(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
24 mars 2016 (24.03.2016)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2016/042280 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 213/38 (2006.01) *C09D 5/16* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
A61K 31/4425 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
C09D 5/14 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2015/052528

(22) Date de dépôt international :
21 septembre 2015 (21.09.2015)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
14 58891 19 septembre 2014 (19.09.2014) FR

(71) Déposants : **UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS** [FR/FR]; Pôle Valorisation Grand Château Parc Valrose 28, Avenue Valrose - BP 2135, F-06103 Nice (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS -** [FR/—]; 3, rue Michel Ange, Paris, 75016 (FR).

(72) Inventeurs : **LEGRAVE, Nathalie**; 12 bis rue du Grand Pin, F-06100 Nice (FR). **AMADE, Philippe**; 134 avenue de Rimiez, F-06100 Nice (FR). **MEHIRI, Mohamed**; 27 boulevard Raimbaldi, F-06100 Nice (FR).

(74) Mandataire : **CABINET PLASSERAUD**; 52 rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

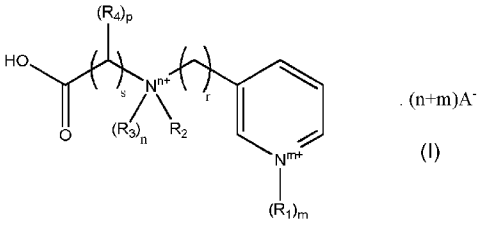
Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

WO 2016/042280 A1

(54) Title : CONJUGATES OF AMINO ACID-PYRIDINE/PYRIDINIUM AND USES THEREOF AS BIOCIDAL AGENTS

(54) Titre : CONJUGUES D'ACIDE AMINE-PYRIDINE/PYRIDINIUM ET LEURS UTILISATIONS EN TANT QU'AGENTS BIOCIDES



(I)

(57) Abstract : The invention relates to the uses of compounds of formula I, which are conjugates of amino acid-pyridine/pyridinium having biocidal properties, and novel amino-acid-pyridine/pyridinium conjugated compounds.

(57) Abrégé : La présente invention porte sur les utilisations de composés de Fromule I qui sont des conjugués d'acide aminé-Pyridine/pyridinium ayant des propriétés biocides, et de nouveaux composés conjugués d'acide aminé-Pyridine/pyridinium.

CONJUGUES D'ACIDE AMINE-PYRIDINE/PYRIDINIUM ET LEURS UTILISATIONS EN TANT QU'AGENTS BIOCIDES

Domaine de l'invention

La présente invention concerne les utilisations de composés qui sont des conjugués d'acide aminé-Pyridine/pyridinium ayant des propriétés biocides, et de nouveaux composés conjugués d'acide aminé-Pyridine/pyridinium.

Contexte de l'invention

Tout objet immergé est susceptible de subir un phénomène connu sous le nom de salissure et défini comme étant le dépôt ou le développement de micro- ou de macro-organismes vivants. Il existe, par exemple, près de 25 000 espèces marines susceptibles de se fixer et de coloniser des surfaces immergées dans l'environnement marin. Les plus communes sont des bactéries, des micro-algues, des algues (vertes ou brunes) et des invertébrés marins : bryozoaires, mollusques (bernacles), ascidies ou éponges.

Ce phénomène est constitué de plusieurs étapes successives : adsorption de molécules organiques et formation d'un "film primaire", adhésion de bactéries sur le "film primaire", développement et croissance de couches successives de colonies bactériennes et formation d'un "biofilm", fixation et développement de cellules eucaryotes, puis de larves, et enfin, après métamorphoses, d'organismes sessiles qui occupent très rapidement la totalité de la surface disponible.

Les conséquences de ce phénomène sont à la fois économiques (corrosion rapide et augmentation du poids des surfaces colonisées, surconsommation en carburant, frais d'entretien) et écologiques (augmentation des émissions de gaz à effet de serre, introduction de nouvelles espèces, augmentation de rejets toxiques).

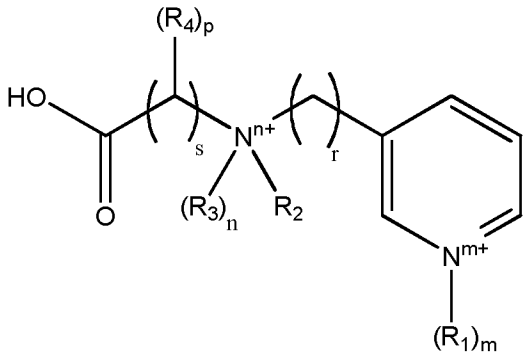
Afin d'empêcher ce phénomène, différentes stratégies ont été mises en place dont la plus commune est l'utilisation de peintures antisalissures. Ces peintures comprennent des composés ayant des propriétés biocides, dont les plus efficaces et les plus répandus étaient l'Oxyde de Tributyl Etain (TBTO) et ses dérivés. Ces composés ont été interdits en 2008 car ils sont très toxiques, surtout pour des organismes non ciblés, et non biodégradables. Ils ont été remplacés par des mélanges d'agents biocides inorganiques (à base de cuivre, par exemple) et de composés biocides organiques, majoritairement des herbicides et des pesticides, non biodégradables également. Les composés inorganiques ne sont efficaces que pour des concentrations élevées (environ 10 µg/L) et l'impact des composés organiques sur la faune et la flore marines n'est pas connu et jugé préoccupant par la commission européenne.

