanebis [4-(1-pipérazine(2,1-éthanediyle))] etc...

Parmi ces groupes, on préfère les groupes 3-(alkyle inférieur)-3-aza-1,5-pentanediyale, 3-(alkyle inférieur)-3-aza-1,6-hexanediyale, 5-(alkyle inférieur), 5-aza-1,7-heptanediyale, 4-(alkyle inférieur)-4-aza-1,8-octanediyale, 7-(alkyle inférieur)-7-aza-1,9-nonanediyale, 1,4-pipérazinebis ((alkane inférieur) diyle), 1,4-diazacycloheptanebis ((alkane inférieur) diyle), 1,4-diazacyclooctanebis ((alkane inférieur) diyle). On préfère encore davantage les groupes 3-méthyl-3-aza-1,5-pentanediyale, 4-méthyl-4-aza-1,7-heptanediyale, 5-méthyl-5-aza-1,9-nonanediyale, 3,6-diméthyl-3,6-diaza-1,8-octanediyale, 4,7-diméthyl-4,7-diaza-1,10-décane-diyle, 1,4-pipérazinebis (2,1-éthanediyle), 1,4-pipérazinebis (3,1-propanediyle), 1,4-pipérazinebis (1-méthyl-2,1-éthanediyle), 1,4-pipérazinebis (2-méthyl-2,1-éthanediyle), 1,4-pipérazinebis (2-méthyl-3,1-propanediyle), 1,4-(1,4-diazacycloheptane)bis (3,1-propanediyle) et 1,4-pipérazinebis (4,1-dibutanediyle).

Comme groupe B, on préfère les groupes carbamylguanidinos et comme composés contenant ces groupes, on préfère ceux dans lesquels la partie guanidino du groupe est liée au groupe central Y. On préfère donc les composés répondant à la formule



Comme groupe Z appropriés dans les nouveaux composés, on citera les groupes alkyles en C₁-C₁₂, par exemple : méthyle, éthyle, 1-propyle, 1-butyle, 1-pentyle, 1-hexyle, 1-heptyle, 1-octyle, 1-nonyle, 1-décyle, 1-undécyle, 1-dodécyle, 2-propyle, i-butyle, t-butyle, 2-pentyle, i-pentyle, néopentyle, 1-méthylpentyle, 2-méthylpentyle, 3-méthylpentyle, 4-méthylpentyle, 2-

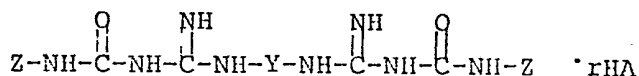
- éthylbutyle, 1-méthylhexyle, 2-éthylhexyle, 2-méthylheptyle, 1,5-diméthylhexyle, 1,2-diméthylpentyle, 1,3-diméthylpentyle, 1,4-diméthylpentyle, 1,1,3,3-tétraméthylbutyle, di(alkyle en C_1 à C_{10})amino-(alkyle en C_2 à C_{10}) par exemple, diethylaminoéthyle, 5 2-(N-pipéridino)éthyle, 2-(N-morpholino)éthyle ; C_3 - C_{12} alcényle, par exemple, allyle, 10-undécényle, 2-éthyl-2-héxényle, 2,4-diméthyle-2-pentène-3-yle, 9-décényle, 5-hexène-3-yle ; alcynyle en C_3 à C_{12} par exemple, 2-propynyle, 2-butynyle, 2-pentynyle, 2-dodécynyle, 3-butynyle, 4-éthyl-1-hexyn-3-yle, cycloalkyl en C_3 10 à C_{12} , par exemple, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, 1-méthylcyclopentyle, 2-méthylcyclopentyle, 3-méthylcyclopentyl, cyclohexyle, 1-méthylcyclohexyle, 2-méthylcyclohexyle, 3-méthylcyclohexyle, 4-méthylcyclohexyle, 2-isopropyl-5-méthylcyclohexyle, 5-isopropyl-2-méthyl-cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, cyclo- 15 nonyle, cyclodécyle, cyclododécyle ; cycloalkylalkyle en C_4 à C_{12} par exemple, cyclopropylméthyle, cyclobutylméthyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle, cycloheptylméthyle, 1-cyclohexyleéthyle, 2-cyclohexylpropyle, cyclooctylméthyle ; (alcoxy en C_1 à C_{10}) - (alkyle en C_{10} à C_2) par exemple, 2-éthoxyéthyle, 2-butoxyéthyle, 20 2-hexoxyéthyle, 3-hexoxypropyle, cycloalcényle en C_6 à C_{12} , par exemple, 2-cyclohexényle, 3-cyclohexényle, cycloalcénylalkyle en C_7 à C_{14} , par exemple, 2-cyclohexénylméthyle, 3-cyclohexénylméthyle, 2-(3-cyclohexényl) éthyle ; polycycloalkyle en C_8 à C_{12} , par exemple, cis-hexahydroindane-5-yle, trans-hexahydroindane-5-yle, 25 1-cis-décahydronaphthyle, 2-cis-décahydronaphthyle, 1-trans-décahydronaphthyle, 2-trans-décahydronaphthyle, exo-2-norbornyle, endo-2-norbornyle, 1-adamantyle ; polycycloalkylalkyle en C_9 à C_{14} , par exemple, 1-adamantylméthyle ; C_7 - C_{12} polycycloalcényle, par exemple, bicyclo (2,2,1) hept-5ène-2-yle ; 30 C_8 - C_{14} polycycloalcénylalkyle, par exemple, bicyclo (2,2,2)-oct-5-ène-2-yl-méthyle : (alkyle en C_1 à C_{10}) thio-(alkyle en C_{10} à C_2), par exemple, 2-éthylthioéthyle, 2-butylthioéthyle ; aryloxy (alkyle en C_2 à C_6), par exemple, 2-phénoxyéthyle, 4-phénoxybutyle ; phénylthio (alkyle en C_2 à C_6), par exemple, 2-phénylthioéthyle ; aryle en C_6 à C_{14} , par exemple, phényle, 4-biphényl- 35 yle, 1-naphthyle, 5,6,7,8-tétrahydro-1-naphthyle ; aralkyle en C_7 à C_{14} , par exemple, benzyle, 1-phényléthyle, 2-phényléthyle,

arylcycloalkyle en C_9 à C_{14} , par exemple, 2-phénylcyclopropyle ;
 benzocycloalkyle en C_9 à C_{14} , par exemple, 1-indanyle, 2-inda-
 nyle, 1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthyle ; aryle et aralkyle en C_6
 à C_{14} substitués par des groupes tels que des groupes alkyles
 5 inférieurs, par exemple, 2-tolyle, 3-tolyle, 4-tolyle, 2-isopro-
 pylphényle, 4-isopropylphényle, 4-butylphényle, 4-hexylphényle,
 2,4-diméthylphényle, 2,6-diméthylphényle, 3,5-diméthylphényle,
 2,6-diéthylphényle, 2,6-diisopropylphényle, 2-éthyl-6-méthyl-
 phényle, 2-méthyl-6-isopropylphényle, 2,4,5-triméthylphényle,
 10 2,4,6-triméthylphényle, 2-méthylbenzyle, 3-méthylbenzyle, 4-mé-
 thylbenzyle ; trifluorométhyle, par exemple, 2-trifluorométhyl-
 phényle, 3-trifluorométhylphényle, 4-trifluorométhylphényle,
 3,5-bis(trifluorométhyl) phényle, 2-trifluorométhylbenzyle,
 3-trifluorométhylbenzyle, 4-trifluorométhylbenzyle, 2-(3-trifluo-
 15 rométhylphényl)éthyle ; alcoxy inférieur, par exemple, 2-métho-
 xyphényle, 4-méthoxyphényl, 4-éthoxyphényle, 4-butoxyphényle,
 2,4-diméthoxyphényle ; trifluorométhoxy, par exemple, 4-trifluo-
 rométhoxyphényle ; phénoxy, par exemple, 4-phénoxyphényle ;
 (alkyle inférieur)thio, par exemple, 3-méthylthiophényle, 4-
 20 méthylthiophényle, 4-éthylthiophényle ; halo, par exemple, 2-
 fluorophényle, 3-fluorophényle, 4-fluorophényle, 2-chlorophényle,
 3-chlorophényle, 4-chlorophényle, 2-bromophényle, 3-bromophényle,
 4-bromophényle, 4-iodophényle, 4-chloro-1-naphthyle, 2,3-dichlo-
 rophényle, 2,4-dichlorophényle, 2,6-dichlorophényle, 3,5-dichlo-
 25 rophényle, 3,4-dichlorophényle, 2,4-dibromophényle, 2,5-difluoro-
 phényle, 2,4,5-trichlorophényle, 2,4,6-trichlorophényle, 2,3,4,
 5-tétrachlorophényle, 2,3,4,5,6-pentafluorophényle, 2-chloroben-
 zyle, 3-chlorobenzyle, 4-chlorobenzyle, 4-fluorobenzyle, 4-bromo-
 benzyle, 2-(4-chlorophényl)éthyle, 1-(4-chlorophényl)éthyle, ni-
 30 tro, par exemple, 2-nitrophényle, 3-nitrophényle, 4-nitrophényle,
 4-nitrobenzyle ; cyano, par exemple, 2-cyanophényle, 3-cyanophé-
 nyle, 4-cyanophényle ; acyle, par exemple, 2-acétylphényle, 3-
 acétylphényle, 4-acétylphényle, 4-acétylbenzyle ; benzoyle, par
 exemple, 4-benzoylphényle ; (alcoxy inférieur)carbonyle, par
 35 exemple, 2-éthoxycarbonyle, 3-éthoxycarbonyle, 4-éthoxycarbonyle ;
 di(alkyle inférieur)amino, par exemple, 3-diméthylaminophényle,
 4-diméthylaminophényle, 4-diéthylaminophényle ; (alkyle inférieur)

sulfonyle, par exemple, 4-butylsulfonylphényle, 4-méthylsulfonylphényle ; fluorosulfonyle, par exemple, 3-fluorosulfonylphényle ; (alkyle inférieur)sulfinyle, par exemple, 3-méthylsulfinylphényle, 4-méthylsulfinylphényle ; des groupes à substituants mélangés, par exemple, 4-bromo-2,6-diméthylphényle, 2-chloro-6-méthylphényle, 5-chloro-2-méthylphényle, 2-chloro-5-trifluorométhylphényle, 4-chloro-3-trifluorométhylphényle, 2-chloro-3-nitrophényle, 2-chloro-4-nitrophényle, 2-chloro-5-nitrophényle, 4-chloro-2-nitrophényle, 2-méthoxy-5-méthylphényle, 2-méthoxy-4-nitrophényle-2-méthoxy-5-nitrophényle, 4-méthyl-2-nitrophényle, 4-méthyl-3-nitrophényle, 3-chloro-4-fluorophényle, 3-chloro-2-méthoxyphényle, 4-chloro-2-méthoxyphényle, 2-fluoro-3-nitrophényle, 2-fluoro-5-nitrophényle, 3-chloro-2-phénoxyphényle, 3-chloro-2,4-diméthoxyphényle, 4,5-diméthyl-2-nitrophényle, 4-méthylthio-3-chlorophényle.

Parmi ces groupes, les groupes Z préférés sont des groupes alkyles en C_4-C_{12} , cycloalkyles à chaîne linéaire et ramifiée en C_5-C_{10} , cycloalkylalkyles en C_6-C_{10} , cycloalcénylalkyles en C_6-C_{10} , phényles, naphtyles, phényl-alkyles en C_1-C_4), phényl-(cycloalkyles en C_3), alkylphényles en C_1-C_4 , alkylbenzyles en C_1-C_3 , trifluorométhylphényles, trifluorométhylbenzyles, trifluorométhylphényléthyles, alkoxyphényles en C_1-C_4 , trifluorométhoxyphényles, phénoxyphényles, alkylthiophényles en C_1-C_4 , halophényles, halobenzyles, halophényléthyles, acylphényles en C_1-C_4 , alkoxycarbonylphényles en C_1-C_4 , alkylsulfonylphényles en C_1-C_4 , et trifluorométhylphényléthyles. Comme groupes préférés, on citera les groupes 2-éthylhexyle, 1,5-diméthylhexyle, 1,3-diméthylpentyle, 1,4-diméthylpentyle, 1,1,3,3-tétraméthylbutyle, 1-méthylhexyle, cyclohexylméthyle, cycloheptylméthyle, cyclopentylméthyle, 3-cyclohexène-1-ylméthyle, phényle, 4-tolyle, 1-phényléthyle, 3-trifluorométhylphényle, 4-trifluorométhylphényle, 4-éthoxyphényle, 3-méthylthiophényle, 4-méthylthiophényle, 2-fluorophényle, 3-fluorophényle, 4-fluorophényle, 2-chlorophényle, 3-chlorophényle, 4-chlorophényle, 2-bromophényle, 3-bromophényle, 4-bromophényle, 4-iodophényle, 4-méthylthio-3-chlorophényle, 1-adamantyle, 2-norbornyle, 1-adamantylméthyle, 1-(4-chlorophényl)éthyle, 2-(4-chlorophényl)éthyle, et 2-(3-trifluorométhylphényl)éthyle.