Il serait donc utile de trouver des composés qui puissent être utilisés à de faibles teneurs, pour inhiber la prolifération d'un organisme vivant de façon efficace tout en étant respectueux de l'environnement (biodégradabilité).

Au sens de la présente invention, un organisme vivant est un organisme nuisible pour le milieu l'environnant. Un organisme vivant est, par exemple, une bactérie, une algue, une micro-algue, une balane, une bernacle, une ascidie, un coquillage, une bryophyte, un hydrozoaire, un champignon.

De façon surprenante, la Demanderesse a trouvé des composés qui répondent à ces besoins. En effet, ces composés sont des conjugués d'acide aminé-Pyridine/pyridinium. Ils sont biodégradables. Ils présentent également des propriétés biocides qui leur permettent d'inhiber la prolifération d'un organisme vivant pour une Concentration Minimale Inhibitrice (notée ci-après CMI) comprise de 0,001 partie par million à 10 parties par million (noté ci-après ppm).

Ainsi, l'invention a pour objet, selon un premier aspect, un composé représenté par la Formule 1 suivante :



. (n+m)A⁻

Formule 1

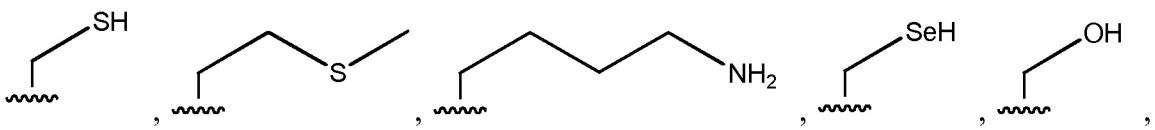
dans laquelle

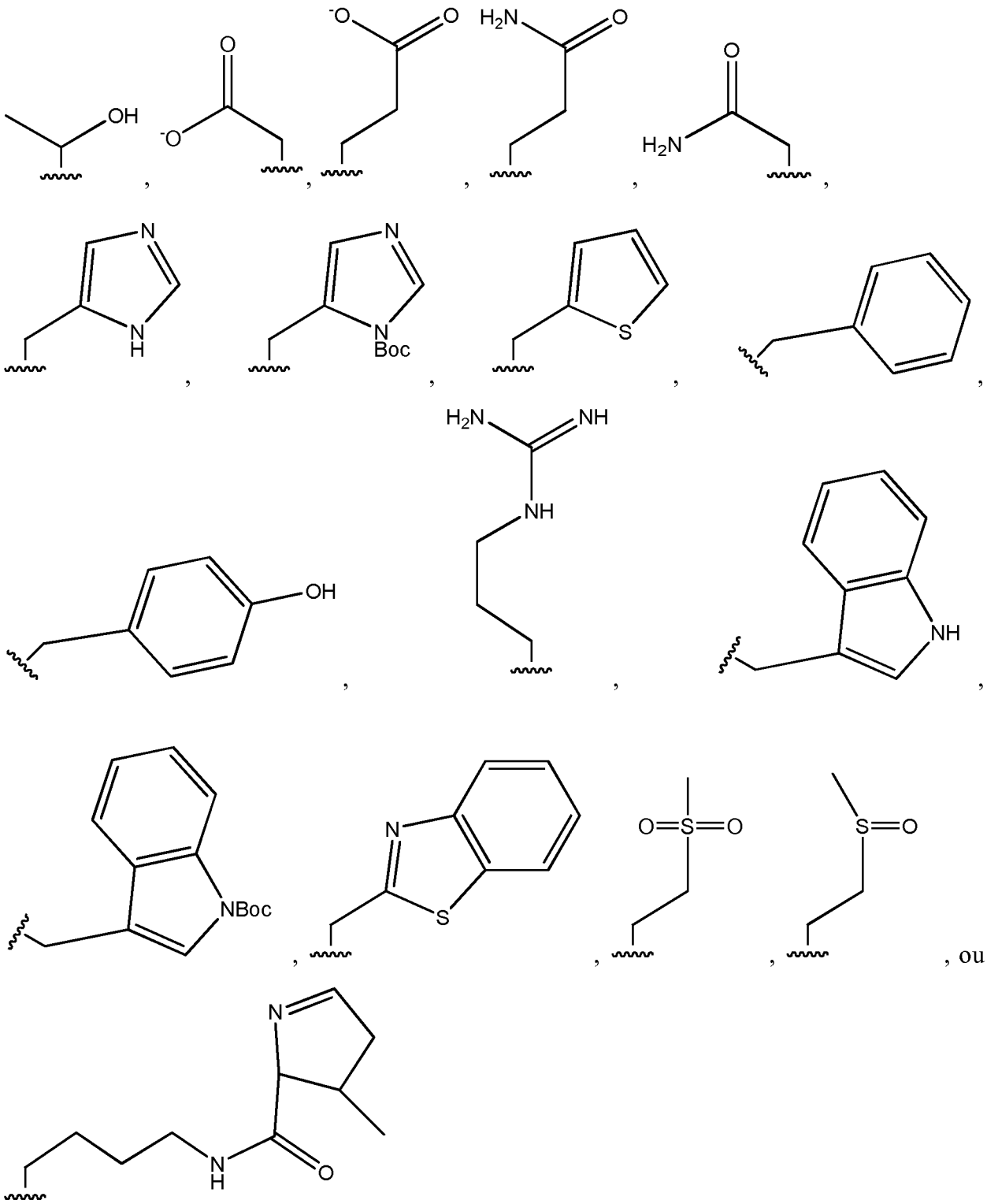
R_1 est un oxygène ; un hydrogène ; un groupe alkyle éventuellement substitué ; un groupe alcényle éventuellement substitué ; un groupe aryle ; un groupe hétérocycloalkyle ; un groupe hétéroaryle ; un groupe hétérocycloalkylium ou un groupe hétéroarylium ;