On peut préparer divers composés antimicrobiens par combinaison des groupes cités ci-dessus. Les composés préférés sont ceux qui présentent l'activité antimicrobienne la plus élevée, avec la durée de séjour intraoral et l'activité antimicrobienne les plus prolongées. On préfère les composés répondant à la formule :



dans laquelle Y est choisi parmi le 3-aza-1,5-pentanediyile, le 4-méthyl-4-aza-1,8-octanediyile, le 4-méthyl-4-aza-1,7-heptanediyile, le 1,4-pipérazinebis (2,1-éthanediyle), et le 1,4-pipérazine-bis (3,1-propanediyle), et Z est choisi parmi le 2-éthylhexyle, le 1,5-diméthylhexyle, le 1,3-diméthylhexyle, le 1,4-diméthylpentyle, le 1,1,3,3-tetraméthylbutyle, le 1-méthylhexyle, le cyclohexylméthyle, le cycloheptylméthyle, le cyclopentylméthyle, le 1-cyclohexyléthyle, le 2-cyclohexyléthyle, le 3-cyclohexène-1-ylméthyle, le phényle, le 3-trifluorométhylphényle, le 4-trifluorométhylphényle, le 4-éthoxyphényle, le 3-méthyl-thiophényle, le 4-méthyl-thiophényle, le 3-fluorophényle, le 4-fluorophényle, le 2-chlorophényle, le 3-chlorophényle, le 4-chlorophényle, le 2-bromophényle, le 3-bromophényle, le 4-bromophényle, le 4-iodophényle, le 4-méthylthio-3-chlorophényle, le 1-adamantyle, le 2-norbornyle, le 1-adamantylméthyle, le 2-(4-chlorophényl)éthyle, le 1-(4-chlorophényl)éthyle, le 4-chlorobenzyle.

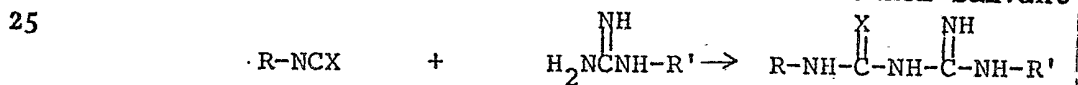
On doit noter que le terme de phényle substitué par un dialkylamino inférieur couvre à la fois des composés dans lesquels les groupes alkyles sont séparés, et des composés dans lesquels les deux groupes alkyles liés à l'atome d'azote de l'amino, font partie d'un noyau homocyclique ou hétérocyclique.

Il est bien connu dans la technique pharmacologique que les sels d'addition aux acides de composés aminés pharmacologiquement actifs n'ont pas d'effets différents de ceux de leurs bases libres. Les sels fournissent seulement un facteur de solubilité adéquat.

On peut transformer les composés carbamylguanidinés de l'invention en leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables par les procédés ordinaires. Les sels pharmaceu-

tiquement acceptables de l'invention sont ceux dont le constituant
 acide est pharmaceutiquement acceptable dans les dosages désirés.
 On préfère des sels préparés à partir d'acides minéraux ou d'aci-
 des organiques. Parmi ces acides, on citera, sans que l'invention
 5 soit limitée à ceux-ci : l'acide chlorhydrique, l'acide bromhy-
 drique, l'acide fluorhydrique, l'acide nitrique, l'acide sulfu-
 rique, l'acide sulfamique, les acides polyphosphoriques, l'acide
 phosphorique, l'acide monofluorophosphorique, l'acide glycérophos-
 phorique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide butyri-
 10 que, l'acide succinique, l'acide glycolique, l'acide 2,3-dihydro-
 xypropionique, l'acide saccharique, l'acide gluconique, l'acide
 lactobionique, l'acide phénylacétique, l'acide cyclohexylcarbo-
 xylique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide lactique,
 l'acide citrique, l'acide malique, l'acide camphorique, l'acide
 15 benzoïque, l'acide tartrique, l'acide aspartique, l'acide salicy-
 clique, l'acide phthalique, l'acide méthanesulfonique, l'acide
 éthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide toluènesul-
 fonique, l'acide nicotinique, l'acide ascorbique, etc. On préfère
 les acides chlorhydrique, acétique, gluconique et méthanesulfo-
 20 nique.

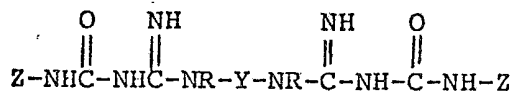
On peut préparer des composés contenant le groupe
 carbamylguanidino ou thiocarbamylguanidino par la réaction géné-
 rale d'un isocyanate ou isothiocyanate organique avec une guani-
 dine substituée conformément au schéma réactionnel suivant :



dans lequel R et R' représentent des radicaux organiques et X
 représente l'oxygène ou le soufre.

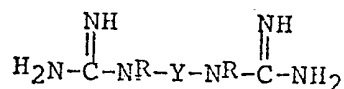
30 Le procédé employé pour effectuer cette réaction
 est décrit dans Curd, J. Chem. Soc., 1949, 1732-1738.

Pour préparer un composé bis-carbamylguanidiné de
 l'invention, du type :



2484833

on fait réagir une mole d'un composé bis-guanidiné répondant à la formule :



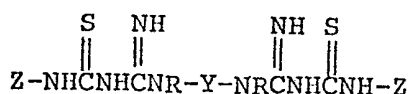
5

avec deux moles d'un isocyanate répondant à la formule :



par le procédé décrit ci-dessus. On prépare le composé correspondant contenant du soufre au lieu de l'oxygène, c'est-à-dire qu'on prépare un composé répondant à la formule :

10

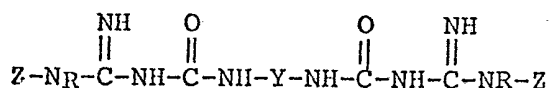


d'une façon analogue en faisant réagir deux moles d'un isothiocyanate de formule $\text{Z}-\text{NCS}$ avec une mole d'un composé bis-guanidiné. On peut préparer l'isothiocyanate à partir de l'isocyanate correspondant par réaction avec le 0,0'-diéthylldithiophosphate suivant le procédé décrit dans le Brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 409 656.

15

20

Lorsque l'on doit préparer un composé répondant à la formule :



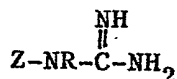
25

on fait réagir une mole d'un diisocyanate approprié répondant à la formule :

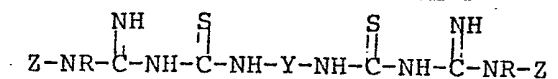


avec deux moles d'une guanidine répondant à la formule :

30



dans les conditions décrites ci-dessus. De même, on peut préparer le composé analogue contenant du soufre au lieu de l'oxygène, c'est-à-dire répondant à la formule :

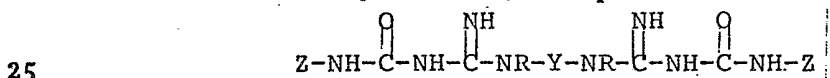


par le même procédé en utilisant un diisothiocyanate au lieu du diisocyanate.

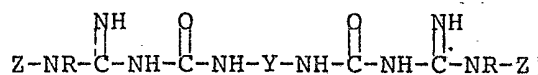
Puisque l'on peut facilement préparer à la fois des guanidines et des isocyanates à partir des composés aminés correspondants, on peut synthétiser par des procédés classiques les nouveaux composés de l'invention à partir d'amines appropriées que l'on peut se procurer aisément. Dans un procédé synthétique classique, on transforme des groupes amines en groupe isocyanates par réaction avec le phosgène, COCl_2 . Le brevet anglais n° 901 337 décrit une synthèse particulière pour la préparation de diisocyanates par une telle réaction. On peut aussi utiliser d'autres synthèses, telles que le réarrangement thermique des azothydrures d'acides carboxyliques (réarrangement de Curtius), et on peut aussi utiliser un réarrangement thermique ou une décomposition catalysée par les bases d'uréthanes, d'urées etc. pour préparer les isocyanates désirés.

On peut préparer les guanidines ou bis-guanidines souhaitées pour synthétiser les composés de l'invention à partir des amines correspondantes par la réaction bien connue avec du cyanamide de sodium ou par réaction avec du sulfate de S-méthylisothiourée suivant le procédé décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique de Heyn, n° 1 737 192.

La synthèse de composés de formule

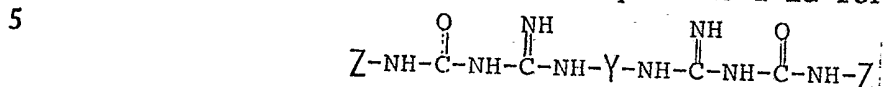


ou de formule :

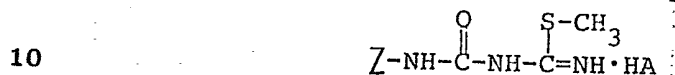


à partir d'amines et de diamines facilement disponibles peut donc être illustrée par le schéma suivant :

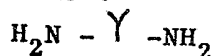
Comme procédé de synthèse de ces composés dans lesquels Z représente des groupes aliphatique, alicyclique, ou aliphatique ou alicyclique substitué, on préfère le procédé suivant. Pour synthétiser des composés répondant à la formule :



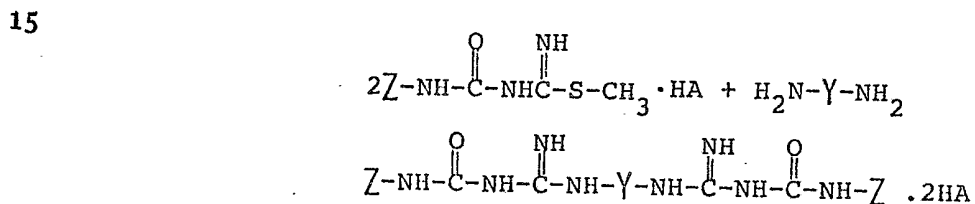
on fait réagir deux moles d'un isothiobiuret S-alkylé, par exemple un 4-méthyl-4-isothiobiuret répondant à la formule :



dans laquelle A est l'anion d'un acide, avec une mole d'une diamine répondant à la formule :



suivant l'équation :



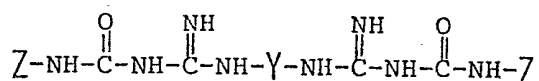
On peut effectuer la réaction commodément en mettant en contact les réactifs dans un solvant approprié à une température de 20° à 100°C.

On préfère faire réagir l'isothiobiuret et un composé contenant des groupes aminos aliphatiques $\text{H}_2\text{N}-\text{Y}-\text{NH}_2$ dissous ou en suspension dans un solvant adéquat à une température de 20° à 60°C. Comme solvants adéquats, on citera l'eau, des alcools et des cétones en C_{1-4} , le diméthylformamide, le sulfoxyde de diméthyle et des mélanges de ceux-ci. Comme solvants préférés, on citera le méthanol, l'éthanol, et l'alcool isopropylique. La réaction est généralement complète en quelques heures à plusieurs jours. On peut alors isoler le produit par des procédés classiques bien connus des spécialistes.

On peut effectuer le procédé en utilisant le 4-alkyl-4-isothiobiuret substitué en position 1 sous forme de la base libre ou sous forme d'un sel d'addition aux acides. Lorsqu'on utilise la base libre, on obtient l'amidino-urée sous forme de la base libre. Lorsqu'on utilise comme produit de départ un sel

d'addition aux acides du 4-alkyl-4-isothiobiuret substitué en position 1, on obtient les sels d'addition aux acides correspondants des amidino-urées.

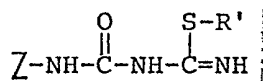
- 5 Un mode de réalisation préféré de ce procédé consiste à préparer par synthèse une bis-(amidino-urée) répondant à la formule :



- 10 dans laquelle Z est un groupe aliphatique ou alicyclique et Y contient un ou plusieurs groupes aminos, par un mode opératoire comprenant les opérations suivantes :

1) préparation d'un 4-alkyl-4-isothiobiuret substitué en position 1 répondant à la formule :

15



dans laquelle Z est un groupe aliphatique ou alicyclique et R' est un groupe alkyle inférieur en C₁₋₄,

20

2) réaction de ce 4-alkyl-4-isothiobiuret substitué en position 1 avec un composé contenant deux groupes aminos aliphatiques.

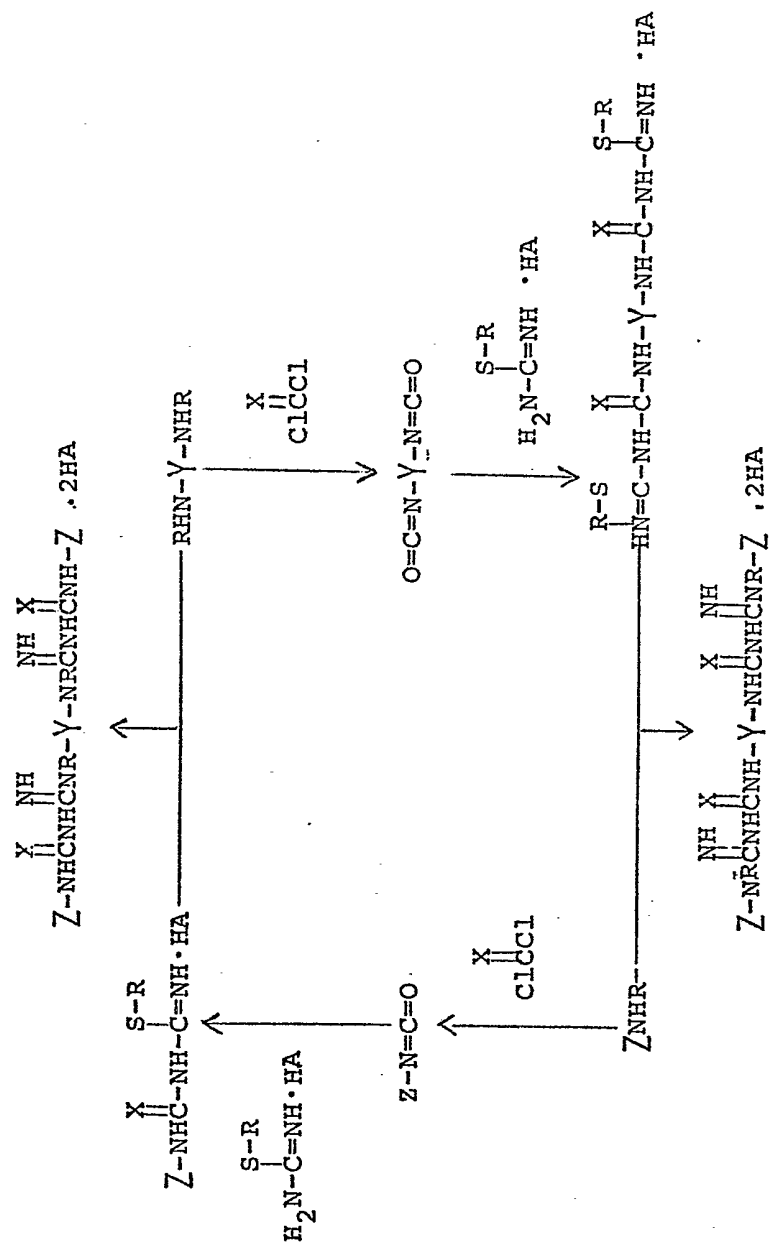
- 25 On peut préparer le 4-alkyl-4-isothiobiuret substitué en position 1 obtenu dans la première opération de ce mode opératoire préféré par un procédé quelconque connu dans la technique. Un procédé préféré consiste à faire réagir un isocyanate de formule Z-N=C=O avec une S-alkylisothiourée, et de préférence une S-méthylisothiourée dans un solvant adéquat à une température de 0 à 80°C. Comme solvants adéquats pour cette réaction, on citera l'eau et les solvants organiques miscibles avec l'eau tels que des alcools en C₁₋₃, l'acétone, le tétrahydrofurane, et le p-dioxane, seuls ou en mélange avec de l'eau.
- 30

- On préfère isoler l'isothiobiuret avant de passer à la seconde opération du mode opératoire. Cet isolement s'effectue par des procédés bien connus des spécialistes.
- 35

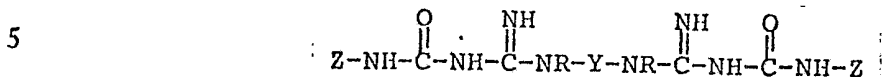
On peut aussi préparer les 4-alkyl-4-isothiobiurets substitués en position 1 par d'autres modes opératoires, notamment par alkylation de thiobiurets, comme il est décrit par

exemple dans Birthwell, S ; Curd, F.H.S. ; Hendry, J.A. ; et Rose, F.L., J. Chem. Soc. (Londres), 1948, 1645, et Lakra, H. et Dains, F.B., J. Am. Chem. Soc. 51 2220 (1929).

La seconde opération du procédé préféré s'effectue
5 en faisant réagir le 4-alkyl-4-isothiobiuret substitué en position 1 avec un composé contenant deux groupes aminos aliphatiques. Les conditions sont en général les mêmes que lorsqu'on applique le mode opératoire en utilisant un composé contenant un groupe amino aliphatique, excepté qu'on fait réagir deux moles d'isothiobiuret
10 avec une mole du composé diamino. Comme composés adéquats contenant deux groupes aminos aliphatiques on citera les polyéthylène polyamines telles que la 1,4-diméthyl-diéthylène-triamine, et les 1,4-bis(aminoalkyl)-pipérazines comme la 1,4-bis(3-aminopropyl) pipérazine. Il est préférable dans la synthèse des composés bis
15 (carbamylguanidino), que le composé contenant deux groupes aminos aliphatiques porte seulement deux groupes aminos contenant un atome d'hydrogène substituable. Si plus de deux groupes aminos contenant un atome d'hydrogène substituable sont présents, on peut obtenir des mélanges de produits. Ainsi, la synthèse des composés
20 de l'invention en passant par les intermédiaires d'isothiobiuret, à partir d'amines et en utilisant des réactifs et modes opératoires bien connus, peut être illustrée par le schéma suivant :



On peut aussi utiliser la réaction des cyanourées substituées avec des diamines pour préparer des composés de l'invention répondant à la formule :



Ainsi, si l'on fait réagir deux moles d'une cyanourée substituée répondant à la formule :



avec une mole d'un dichlorhydrate de diamine répondant à la formule :



15 on peut obtenir des composés du type décrit ci-dessus.

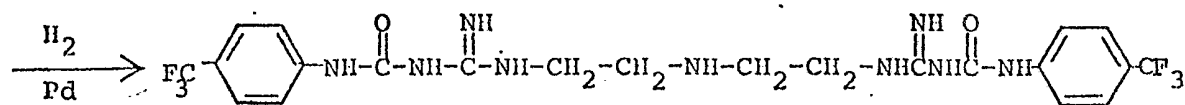
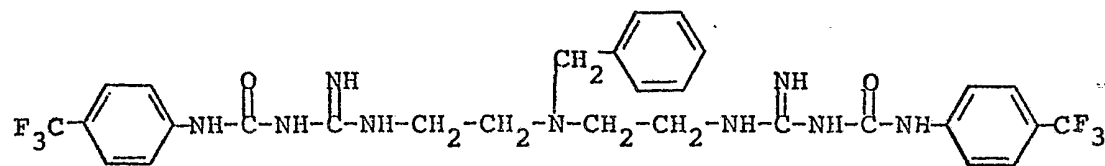
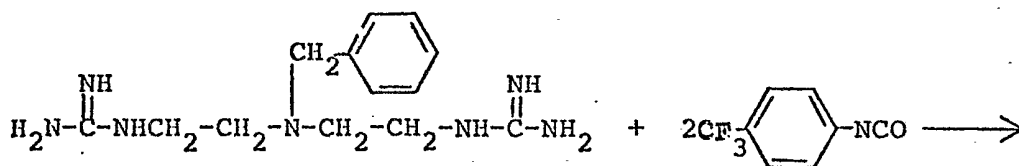
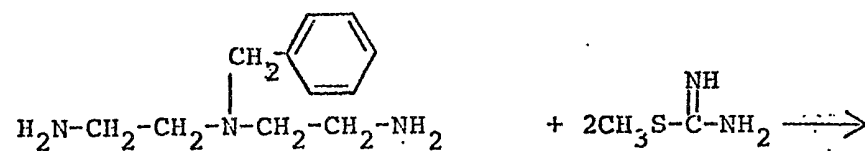
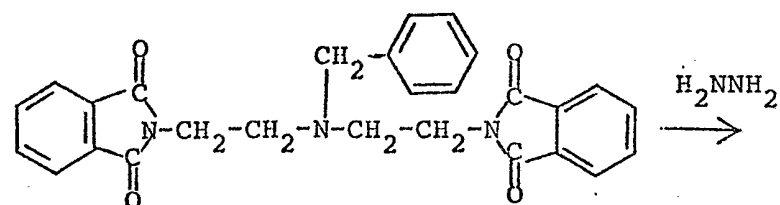
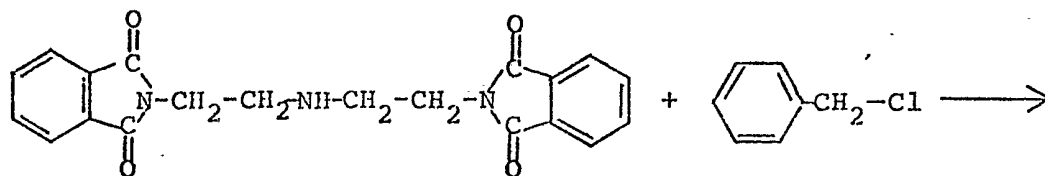
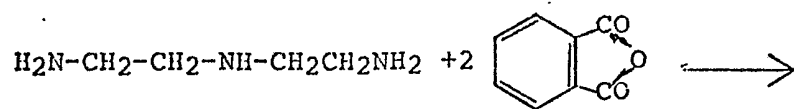
Le spécialiste comprendra que, lorsque l'on doit transformer une polyamine ayant des groupes aminos primaires et un ou plusieurs groupes aminos secondaires, et un composé de l'invention par le procédé décrit ci-dessus, il peut se former des mélanges de composés. Par conséquent, il peut être nécessaire de séparer les bis-guanidines et les bis-carbamylguanidines désirées des sous-produits indésirables formés par réaction des groupes aminos secondaires avec le réactif. On peut effectuer cette séparation par des techniques bien connues telles que cristallisation fractionnée ou chromatographie.

On peut également éviter que les groupes aza ne réagissent avec ZNCO ou ZNCS en fixant sur ceux-ci un groupe protecteur facilement éliminable après qu'on ait fait réagir les groupes aminos terminaux suivant le schéma ci-dessus. Le groupe protecteur peut être l'un quelconque des groupes communément utilisés pour protéger temporairement des groupes aminos secondaires, par exemple, les groupes benzyle, acétyle, ou carbobenzoxy. Le groupe protecteur particulier choisi doit évidemment être stable vis-à-vis de toutes les réactions utilisées dans une synthèse particulière. Le groupe protecteur peut être lié aux groupes aza par réaction d'un précurseur du groupe protecteur avec une polyamine appropriée après que les groupes aminos terminaux aient été bloqués par réaction avec un groupe bloquant.

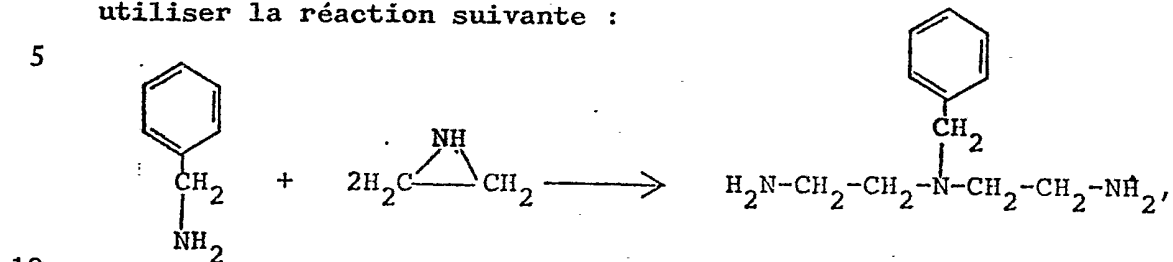
Lorsque les groupes aminos terminaux sont des groupes aminos primaires, on peut utiliser un groupe phthalimido, qui bloque spécifiquement les amines primaires, dans des conditions connues dans la technique. Après que les groupes aza aient été protégés, on

5 peut régénérer les groupes aminos terminaux en éliminant leurs groupes bloquants, et on peut effectuer la synthèse comme il a été décrit ci-dessus. La synthèse achevée, on régénère les groupes aza en éliminant les groupes protecteurs par des procédés connus dans la technique, par exemple par hydrogénation cataly-

10 tique. L'introduction et l'élimination des groupes protecteurs des amines sont décrites dans des ouvrages classiques, par exemple dans J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press., New York, 1973. La synthèse d'un composé de l'invention peut donc s'effectuer de la façon suivante :



Dans un autre procédé, on peut préparer la polyamine dont les groupes aza sont protégés par synthèse directe à partir d'une amine portant les groupes protecteurs. On peut par exemple utiliser la réaction suivante :



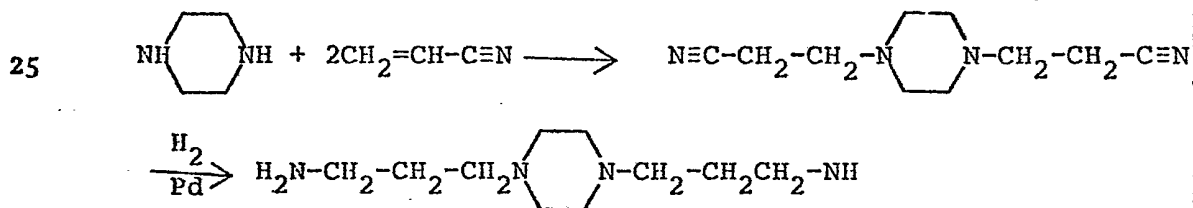
On peut alors utiliser la polyamine obtenue pour préparer la carbamylguanidine correspondante suivant le schéma réactionnel décrit ci-dessus, et on peut éliminer le groupe benzyle par hydrogénation catalytique, ce qui fournit un composé suivant l'in-

15

Lorsque l'on désire obtenir un composé de l'invention ayant un squelette diamino cyclique dans le groupe Y, on peut faire réagir le produit de départ polyaminé approprié avec un halonitrile approprié ou un nitrile insaturé pour former un

20

N,N'-bis-alkyl nitrile qu'on peut ensuite transformer en la polyamine par hydrogénation catalytique. On peut donc utiliser la suite de réactions ci-après pour préparer une polyamine cyclique typique.



On trouvera des procédés appropriés pour la préparation des polyamines de ce type dans Mull, R.P. ; Mizzoni, R.H.; Dapero, M.R. ; et Egbert, M.E., J. Med.Pharm.Chem., 5, 944-949 (1962) et dans Behr, L.C. ; Kirby, J.E. ; MacDonald, R.N.; et Todd, C.W., J. Am. Chem. Soc., 68, 1296-1297 (1946). Lorsqu'on utilise des polyamines de ce type comme produits de départ pour

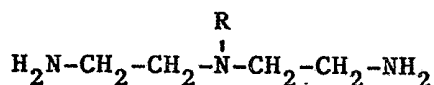
35

préparer des composés de l'invention, il n'est pas nécessaire d'utiliser des groupes protecteurs, puisque, à l'exception des groupes aminos terminaux qui participent à la réaction, la polyamine ne contient que des groupes aminos tertiaires, qui ne

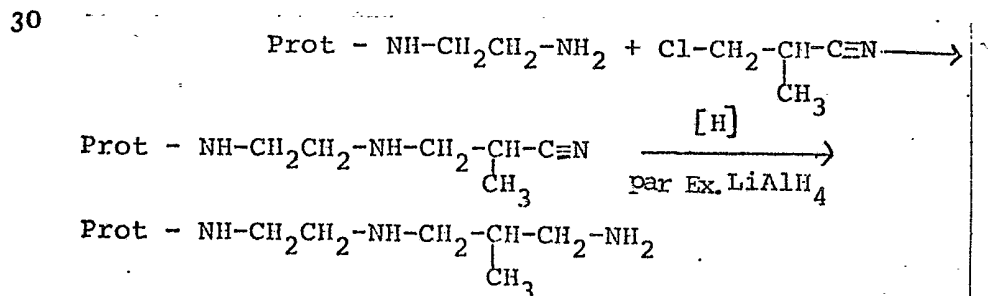
comportent pas d'hydrogène actif.

De même, lorsque l'on doit préparer un composé de l'invention ayant un groupe Y à chaîne ouverte contenant seulement des groupes aminos tertiaires dans la chaîne, par exemple
 5 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, on utilise comme produit de départ une polyamine adéquate ayant des groupes aminos primaires ou secondaires terminaux et des groupes aminos tertiaires internes. Comme les groupes aminos tertiaires sont dépourvus d'hydrogène actif, ils ne réagiront pas avec les réactifs utilisés dans la
 10 synthèse générale décrite ci-dessus. Par conséquent, la synthèse des composés de l'invention de ce type est directe et ne présente pas de complications.

Les polyamines à chaîne ouverte, terminées par des groupes aminos primaires ou secondaires, servant de produits de
 15 départ pour la synthèse des composés de l'invention, peuvent se préparer par des procédés classiques. On peut par exemple préparer des amines de formule

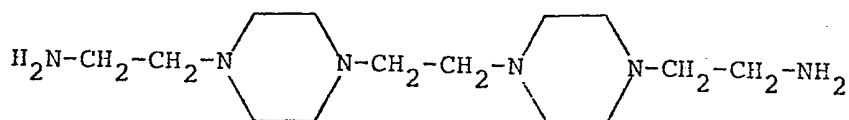


20 dans laquelle R est un groupe alkyle, en condensant deux moles d'éthylèneimine avec une amine primaire répondant à la formule RNH_2 . De même, on peut condenser des amines primaires avec des halonitriles appropriés tels que ClCH_2CN ou $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$ ou $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$, un acrylonitrile ou un méthacrylonitrile et
 25 hydrogéner catalytiquement le produit de condensation, ce qui donne des polyamines ayant 2,3 ou 4 atomes de carbone entre les groupes aminos. De même, on peut préparer les polyamines dissymétriques par des moyens bien connus des spécialistes. On peut par exemple utiliser une réaction telle que la suivante :

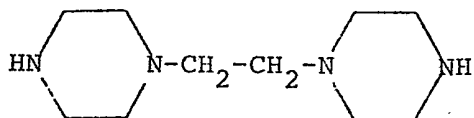


dans laquelle Prot est un groupe protecteur d'amine classique qui est éliminé une fois la synthèse terminée.

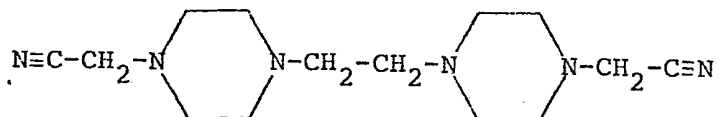
On peut préparer des amines du type 1,2-éthanebis (4-(1-(2-aminoéthyl)pipérazine) répondant à la formule :



en faisant réagir la 1,2-éthanebis(1-pipéridine) répondant à la formule :



(préparée suivant les procédés du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 2 943 135) avec le chloracétonitrile, ce qui donne une 1,2-éthanebis (4-(1-cyanométhyl)pipérazine) répondant à la formule :



après quoi on réduit catalytiquement comme il a été décrit ci-dessus, ce qui fournit l'amine désirée.

On prépare les sels d'addition aux acides des composés de l'invention en ajoutant une solution contenant une quantité équivalente de l'acide correspondant à une solution du composé.

La quantité équivalente est déterminée par le nombre d'atomes d'hydrogène ionisables présents dans l'acide, et le sel que l'on souhaite obtenir. Les nouveaux composés de l'invention contiennent dans leur molécule trois emplacements basiques ou davantage, tous capables de réagir avec les atomes d'hydrogène ionisables de l'acide. Ainsi, une mole ou plus d'un acide monobasique tel que l'acide chlorhydrique, l'acide acétique ou l'acide gluconique peut réagir avec une mole du nouveau composé pour former le composé mono-, tri, ou polysalifié. De la même manière, une demi mole, une mole ou davantage d'un acide dibasique tel que l'acide sulfurique ou l'acide succinique peut réagir avec une mole de la bis-carbamylguanidine. En outre, un acide

tribasique tel que l'acide phosphorique ou l'acide citrique peut se combiner dans les proportions d' $1/3$, $1/2$, $2/3$, 1; $4/3$, $3/2$, $5/3$, 2 ou 3 moles d'acide à une mole d'une bis-carbamylguanidine, suivant le nombre total de groupes aminos dans la molécule. Le spécialiste comprendra que les sels formés dans des conditions déterminées dépendront des constantes d'ionisation des acides et des bases et de leur rapport molaire.

Comme sels particulièrement préférés, on citera ceux contenant plusieurs anions tels que les triméthane-sulfonates et les trigluconates de composés ayant trois groupes basiques et des tri- et tétra-méthanésulfonates et des tri- et tétragluconates de composés ayant quatre groupes basiques.

On détermine l'activité antimicrobienne des composés de l'invention par les essais in vitro suivants :

On réalise un essai de zone d'inhibition en plaçant un disque de papier filtre d'un diamètre de 0,64 cm mouillé avec une solution aqueuse du composé d'essai à la concentration choisie sur une infusion cerveau-cœur ou une plaque tripticase du soja/agar-agar ensemencée avec le microorganisme que l'on doit inhiber. On fait incuber la plaque à une température de 37°C pendant 24 heures, et on mesure le diamètre de la zone se trouvant autour du papier filtre, dans laquelle la croissance du microorganisme a été inhibée. Plus le diamètre de la zone d'inhibition est grand, plus le composé est efficace contre le microorganisme choisi. On peut également effectuer cet essai en diluant la solution avec un volume égal d'eau.

On peut aussi effectuer un essai quantitatif de dilutions en série en suivant le mode opératoire ci-après.

On prépare une solution à 20 mg/ml du composé que l'on doit essayer dans un milieu de culture constitué d'une infusion cerveau-cœur ordinaire diluée avec de l'eau à une concentration égale à la moitié de la concentration courante.

On prépare des dilutions en série en versant 1 ml de la solution dans un tube à essai contenant 9 ml du milieu de culture. On introduit ensuite dans un autre tube à essai contenant 5 ml du milieu de culture 5 ml de la solution obtenue. Puis on dilue encore la solution obtenue de la même façon. On effectue

ordinairement une dilution au dixième et quatre dilutions à la moitié. On peut poursuivre l'opération si on désire des solutions plus diluées. On ensemence chacune des séries de tubes contenant des solutions des composés à essayer avec deux gouttes d'une culture lourde des microorganismes choisis dans le bouillon d'infusion cerveau-cœur. On fait incuber les tubes à 37°C pendant 36 heures et on détermine la solution la plus diluée ne présentant aucune croissance microbienne. La concentration de cette solution est notée comme étant la concentration minima inhibitrice (CMI).

Les composés de l'invention constituent des agents antimicrobiens efficaces contre des microorganismes tels que *S. mutans*, *A. viscosus*, et *A. naeslundii*, *Staph. aureus*, *E. Coli*, *Ps. aeruginosa* et *C. albicans*.

On détermine la toxicité orale aiguë des composés de l'invention chez des souris en procédant comme suit. On fait jeûner les souris pendant une nuit, puis on les répartit en groupes de 10 en vue de l'essai. On fait ingérer une dose déterminée aux animaux de chaque groupe, et on fait varier la dose d'un groupe à l'autre pour couvrir une gamme de doses. On observe ensuite les groupes pendant une durée de cinq jours et on détermine chaque jour le nombre d'animaux morts. On calcule la DL_{50} à partir de cette donnée suivant la méthode de Weil, Biometrics, 8(3), 249 263 (1952).

Les composés de l'invention présentent une toxicité orale aiguë peu élevée.

On peut évaluer le goût des composés de l'invention par le moyen habituel du jury de goûteurs. Les composés de l'invention sont exempts du goût extrêmement amer de la chlorhexidine et n'altèrent pas la perception du goût après rinçage de la bouche à la concentration provoquant l'inhibition microbienne.

Les nouveaux composés de l'invention sont efficaces comme agents antimicrobiens locaux. En application locale, pour que ces composés exercent leur activité antimicrobienne, leur concentration est avantageusement dans la gamme de 0,1 % à 5 % et de préférence de 0,5 % à 1 %.

On peut administrer les composés antimicrobiens de l'invention dans la cavité buccale pour réduire le nombre des bactéries formant la plaque dentaire dans la bouche. Ils peuvent

être ajoutés aux dentifrices, aux poudres dentaires, aux bains de bouche, etc., en quantité telle qu'ils constituent de 0,1 % à 2 % de la composition.

Un procédé de traitement approprié consiste à appliquer aux dents une ou deux fois par jour une solution concentrée de 0,1 % à 2 %, et de préférence de 0,2 % à 1 % d'un composé carbamylguanidiné de l'invention. On a découvert que ce traitement réduisait notablement le nombre de bactéries formant la plaque dentaire dans la bouche des animaux expérimentaux.

Dans les essais in vivo, les composés de l'invention réduisent notablement le nombre de S. Mutans dans la bouche de hamsters contaminés par cet organisme pendant des durées allant jusqu'à 6 heures après une seule administration. Une administration répétée quotidiennement améliore encore l'activité antimicrobienne intraorale de ces composés.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

Exemple 1

Trichlorhydrate de 1,7-bis-(p-chlorophénylcarbamylamidino)-1,4-diméthyl-1,4,7-triazaheptane.

Cet exemple décrit la synthèse d'un composé de l'invention ayant un groupe azoté à chaîne linéaire.

On dissout un gramme (0,04 mole) de sodium dans 100 ml d'acétone. On ajoute à cette solution 6 grammes de sulfate de N-(2-(1-méthyl-guanidino)éthyl)-N-(2-guanidinoéthyl)méthylamine et on agite le mélange pendant une heure 20 minutes. A ce mélange, on ajoute 6,2 grammes (0,04 mole) d'isocyanate de 4-chlorophényle. On agite le mélange obtenu pendant une nuit, on le chauffe sous reflux pendant quatre heures, on le refroidit, on filtre le sulfate de sodium qui a précipité, on concentre le filtrat en éliminant l'acétone par distillation sous vide, et on le verse ensuite dans de l'eau. Il se forme un produit huileux que l'on sépare de l'eau par décantation, et que l'on triture avec de l'éther diéthylique. On dissout le solide dans 30 ml de chloroforme, on le sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on fait barboter du gaz chlorhydrique à travers la solution jusqu'à ce qu'elle devienne acide. On élimine le solvant par évaporation sous vide,

on triture le résidu avec de l'éther diéthylique anhydre, et on recueille sur un filtre le trichlorhydrate du produit.

$P_f = 220-225^\circ\text{C}$ (déc.).

Exemple II

- 5 1,4-bis(2-(4-chlorophénylcarbamyldguanidino)propyl)pipérazine.

Cet exemple illustre la synthèse d'un composé de l'invention présentant un cycle hétérocyclique dans le radical Y.

- On dissout de la N,N'-bis-(3-aminopropyl)pipérazine (20 g, 0,1 mole) dans de l'eau chaude et on l'ajoute goutte à goutte à une solution aqueuse chaude de sulfate de 2-méthyl-2-thiopseudourée (27,8g, 0,1 mole) en agitant. On agite le mélange pendant 5 heures et on recueille le précipité qui s'est formé sur un filtre, on le lave à l'eau froide et on le recristallise dans de l'eau.

- 15 On dissout du sodium (1 g, 0,04 mole) dans de l'acétone en refroidissant sous atmosphère d'azote. On ajoute à cette solution du sulfate de N,N'-bis-(3-guanidinopropyl)pipérazine (7,65 g, 0,02 mole) et on agite le mélange pendant deux heures. On ajoute ensuite de l'isocyanate de 4-chlorophényle (6,1 g, 0,04 mole) et on agite le mélange pendant une nuit. On chauffe ensuite le mélange sous reflux pendant une heure, on le refroidit, et on élimine le précipité solide de sulfate de sodium par filtration. On élimine le solvant du filtrat et on triture deux fois le résidu solide avec de l'eau. On triture ensuite le résidu deux fois avec de l'éther diéthylique et on le recueille sur un filtre.
- 25 $P_f = 199-202^\circ\text{C}$ (déc.).

- On prépare le triméthanesulfonate en ajoutant de l'acide méthanesulfonique (0,169 ml, 0,00255 mole) et le composé formé ci-dessus (0,50 g, 0,00085 mole) à 50 ml d'eau et en agitant le mélange pendant une nuit. On filtre la solution, ce qui donne une solution aqueuse jaune clair du triméthanesulfonate.

- 30 On prépare le diméthanesulfonate en mettant la base libre (0,500g, 0,00085 mole) en suspension dans de l'éthanol et en ajoutant de l'acide méthanesulfonique (0,163 g, 0,0017 mole).
- 35 On agite le mélange pendant 1 heure et demie. Le mélange contient un solide en suspension que l'on recueille sur un filtre et qu'on lave avec de l'éthanol. $P_f = 195-198^\circ\text{C}$.

Exemple III

Cet exemple illustre la synthèse de plusieurs composés carbamylguanidinés de l'invention.

Lorsqu'on suit les modes opératoires de l'exemple II en utilisant les réactifs énumérés dans le tableau I, on prépare les composés correspondants énumérés dans le tableau I.

TABLEAU I

<u>Réactifs</u>	<u>Bis-guanidine</u>	<u>Produits</u>
<u>Isocyanate</u>		
Isocyanate de 4-chlorophenyle 1,5-bisguanidino-3-azapentane		1,5-bis (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-3-azapentane
Isocyanate de 4-chlorophenyle 1,5-bisguanidino-3-méthyl-3-azapentane		1,5-bis (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-3-méthyl-3-azapentane
Isocyanate de 4-chlorophenyle 1,5-bisguanidino-3-éthyl-3-azapentane		1,5-bis (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-3-éthyl-3-azapentane
Isocyanate de 4-chlorophenyle 1,5-bisguanidino-3-allyl-3-azapentane		1,5-bis (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-3-allyl-3-azapentane
Isocyanate de 4-chlorophenyle 1,5-bisguanidino-3-propargyl-3-azapentane		1,5-bis (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-3-propargyl-3-azapentane
Isocyanate de 4-chlorophenyle 1,5-bisguanidino-3-cyclohexyl-3-azapentane		1,5-bis (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-3-cyclohexyl-3-azapentane
Isocyanate de 4-chlorophenyle 1,5-bisguanidino-3-benzyl-3-azapentane		1,5-bis (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-3-benzyl-3-azapentane
Isocyanate de 4-chlorophenyle 1,6-bisguanidino-3-azahexane		1,6-bis (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-3-azahexane
Isocyanate de 4-chlorophenyle 1,7-bisguanidino-4-azaheptane		1,7-bis (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-4-azaheptane
Isocyanate de 4-chlorophenyle 1,7-bisguanidino-4-méthyl-4-azaheptane		1,7-bis (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-4-méthyl-4-azaheptane
Isocyanate de 4-chlorophenyle 1,5-bisguanidino-2,3,4-triméthyl-3-azapentane		1,5-bis (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-2,3,4-triméthyl-3-azapentane

TABLEAU I (Suite)

<u>Reactifs</u>	<u>Bis-guanidine</u>	<u>Produits</u>
<u>Isocyanate</u>		
Isocyanate de 4-chlorophenyle	1,9-bisguanidino-5-méthyl-5-azanonane	1,9- <i>bis</i> (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-5-méthyl-5-azanonane
Isocyanate de 4-chlorophenyle	1,8-bisguanidino-3,6-diaza-octane	1,8- <i>bis</i> (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-3,6-diazaoctane
Isocyanate de 4-chlorophenyle	1,8-bisguanidino-3,6-diméthyl-3,6-diazaoctane	1,8- <i>bis</i> (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-3,6-diméthyl-3,6-diazaoctane
Isocyanate de 4-chlorophenyle	1,11-bisguanidino-4,8-diaza-undecane	1,11- <i>bis</i> (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-4,8-diazaundecane
Isocyanate de 4-chlorophenyle	1,11-bisguanidino-4,8-diméthyl-4,8-diazaundecane	1,11- <i>bis</i> (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-4,8-diméthyl-4,8-diazaundecane
Isocyanate de 4-chlorophenyle	1,11-bisguanidino-3,6,9-triaza-undecane	1,11- <i>bis</i> (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-3,6,9-triazaundecane
Isocyanate de 4-chlorophenyle	1,4- <i>bis</i> (2-guanidinoethyl) piperazine	1,4- <i>bis</i> [2- (4-chlorophenylcarbamyloguanidino) ethyl] piperazine
Isocyanate de 4-chlorophenyle	1,4- <i>bis</i> (2-guanidinoethyl)-1,4-diazepine	1,4- <i>bis</i> [2- (4-chlorophenylcarbamyloguanidino) ethyl]-1,4-diazepine
Isocyanate de 4-chlorophenyle	1,4- <i>bis</i> (4-guanidinobutyl) piperazine	1,4- <i>bis</i> [4- (4-chlorophenylcarbamyloguanidino)-butyl] piperazine
Isocyanate de 4-chlorophenyle	1,5-bisguanidino-3-méthyl-3-azapentane	1,5- <i>bis</i> (4-bromophenylcarbamyloguanidino)-5-méthyl-3-azapentane

TABLEAU I (Suite)

<u>Réactifs</u>	<u>Bisguanidine</u>	<u>Produits</u>
<u>Isocyanate</u>		
Isocyanate de 2-chlorophenyle	1,4-bis (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4-bis [3-(2-chlorophenylcarbamy]guanidino) - propyl] piperazine
Isocyanate de 3-trifluorométhyl-phenyle	1,4-bis (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4-bis [3-(3-trifluorométhylphenylcarbamy]guanidino) propyl] piperazine
Isocyanate de phenyle	1,4-bis (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4-bis [3-(phenylcarbamy]guanidino) propyl] - piperazine
Isocyanate de 4-fluorophenyle	1,4-bis (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4-bis [3-(4-fluorophenylcarbamy]guanidino) - propyl] piperazine
Isocyanate de 4-totyle	1,4-bis (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4-bis [3-(4-tolylcarbamy]guanidino) propyl] - piperazine
Isocyanate de 2,6-diéthylphenyl	1,4-bis (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4-bis [3-(2,6-diéthylphenylcarbamy]guanidino) - propyl] piperazine
Isocyanate de 3,4-dichlorophenyle	1,4-bis (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4-bis [3-(3,4-dichlorophenylcarbamy]guanidino) propyl] piperazine
Isocyanate de 4-butoxyphenyle	1,4-bis (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4-bis [3-(4-butoxyphenylcarbamy]guanidino) - propyl] piperazine
Isocyanate de 4-trifluorométhoxy-phenyle	1,4-bis (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4-bis [3-(4-trifluorométhoxyphenylcarbamy]guanidino) propyl] piperazine
Isocyanate de 4-butylthiophenyle	1,4-bis (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4-bis [3-(4-butylthiophenylcarbamy]guanidino) - propyl] piperazine
Isocyanate de 4-bromophenyle	1,4-bis (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4-bis [3-(4-bromophenylcarbamy]guanidino) - propyl] piperazine

TABLEAU I (Suite)

<u>Réactifs</u>	<u>Bisguanidine</u>	<u>Produits</u>
<u>Isocyanate</u>		
Isocyanate de 4-butylsulfonyl- phényle	1,4- <i>bis</i> (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4- <i>bis</i> [3-(4-butylsulfonylphénylcarbamy- guanidino) propyl] piperazine
Isothiocyanate de heptyle	1,4- <i>bis</i> (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4- <i>bis</i> [3-(heptylthiocarbamyguanidino) - propyl] piperazine
Isothiocyanate de benzyle	1,4- <i>bis</i> (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4- <i>bis</i> [3-(benzylthiocarbamyguanidino) - propyl] piperazine
Isocyanate de 4-chlorophényle	1,4- <i>bis</i> (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4- <i>bis</i> [3-(4-chlorophénylthiocarbamy- guanidino) propyl] piperazine
Isocyanate de 3-trifluoro- méthylphényle	1,4- <i>bis</i> (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4- <i>bis</i> [3-(3-trifluorométhylphénylthio- carbamyguanidino) propyl] piperazine
Isocyanate de 1-naphtyle	1,4- <i>bis</i> (3-guanidinopropyl) - piperazine	1,4- <i>bis</i> [3-(1-naphtylcarbamyguanidino) - propyl] piperazine
Isocyanate de 4-chlorophényle	1,4- <i>bis</i> (1-méthyl-2-guanidinoéthyl) - piperazine	1,4- <i>bis</i> [2-(4-chlorophénylcarbamyguanidino 1-méthylethyl] piperazine
Isocyanate de 4-chlorophényle	1,4- <i>bis</i> (2-méthyl-2-guanidinoéthyl) - piperazine	1,4- <i>bis</i> [2-(4-chlorophénylcarbamyguanidino 2-méthylethyl] piperazine
Isocyanate de 4-chlorophényle	1,4- <i>bis</i> (4-guanidinobutyl) - piperazine	1,4- <i>bis</i> [4-(4-chlorophénylcarbamyguanidino butyl] piperazine

Exemple IV

Dichlorhydrate de 1,4-bis(3-(1-adamantylcarbamylguanidino)propyl) pipérazine.

On dissout 1,750 gramme (5,76 mmoles) de chlorhydrate de 1-(1-adamantyl)-4-méthyl-4-isothiobiuret et 0,571 g de 1,4-bis(3-amino-propyl)pipérazine dans 5 ml de méthanol et on laisse reposer à la température ambiante pendant une nuit. Il se forme un précipité que l'on élimine par filtration et qu'on lave successivement avec de l'alcool isopropylique, un mélange alcool isopropylique/éther diéthylique et de l'éther diéthylique.

rendement 1,4 g (68 %) $P_f = 176-179^\circ\text{C}$.

Exemple V

Le présent exemple illustre la préparation de sels de 1,4-bis(3-(cyclohexaneméthylcarbamylguanidino)propyl)pipérazine.

On introduit une solution de 5,6 g (0,1 mole) d'hydroxyde de potassium dans 15 ml d'eau, dans un ballon de 250 ml équipé d'un agitateur magnétique. On ajoute ensuite 13,9 g (0,05 mole, 0,1 équivalent) de sulfate de S-méthylisothiuronium. On dilue alors la suspension avec 30 ml de tétrahydrofurane.

On ajoute goutte à goutte en agitant une solution de 13,9 g (0,1 mole) d'isocyanate de cyclohexaneméthyle dans 30 ml de tétrahydrofurane tout en refroidissant le ballon dans de l'eau glacée. On élimine la plus grande partie du tétrahydrofurane dans un évaporateur rotatif. Après addition d'une petite quantité d'eau, on extrait l'huile formée de la phase aqueuse avec plusieurs portions successives de chlorure de méthylène ; on lave les phases organiques combinées avec de l'eau et on les sèche sur K_2CO_3 anhydre. Par filtration et évaporation, on obtient 21,6 g de 1-cyclohexaneméthyl-4-méthyl-4-isothiobiuret sous forme d'une huile légèrement trouble.

On dissout 14,3 g de cette huile dans 28 ml d'alcool isopropylique, on filtre la solution et on l'acidifie avec 6,3 ml d'acide chlorhydrique concentré tout en la refroidissant dans un bain de glace. Il se forme un précipité solide. On ajoute 25 ml d'éther diéthylique, on agite le mélange et on le filtre. On recueille 6,2 g de chlorhydrate de 1-cyclohexaneméthyl-4-méthyl-4-isothiobiuret, P_f 177-181°C ; P_f après recristallisation dans de

l'éthanol absolu : 100-181,5°C.

On dissout 5,4 g (23,5 mmoles) de l'huile de 1-cyclohexaneméthyl-4-méthyl-4-isothiobiuret ci-dessus dans 25 ml d'alcool isopropylique et on y ajoute 2,26 g (23,5 mmoles, 1,53 ml) d'acide méthanesulfonique. Il se forme un épais précipité blanc du méthane-
5 sulfonate de 1-cyclohexaneméthyl-4-méthyl-4-isothiobiuret qu'on filtre et qu'on lave avec un mélange d'alcool isopropylique et d'éther diéthylique. P_f après recristallisation dans l'éthanol : 185-186,5°C.

On dissout 1,045 g (3,93 mmoles) de chlorhydrate de 1-cyclohexaneméthyl-4-méthyl-4-isothiobiuret et 394 mg (1,97 mmole) de 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine dans 5 ml de méthanol et on laisse reposer à la température ambiante pendant 7 jours. Par ad-
10 dition d'éther diéthylique, une huile précipite que l'on triture avec de l'éther, ce qui donne les di-et tri-chlorhydrates de 1,4-
15 bis(3-(cyclohexaneméthylcarbamyguanidino)-propyl)pipérazine sous forme d'un produit cristallin hygroscopique (trouvé : 2,5 moles de HCl), P_f 115-120°C.

On agite 65 g (0,2 mole) du sel d'acide méthanesulfo-
20 nique du 1-cyclohexaneméthyl-4-méthyl-4-isothiobiuret dans 100 ml de méthanol, ce qui donne une suspension. On ajoute une solution de 20 g (0,1 mole) de 1,4-bis-(3-aminopropyl)pipérazine dans 30 ml de méthanol, au moyen d'un entonnoir d'addition. on ajoute par cet entonnoir 20 ml supplémentaires de méthanol. On laisse reposer le
25 mélange réactionnel pendant 5 jours. On traite la solution limpide par environ 1 litre d'éther diéthylique en agitant. Le précipité blanc qui se forme est recueilli sur un filtre, lavé à l'éther diéthylique, séché et recristallisé dans de l'éthanol, ce qui donne le sel d'acide diméthanesulfonique de la 1,4-bis(3-(cyclohexa-
30 neméthylcarbamyguanidino)propyl) pipérazine, P_f 178-180°C.

Exemple VI

Cet exemple illustre la préparation de la 1,4-bis(3-(tert-octylcarbamyguanidino)propyl) pipérazine.

On dissout 15,3 g (0,07 mole) d'iodure de S-méthylisothiuronium dans 75 ml d'acétone anhydre et on ajoute 11 ml de triéthylamine tout en refroidissant la solution dans un bain de glace. On
35 ajoute goutte à goutte, sur une période d'environ 5 minutes, 10,87 g

(0,07 mole) d'isocyanate de tert-octyle dissous dans 10 ml d'acétone. Il se forme immédiatement un précipité. On agite le mélange pendant 3,5 heures. On élimine le précipité par filtration, on traite le filtrat avec de l'eau et on le laisse reposer pendant une nuit dans un réfrigérateur. La gomme qui se forme est séparée de l'eau par décantation et dissoute dans de l'éther diéthylique. On extrait la solution par de l'eau et on chasse l'éther à la température ambiante, ce qui donne 15,3 g d'une huile limpide. On dissout 7 g de cette huile dans 30 ml d'alcool isopropylique et on ajoute goutte à goutte 2,9 ml d'acide chlorhydrique concentré. On traite la suspension obtenue par 15 ml d'éther diéthylique, on recueille le précipité blanc sur un filtre, et on le recristallise dans de l'alcool isopropylique, ce qui donne 3,8 g de chlorhydrate de 1-tert-octyl-4-méthyl-4-isothiobiuret, P_f 187-190°C.

On dissout 8 g de l'huile obtenue ci-dessus dans 30 ml d'alcool isopropylique et on ajoute goutte à goutte 3,2 g (2,2 ml) d'acide méthanesulfonique à 98 % en agitant et refroidissant. On amorce la précipitation en frottant la paroi du ballon. On recueille le précipité, on le lave avec un mélange d'alcool isopropylique et d'éther diéthylique et on le recristallise dans de l'alcool isopropylique, ce qui donne 4,9 g du sel d'acide méthanesulfonique du 1-tert-octyl-4-méthyl-4-isothiobiuret, P_f 141-144°C.

On dissout 3 g (0,0106 mole) du chlorhydrate de 1-tert-octyl-4-méthyl-4-isothiobiuret préparé ci-dessus et 1,07 g (0,0053 mole) de 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine dans 10 ml de méthanol et on laisse reposer pendant une nuit. On traite cette solution par 150 ml d'éther et on la refroidit pendant 2 heures. On recueille le précipité qui se forme, on le triture avec de l'éther et on le sèche, ce qui donne 3 g d'un mélange des bi- et tri-chlorhydrates de 1,4-bis(3-(tert-octylcarbamyguanidino)propyl)pipérazine (trouvé : 2,2 moles d'HCl), P_f 135-139°C, effervescence.

Exemple VII

Cet exemple illustre la synthèse de la 1,4-bis(3(2-éthylhexyl)carbamyguanidino)propyl)pipérazine.

On dissout 15,3 g (0,07 mole) d'iodure de S-méthylisothiuronium dans 75 ml d'acétone contenant 11 ml de triéthylamine. On ajoute goutte à goutte 10,9 g (0,07 mole) d'isocyanate de 2-éthylhexyle dissous dans 10 ml d'acétone et on laisse reposer

le mélange pendant 2 heures. On élimine par filtration le précipité formé. Le filtrat, après traitement par 500 ml d'eau, donne une huile que l'on dissout dans de l'alcool isopropylique froid et à laquelle on ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à acidification de la solution. En agitant et en refroidissant, il se forme un précipité qu'on recueille, qu'on lave à l'alcool isopropylique et qu'on sèche, ce qui donne le chlorhydrate de 1-(2-éthylhexyl)-4-méthyl-4-isothiobiuret, P_f 128-130°C.

On dissout environ 9,4 g de l'huile préparée ci-dessus dans 20 ml d'alcool isopropylique et on ajoute 3,8 g d'acide méthanesulfonique à 98 %. On recueille sur un filtre le précipité formé, on le lave à l'alcool isopropylique et on le recristallise dans de l'alcool isopropylique, ce qui donne le sel d'acide méthanesulfonique du 1-(2-éthylhexyl)-4-méthyl-4-isothiobiuret, P_f 112-114°C.

On dissout 1,5 g (0,0053 mole) du chlorhydrate de 1-(2-éthylhexyl)-4-méthyl-4-isothiobiuret préparé ci-dessus et 0,53 g (0,00266 mole) de 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine dans 3 ml de méthanol, et on laisse reposer pendant plusieurs heures. Le mélange réactionnel est ensuite traité par environ 150 ml d'éther diéthylique et conservé au froid pendant 3 jours. On fait alors décantier l'éther, on ajoute de l'éther frais et on triture le précipité jusqu'à ce qu'il se solidifie. On recueille ensuite ce précipité sur un filtre et on le sèche, ce qui donne un mélange des di- et tri-chlorhydrates de 1,4-bis(3-((2-éthylhexyl)-carbamylguanidino)propyl)pipérazine, (trouvé : 2,2 moles de HCl), P_f 85-120°C.

Exemple VIII

Cet exemple illustre la synthèse du 1,10-bis-(cyclohexaneméthylcarbamylguanidino)-1,4,7,10-tétraméthyl-1,4,7,10-tétraazadécane.

On dissout 3,19 g (0,012 mole) de chlorhydrate de 1-cyclohexylméthyl-4-méthyl-4-isothiobiuret et 1,21 g (0,006 mole) de 1,4,7,10-tétraméthyltriéthylènetétramine dans 10 ml de méthanol et on laisse reposer pendant 2 jours. On ajoute ensuite 200 ml d'éther diéthylique et on laisse reposer le mélange pendant une nuit dans un réfrigérateur. On décante l'éther, on triture le résidu avec de l'éther diéthylique frais, on le refroidit jusqu'à solidification, on le recueille sur un filtre, on le lave à l'éther

diéthylique et on le sèche, ce qui donne un mélange des di- et tri-chlorhydrates de 1,10-bis-(cyclohexaneméthylcarbamylguanidino)-1,4,7,10-tétraméthyl-1,4,7,10-tétraazadécane (trouvé : 2,5 moles de HCl), P_f 100-120°C avec effervescence.

5 Exemple IX

Cet exemple illustre la synthèse de la 1,4-bis-2-(cyclohexaneméthylcarbamylguanidino)éthylpipérazine par le procédé de l'invention.

10 On mélange 6,5 g (0,02 mole) du sel d'acide méthanesulfonique du 1-cyclohexaneméthyl-4-méthyl-4-isothiobiuret à 1,7 g (0,01 mole) de 1,4-(2-aminoéthyl)pipérazine dans 10 ml de méthanol et on laisse reposer la suspension obtenue pendant une semaine.

15 On recueille le précipité, on le triture avec du méthanol froid, on le recueille de nouveau, on le lave au méthanol, on le sèche et on le recristallise dans du méthanol, ce qui donne 3,6 g du sel d'acide diméthanesulfonique de la 1,4-bis-2-(cyclohexaneméthylcarbamylguanidino)éthylpipérazine, P_f 192-193°C.

Exemple X

20 Cet exemple illustre la synthèse d'autres composés de l'invention.

Conformément aux modes opératoires des exemples IV-IX, on prépare les composés énumérés dans le tableau II par réaction des réactifs indiqués dans ce tableau.

TABLEAU II

REACTIFS	PRODUITS
ISOTHIABIURET	DIAMINE
Chlorhydrate de 1-(n-octyl)-4-méthyl-4-isothiabiuret	1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine
Chlorhydrate de 1-(2-ethylhexyl)-4-méthyl-4-isothiabiuret	1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine
Chlorhydrate de 1-(1,1,3,3,tetraméthylbutyl)-4-méthyl-4-isothiabiuret	1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine
Chlorhydrate de 1,4-diméthyl-4-isothiabiuret	1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine
Chlorhydrate de 1-décyl-4-isothiabiuret	1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine
Chlorhydrate de 1-(1,5-diméthylhexyl)-4-méthyl-4-isothiabiuret	1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine
Chlorhydrate de 1-(1,3-diméthylpentyl)-4-méthyl-4-isothiabiuret	1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine
Chlorhydrate de 1-(1,4-diméthylpentyl)-4-méthyl-4-isothiabiuret	1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine
Chlorhydrate de 1-(1-méthylhexyl)-4-méthyl-4-isothiabiuret	1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine
	Dichlorhydrate de 1,4-bis-[3-(n-octylcarbamyguanidino)-propyl] piperazine Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(2-ethylhexylcarbamyguanidino)-propyl] piperazine Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(1,1,3,3-tetraméthylbutylcarbamyguanidino)propyl] piperazine Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-méthylcarbamyguanidino)propyl] piperazine Dichlorhydrate de 1,4-bis-[3-(décylcarbamyguanidino)propyl] piperazine Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(1,5-diméthylhexylcarbamyguanidino)propyl] piperazine Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(1,3-diméthylpentylcarbamyguanidino)propyl] piperazine Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(1,4-diméthylpentylcarbamyguanidino)propyl] piperazine Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(1-méthylhexylcarbamyguanidino)propyl] piperazine

TABLEAU II (Suite)

ISOTHIOBIURET	REACTIFS	DIAMINE	PRODUITS
Chlorhydrate de 1-(9-deceny1)-4-méthyl-4-isothiobiuret		1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine	Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(9-deceny1carbamy1guanidino)propyl]piperazine
Chlorhydrate de 1-(3-butynyl)-4-méthyl-4-isothiobiuret		1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine	Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(3-butynylcarbamy1guanidino)propyl]piperazine
Methane sulfonate de 1-cyclohexyl-4-méthyl-4-isothiobiuret		1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine	Dimethane sulfonate de 1,4-bis[3-(cyclohexylcarbamy1guanidino)propyl]piperazine
Chlorhydrate de 1-cyclohexylméthyl-4-méthyl-4-isothiobiuret		1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine	Dichlorhydrate de 1,4-[3-(cyclohexylméthylcarbamy1guanidino)propyl]piperazine
Chlorhydrate de 1-(4-chlorobenzyl)-4-méthyl-4-isothiobiuret		1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine	Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(benzylcarbamy1guanidino)propyl]piperazine
Chlorhydrate de 1-2-(4-chlorophenyl)éthyl-4-méthyl-4-isothiobiuret		1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine	Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(2-(4-chlorophenyl)éthyl)carbamy1guanidino)propyl]piperazine
Chlorhydrate de 1-[1-(4-chlorophenyl)éthyl]-4-méthyl-4-isothiobiuret		1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine	Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(1-(4-chlorométhyl)éthylcarbamy1guanidino)propyl]piperazine
Chlorhydrate de 1-[2-(4-chlorophenyl)-1,1-diméthyl]éthyl]-4-méthyl-4-isothiobiuret		1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine	Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(2-(4-chlorophenyl)-1,1-diméthyl)éthylcarbamy1guanidino)propyl]piperazine
Chlorhydrate de 1-(3-trifluorométhylbenzyl)-4-méthyl-4-isothiobiuret		1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine	Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(3-trifluorométhylbenzyl, carbamy1-guanidino)propyl]piperazine
Chlorhydrate de 1-(3-cyclohexen-1-ylméthyl)-4-méthyl-4-isothiobiuret		1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine	Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(3-cyclohexen-1-ylméthyl)carbamy1-guanidino)propyl]piperazine

TABLEAU II (Suite)

REACTIFSISOTHIABIURETS

Chlorhydrate de 1-(2-norbornyl)-4-méthyl-4-isothiabiuret

Methane sulfonate de 1-(1-adamantyl)-4-méthyl-4-isothiabiuret

Chlorhydrate de 1-(1-adamantylmethyl)-4-méthyl-4-isothiabiuret

Chlorhydrate de 1(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-4-méthyl-4-isothiabiuret

Chlorhydrate de 1-(4-chlorophenyl)-4-méthyl-4-isothiabiuret

Chlorhydrate de 1-benzyl-4-méthyl-4-isothiabiuret

Chlorhydrate de 2-indanyl-4-méthyl-4-isothiabiuret

Chlorhydrate de 1-cyclohexylmethyl-4-méthyl-4-isothiabiuret

Chlorhydrate de 1-cyclohexylmethyl-4-méthyl-4-isothiabiuret

Chlorhydrate de 1-cyclohexylmethyl-4-méthyl-4-isothiabiuret

Chlorhydrate de 1-cyclohexylmethyl-4-méthyl-4-iso-2,4-dithiabiuret

DIAMINE

1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine

1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine

1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine

1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine

1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine

1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine

1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine

N,N-bis (3-aminopropyl) méthylamine

1,4-bis (2-aminoethyl) piperazine

1,4-bis (3-aminopropyl) , 1,4-diaza-cycloheptane

N,N-bis (2-aminoethyl) méthylamine

PRODUITS

Dichlorhydrate de 1,4-bis-[3-(2-norbornylcarbamyguanidino) propyl] piperazine

Dimethane sulfonate de 1,4-bis [3-(1-adamantylcarbamyguanidino) propyl] piperazine

Dichlorhydrate de 1,4-bis-[3-(1-adamantylmethylcarbamyguanidino) propyl] piperazine

Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)carbamyguanidino) propyl] piperazine

Dichlorhydrate de 1,4-[3-(4-chlorophenylcarbamyguanidino) propyl] piperazine

Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(benzylcarbamyguanidino) propyl] piperazine

Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(2-indanylcarbamyguanidino) propyl] piperazine

Trichlorhydrate de 1,7-bis(cyclohexylmethylcarbamyguanidino)-3-méthyl-3-azaheptane

Dichlorhydrate de 1,4-bis[2-(cyclohexylmethylcarbamyguanidino) ethyl] piperazine

Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-(cyclohexylmethylcarbamyguanidino) propyl]-1,4-diazacycloheptane

Trichlorhydrate de 1,5-bis(cyclohexylmethylthiocarbamyguanidino)-4-méthyl-4-azapentane

TABLEAU II (Suite)

REACTIFS

ISOTHIOBIURETS

DIAMINE

Methane sulfonate de 1-cyclohexylmethyl-4-methyl-4-isothiobiuret

Chlorhydrate de 1-cyclohexylmethyl-4-methyl-4-isothiobiuret

Chlorhydrate de 1-cyclohexylmethyl-4-methyl-4-isothiobiuret

Methane sulfonate de 1-(1-adamantyl)-4-methyl-4-isothiobiuret

Methane sulfonate de 1-(1-adamantyl)-4-methyl-4-isothiobiuret

Methane sulfonate de 1-t-butyl-4-methyl-4-isothiobiuret

Methane sulfonate de 1-cycloheptyl-4-methyl-4-isothiobiuret

Methane sulfonate de 1-n-hexyl-4-methyl-4-isothiobiuret

Methane sulfonate de 1-(1-cyclohexylethyl)-4-methyl-4-isothiobiuret

Methane sulfonate de 1-tert-octyl-4-methyl-4-isothiobiuret

1,4-bis (2-aminoethyl) piperazine

bis (3-aminopropyl) methylamine

5,8-dimethyl-2,5,8,11-tetraazadecane

1,4 bis (2-aminoethyl) piperazine

1,4-bis (4-aminobutyl) piperazine

1,4-bis (2-aminopropyl) piperazine

1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine

1,4-bis (3-aminopropyl) piperazine

1,4-bis (2-aminoethyl) piperazine

1,4-bis (2-aminoethyl) piperazine

PRODUITS

Dimethane sulfonate de 1,4-bis [2-(cyclohexylmethylcarbamyguanidino) ethyl] piperazine

Dichlorhydrate de 1,7-bis [(cyclohexylmethyl) carbamylguanidino]-4-methyl-4-azaheptane

Dichlorhydrate de 1,10-bis [(cyclohexylmethyl) carbamylguanidino]-1,4,7,10-tetramethyl-1,4,7,10-tetraazadecane

Dimethane sulfonate de 1,4-bis [2-((1-adamantyl) carbamylguanidino) ethyl] piperazine

Dimethane sulfonate de 1,4-bis [4-((1-adamantyl) carbamylguanidino) propyl] piperazine

Dimethane sulfonate de 1,4-bis [3-(t-butylcarbamylguanidino) propyl] piperazine

Dimethane sulfonate de 1,4-bis [3-(cycloheptylcarbamylguanidino) propyl] piperazine

Dimethane sulfonate de 1,4-bis [3-(n-hexylcarbamylguanidino) propyl] piperazine

Dimethane sulfonate de 1,4-bis [2-(1-cyclohexylethyl) carbamylguanidino) ethyl] piperazine

Dimethane sulfonate de 1,4-bis [2-(tert-octylcarbamylguanidino) ethyl] piperazine

Exemple XI

Cet exemple montre l'efficacité anti-microbienne des composés de l'invention in vitro.

- 5 On détermine par le procédé décrit ci-dessus, la concentration minima inhibitrice de plusieurs composés de l'invention vis-à-vis du micro-organisme S. mutans, souche OMZ-176E. Les résultats sont rassemblés dans le tableau III. On utilise comme témoin le diacétate de chlorhexidine, agent anti-microbien efficace du commerce.

TABLEAU III

COMPOSE

	<u>CMI</u> γ/ml
1,7-bis (4-chlorophénylcarbamyguanidino) -4-méthyl-4-azaheptane	0,625
1,4-bis [3-(4-chlorophénylcarbamyguanidino) propyl] pipérazine	0,156 - 0,312
1,8-bis (4-chlorophénylcarbamyguanidino) -3,6-diméthyl-3,6-diazaheptane	1,25
Dichlorhydrate de 1,4-bis [3-(1-adamantylcarbamyguanidino) propyl] pipérazine	0,625
Dichlorhydrate de 1,4-bis [(3-cyclohexylméthylcarbamyguanidino) propyl] pipérazine	1,25
Dichlorhydrate de 1,4-bis [3-(1,1,3,3-tétraméthylbutylcarbamyguanidino) propyl] pipérazine	1,25
Dichlorhydrate de 1,4-bis [3-(n-octylcarbamyguanidino) propyl] pipérazine	2,50
Dichlorhydrate de 1,4-bis [3-(2-éthylhexylcarbamyguanidino) propyl] pipérazine	5,0
Dichlorhydrate de 1,4-bis [3-(2-(4-chlorophényl) éthylcarbamyguanidino) propyl] pipérazine	1,25
Diacétate de chlorhexidine	0,156 - 0,312

Exemple XII

On essaie l'activité anti-microbienne in vitro de plusieurs composés de l'invention vis-à-vis de plusieurs micro-organismes pathogènes en utilisant le procédé décrit ci-dessus, 5 excepté qu'on utilise comme milieu un bouillon de tripticase de soja au lieu de l'infusion cerveau-cœur à mi-concentration. Les résultats qui sont donnés dans le tableau IV montrent que les composés de l'invention présentent une activité anti-microbienne vis-à-vis des agents pathogènes courants E. coli, S. aureus, C. 10 albicans, A. niger, et Ps. aeruginosa.

TABLEAU IV
CONC. MINIMA INHIBITRICE MGC/ML

Composé	E. coli	S. aureus	Ps. aeruginosa	C. albicans	A. niger
Sel d'acide diméthane sulfonique de la 1,4-bis[3-(cyclohexylméthylcarbonylguanidino)propyl]pipérazine	6,25	0,78	100	6,25	12,5
Sel d'acide diméthane sulfonique de la 1,4-bis[3-((1-adamantyl)carbonylguanidino)propyl]pipérazine	25	6,25	50	12,5	12,5
Sel d'acide diméthanesulfonique de la 1,4-bis[3-(cyclohexylcarbonylguanidino)propyl]pipérazine	100	50	100	50	100
Sel d'acide diméthanesulfonique de la 1,4-bis[3-(cycloheptylméthylcarbonylguanidino)propyl]pipérazine	12,5	0,78	12,5	0,78	50
Sel d'acide diméthanesulfonique de la 1,4-bis[2-((1-adamantyl)carbonylguanidino)éthyl]pipérazine	12,5	0,39	6,25	0,78	50
Dichlorhydrate de 1,4-bis[3-((1-méthylhexyl)carbonylguanidino)propyl]pipérazine	12,5	1,56	25	6,25	25
Chlorhexidine	1,56	0,39	50	3,12	12,5

Exemple XIII

On compare les propriétés de coloration du composé de l'exemple II à celles de la chlorhexidine conformément au mode opératoire suivant.

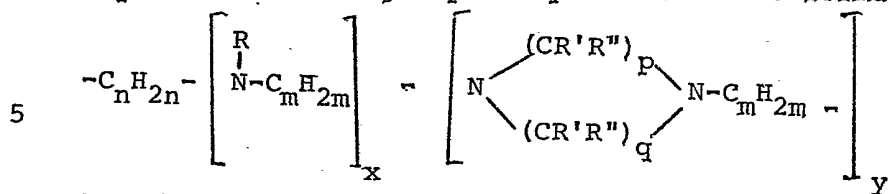
- 5 On prépare des solutions d'essai contenant 0,2 % et 1 % de chlorhexidine et 0,2 % et 1 % du composé de l'exemple 2 sous forme de triméthanesulfonate.

- 10 On suspend à des fils des incisives humaines extraites que l'on utilise sans nettoyage ou autre traitement pouvant éliminer la pellicule dentaire. On plonge chaque jour pendant 10 minutes chacune des dents dans l'une des solutions d'essai, puis on les suspend dans de la salive stimulée entière et on les fait incubé à 37°C pendant 24 heures.

- 15 Après avoir exposé les dents aux solutions d'essai pendant 10 jours, une coloration brun-grisâtre n'est notée que sur les dents exposées à la chlorhexidine. Le degré de coloration semble être indépendant de la concentration de cet agent. Les dents exposées au composé de l'exemple II ne présentent aucun signe de coloration.

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule Z-B-Y-B-Z dans laquelle Y est un groupe alkylène azoté de formule développée :



dans laquelle : n = 2-4

m = 2-4

p = 1,2

q = 2-4

x = 0-3

y = 0-2

x = 0 lorsque y ≠ 0 et y = 0 lorsque x ≠ 0 ;

R est l'hydrogène ou un hydrocarbure en C₁-C₈ choisi parmi le

groupe comprenant un alkyle, un alcényle, un alcynyle, un cycloalkyle et un aralkyle ; R' et R'' sont chacun l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄ et peuvent être identiques ou différents ; B est un groupe

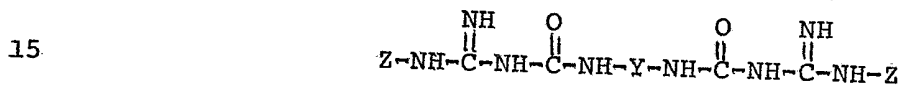
guanidino substitué choisi parmi les groupes carbamylguanidino et thiocarbamylguanidino ; Z est choisi parmi le groupe comprenant un

alkyle en C₁-C₁₂ ; un di(alkylamino en C₁-C₁₀)-(alkyle en C₁₀-C₂) contenant un total de 4 à 12 atomes de carbone ; un alcényle en

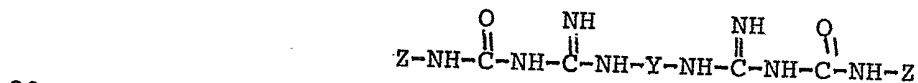
C₃-C₁₂ ; un alcynyle en C₃-C₁₂, un cycloalkyle en C₃-C₁₂, un cycloalkylalkyle en C₄-C₁₂, un cycloalcényle en C₆-C₁₂, un cycloalcénylalkyle en C₇-C₁₄, un polycycloalkyle en C₈-C₁₂, un polycycloalkylalkyle en C₉-C₁₄, un polycycloalcényle en C₈-C₁₂, un polycycloalcénylalkyle en C₉-C₁₄, un (alcoxy en C₁-C₁₀)-(alkyle en C₁₀-C₂) contenant un total de 3 à 14 atomes de carbone ; un (alkylthio en C₁-C₁₀)-(alkyle en C₁₀-C₂) contenant un total de 3 à 14 atomes de carbone ; un phénoxy-(alkyle en C₂-C₆) ; un phénylthio-(alkyle en C₂-C₆) ; un aryle en C₆-C₁₄ ; un aralkyle en C₇-C₁₄ et un arylcycloalkyle ; un benzocycloalkyle en C₉-C₁₂, un aryle en C₆-C₁₄ et un aralkyle substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle inférieur, trifluorométhyle, alcoxy inférieur, trifluorométhoxy, phénoxy, alkylthio inférieur, halo, nitro, cyano, acyle en C₂-C₆, benzoyl, alcoxycarbonyl, di(alkyle inférieur)amino, (alkyle inférieur)-sufonyl, fluorosulfonyl et alkylsulfinyl ; ainsi que les sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que Z est choisi parmi les radicaux alkyle en C₄-C₁₂, cycloalkyle en C₅-C₁₀, cycloalkylalkyle en C₆-C₁₀, 3-cyclohexène-1-ylméthyle, polycycloalkyle en C₇-C₁₀, polycycloalkylalkyle en C₈-C₁₂, phényle, naphthyle, phényl-(alkyle en C₁-C₄), phényl-(cycloalkyle en C₃), alkylphényle en C₁-C₄, alkylbenzyle en C₁-C₃, trifluorométhylphényle, trifluorométhylbenzyle, trifluorométhylphényléthyle, alkoxyphényle en C₁-C₄, trifluorométhoxyphényle, phénoxyphényle, alkylthiophényle en C₁-C₄, halophényle, halobenzyle, halophényléthyle, acylphényle en C₂-C₄, alkoxy-carbonylphényle en C₁-C₄ et alkylsulfonylphényle en C₁-C₄.

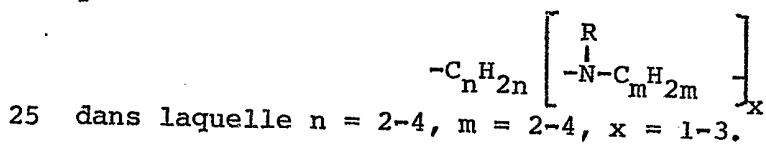
3. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



4. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :

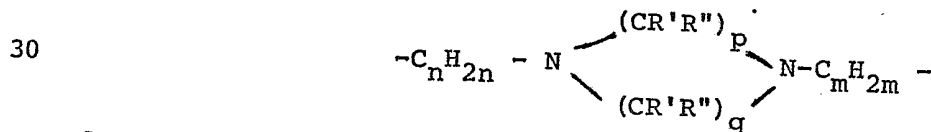


5. Composé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que Y est un groupe alkylène azoté répondant à la formule développée :



dans laquelle n = 2-4, m = 2-4, x = 1-3.

6. Composé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que Y est un groupe cycloalkylène azoté répondant à la formule développée :



dans laquelle n = 2-4, m = 2-4, p = 1 ou 2, q = 2-4.

7. Composé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que Z est choisi parmi les radicaux alkyle en C₄-C₁₂, cycloalkyle en C₅-C₁₀, cycloalkyle en C₆-C₁₀, 3-cyclohexène-1-ylméthyle, polycycloalkyle en C₇-C₁₀, polycycloalkylalkyle en C₈-C₁₂, phényle, naphthyle, phényl-(alkyle en C₁-C₄), phényl-cycloalkyle en C₃, alkylphényle en C₁-C₄, alkylbenzyle en C₁-C₃, trifluorométhylphényle, trifluorométhylbenzyle, trifluorométhylphényléthyle, alkoxyphényle en C₁-C₄, trifluorométhoxyphényle, phénoxyphényle,

alkylthiophényle en C_1-C_4 , halophényle, halobenzyle, halophényl-éthyle, acylphényle en C_2-C_4 , alcoxycarbonylphényle en C_1-C_4 et alkylsulfonylphényle en C_1-C_4 .

8. Composé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que Y est choisi parmi les radicaux 3-alkyle inférieur-3-aza-1,5-pentanediyale, 3-alkyle inférieur-3-aza-1,6-hexanediyale, 5-alkyle inférieur-5-aza-1,7-heptanediyale, 4-alkyle inférieur-4-aza-1,8-octanediyale, 7-alkyle inférieur-7-aza-1,9-nonanediyale, 1,4-pipérazinebis(alcanediyale inférieur), 1,4-diazacycloheptane-bis(alcanediyale inférieur), 1,4-diazacyclooctane-bis(alcanediyale inférieur), 1,5-diazacyclooctane-bis(alcanediyale inférieur, et Z est choisi parmi les radicaux alkyle en C_4-C_{12} , cycloalkyle en C_5-C_{10} , cycloalkylalkyle en C_6-C_{10} , 3-cyclohexène-1-ylméthyle, polycycloalkyle en C_7-C_{10} , polycycloalkylalkyle en C_8-C_{12} , phényle, naphtyle, phényl-(alkyle en C_1-C_4), phényl-(cycloalkyle en C_3), alkylphényle en C_1-C_4 , alkylbenzyle en C_1-C_3 , trifluorométhylphényle, trifluorométhylbenzyle, trifluorométhylphényléthyle, alcoxyphényle en C_1-C_4 , trifluorométhoxyphényle, phénoxyphényle, alkylthiophényle en C_1-C_4 , halophényle, halobenzyle, halophényléthyle, acylphényle en C_2-C_4 , alcoxycarbonylphényle en C_1-C_4 et alkylsulfonylphényle en C_1-C_4 .

9. Composé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que Y est choisi parmi les radicaux 3-méthyl-3aza-1,5-pentanediyale, 4-méthyl-4-aza-1,7-heptanediyale, 5-méthyl-5-aza-1,9-nonanediyale, 3,6-diméthyl-3,6-diaza-1,8-octanediyale, 4,7-diméthyl-4,7-diaza-1,10-décanediyale, 1,4-pipérazinebis(2,1-éthanediyale), 1,4-pipérazinebis(3,1-propanediyale), 1,4-pipérazinebis(1-méthyl-2,1-éthanediyale), 1,4-pipérazinebis(2-méthyl-2,1-éthanediyale), 1,4 pipérazinebis(2-méthyl-3,1-propanediyale), 1,4-(1,4diazacycloheptane-bis(3,1-propanediyale), et Z est choisi parmi les radicaux 2-éthylhexyle, 1,3-diméthylpentyle, 1,4-diméthylpentyle, 1,5-diméthylhexyle, 1,1,3,3-tétraméthylbutyle, 1-méthylhexyle, cyclohexylméthyle, cycloheptylméthyle, cyclopentylméthyle, 3-cyclohexène-1-ylméthyle, 1-adamantyle, 2-norbornyle, 1-adamantylméthyle, phényle, 4-tolyle, 1-phényléthyle, 3-trifluorométhylphényle, 4-trifluorométhylphényle, 4-éthoxyphényle, 3-méthylthiophényle, 4-méthylthiophényle, 2-fluorophényle, 3-fluorophényle, 4-fluorophényle, 2-chlorophényle, 3-chlorophényle, 4-chlorophényle, 2-bromophényle, 3-bromophényle, 4-bromophényle, 4-iodophényle, 4-méthylthio-3-chlorophényle, 1-(4-

chlorophényl)éthyle, 2-(4-chlorophényl)éthyle et 2-(3-trifluorométhylphényl)éthyle.

10. Composé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que Y est le radical 1,4-pipérazinebis(3,1-propanediyle) et en
5 ce que Z est un radical halophényle.

11. Composé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que Y est le radical 1,4-pipérazinebis(3,1-propanediyle) et en ce que Z est le radical trifluorométhylphényle.

12. Composé suivant la revendication 8, caractérisé en
10 ce que Y est le radical 1,4-pipérazinebis(3,1-propanediyle) et en ce que Z est le radical adamantyle.

13. Composé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que Y est le radical 1,4-pipérazinebis(3,1-propanediyle) et en ce que Z est le radical cyclohexylméthyle.

14. Composé suivant la revendication 1, répondant à la
15 formule $Z-B-Y-B-Z.rHA$, dans laquelle $r = 1/4, 1/3, 1/2, 2/3, 3/4, 1, 5/4, 4/3, 3/2, 2, 5/3, 3, 4, 5$ et en ce que HA est un acide minéral ou organique.

15. Composé suivant la revendication 14, caractérisé en
20 ce que cet acide HA est choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, acétique, glycolique, 2,3-dihydroxypropionique, saccharique, gluconique, lactobionique, maléique, fumarique, tartrique, lactique, citrique, malique, méthanesulfonique, éthanesulfonique et ascorbique.

25 16. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1,4-bis[3-(4-chlorophénylcarbamylguanidino)propyl]-pipérazine et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

30 17. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1-[5-(4-chlorophénylcarbamyl)-1-méthyl-1-guanidino]-5-(4-chlorophénylcarbamylguanidino)-3-méthyl-3-azapentane et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

35 18. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1,4-bis[3-(1-adamantylcarbamylguanidino)propyl]pipérazine et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

19. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1,4-bis[3-(cyclohexylméthylcarbamyl-

guanidino)propyl]-pipérazine et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

5 20. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1,4-bis[3-(1,1,3,3-tetraméthylbutyl-carbamylguanidino-propyl)]-pipérazine et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

10 21. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1,10-bis(cyclohexylméthylcarbamylamidino)-1,4,7,10-tetraméthyl-1,4-7,10-tétraazadécane et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

22. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1,4-bis[3-(n-octyl-carbamylguanidino)propyl]-pipérazine et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

15 23. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1,4-bis[3-(4-chlorophényléthylcarbamylguanidino)propyl]-pipérazine et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

20 24. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1,4-bis[3-(2-éthylhexylcarbamylguanidino)propyl]-pipérazine et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

25 25. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1,4-bis[2-(1-adamantylcarbamylguanidino)-1-méthyléthyl]-pipérazine et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

30 26. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1,4-bis[2-(1-adamantylcarbamylguanidino-2-méthyléthyl)]-pipérazine et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

27. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1,4-bis[4-(1-adamantylcarbamylguanidino)butyl]-pipérazine et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

35 28. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1,4-bis[2-(1-méthylhexylcarbamylguanidino-éthyl)]-pipérazine et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

29. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce

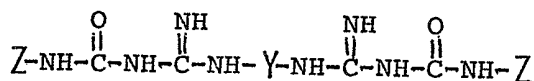
qu'il est constitué par la 1,4-bis[2-(1-adamantylméthyl)carbamylguanidino]éthyl]pipérazine et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

30. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1,4-bis[2-(1-adamantyl)carbamylguanidino]éthyl]-trans-2,5-diméthylpipérazine et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

31. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1,4-bis[2-(1-adamantyl)carbamylguanidino]éthyl]-pipérazine et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

32. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par la 1,4-bis[2-(2-indanyl)carbamylguanidino]éthyl]pipérazine et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

33. Procédé de préparation de composés bis(carbamylguanidinés) de formule :

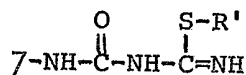


dans laquelle Z est un groupe aliphatique ou alicyclique et Y est un groupe aliphatique, alicyclique, hétérocyclique ou une combinaison de ceux-ci, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un 4-alkyl-4-isothiobiuret substitué en position 1 avec un composé contenant 2 groupes aminos aliphatiques.

34. Procédé suivant la revendication 33, caractérisé en ce que ledit 4-alkyl-4-isothiobiuret substitué en position 1 est un alkyl-4-alkyl-4-isothiobiuret.

35. Procédé suivant la revendication 33, caractérisé en ce qu'il consiste à :

(1) préparer un 4-alkyl-4-isothiobiuret substitué en position 1 de formule :

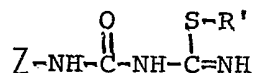


dans laquelle Z est un groupe aliphatique ou alicyclique et R' est un groupe alkyle inférieur,

(2) faire réagir ce 4-alkyl-4-isothiobiuret substitué en position 1 avec un composé contenant 2 groupes aminos aliphatiques.

36. Procédé selon la revendication 33, caractérisé en ce qu'il consiste à :

- (1) préparer un 4-alkyl-4-isothiobiuret substitué en position 1 de formule :



dans laquelle Z est un groupe aliphatique ou alicyclique et R' est un groupe alkyle inférieur ;

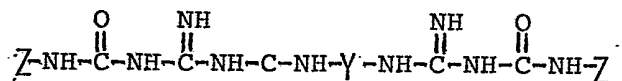
- (2) isoler ledit 4-alkyl-4-isothiobiuret substitué en position 1 ;
 (3) faire réagir ce 4-alkyl-4-isothiobiuret substitué en position 1 avec un composé contenant deux groupes aminos aliphatiques.

37. Procédé selon la revendication 33, caractérisé en ce que la réaction s'effectue en utilisant le méthanol comme solvant des réactifs.

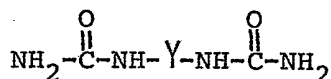
38. Procédé selon la revendication 33, caractérisé en ce qu'on utilise l'alcool isopropylique comme solvant des réactifs.

39. Procédé selon la revendication 33, caractérisé en ce qu'il s'effectue à une température de 20 à 60°C

40. Procédé de préparation de composés bis-(carbamylguanidinés) de formule :



dans laquelle Z est un groupe aryle et Y est un groupe aliphatique alicyclique, hétérocyclique ou une combinaison de ceux-ci, caractérisé en ce qu'on fait réagir un isocyanate d'aryle de formule $\text{ZN}=\text{C}=\text{O}$ avec un composé bisguanidiné de formule :



41. Procédé selon la revendication 40, caractérisé en ce que ledit groupe aryle est un groupe 4-chlorophényle.

42. Procédé selon la revendication 40, caractérisé en ce que ledit groupe hétérocyclique est un groupe 1,4-pipérazinebis (3,1-propanediyle).

43. Procédé selon la revendication 40, caractérisé en ce que ledit groupe hétérocyclique est un groupe 1,4-pipérazinebis (3,1-éthanediyle).

44. Procédé selon la revendication 40, caractérisé en ce que ladite réaction s'effectue dans de l'acétone.