R_2 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_3 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_4 est un méthyle ; un éthyle ; un *iso*-propyle ; un *sec*-butyle ; un *iso*-butyle ; un phényle ; un groupe représenté par les formules suivantes :





où le trait ondulé indique le site de fixation et Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle,

m et n sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;

p est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2;

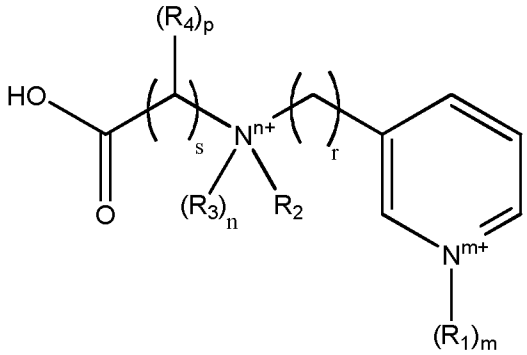
r est un nombre entier de 1 à 12, de préférence choisi parmi 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11, et plus préférentiellement encore égal à 3 ;

s est un nombre entier choisi parmi 1, 2, 3, 4 et 5, de préférence 1 ou 2 ;

A^- est un ion choisi dans le groupe consistant en Cl^-, CF_3COO^-, $CF_3SO_3^-$, I^-, Br^-, ClO_4^- et leurs mélanges ;

destiné à être utilisé en tant qu'agent biocide.

Selon un second aspect, l'invention a également pour objet, l'utilisation d'un composé représenté par la Formule 1 suivante :



. (n+m)A^-

Formule 1

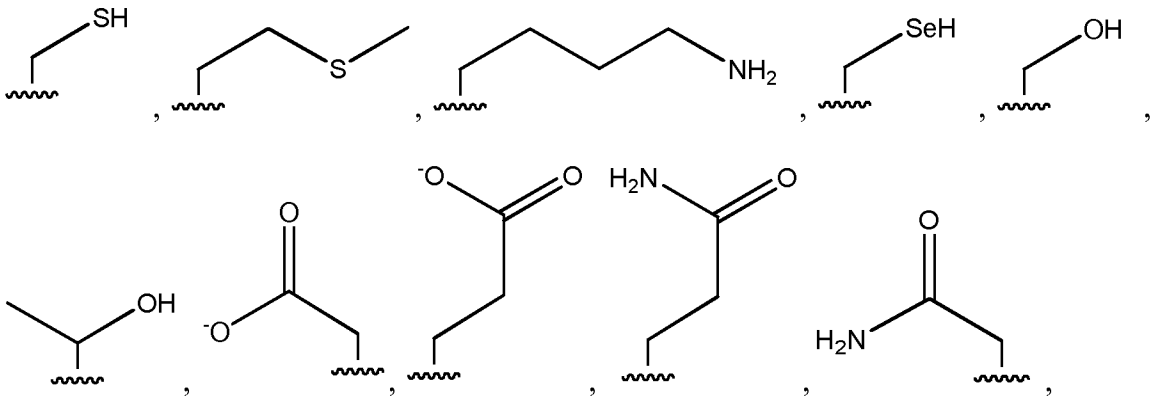
dans laquelle

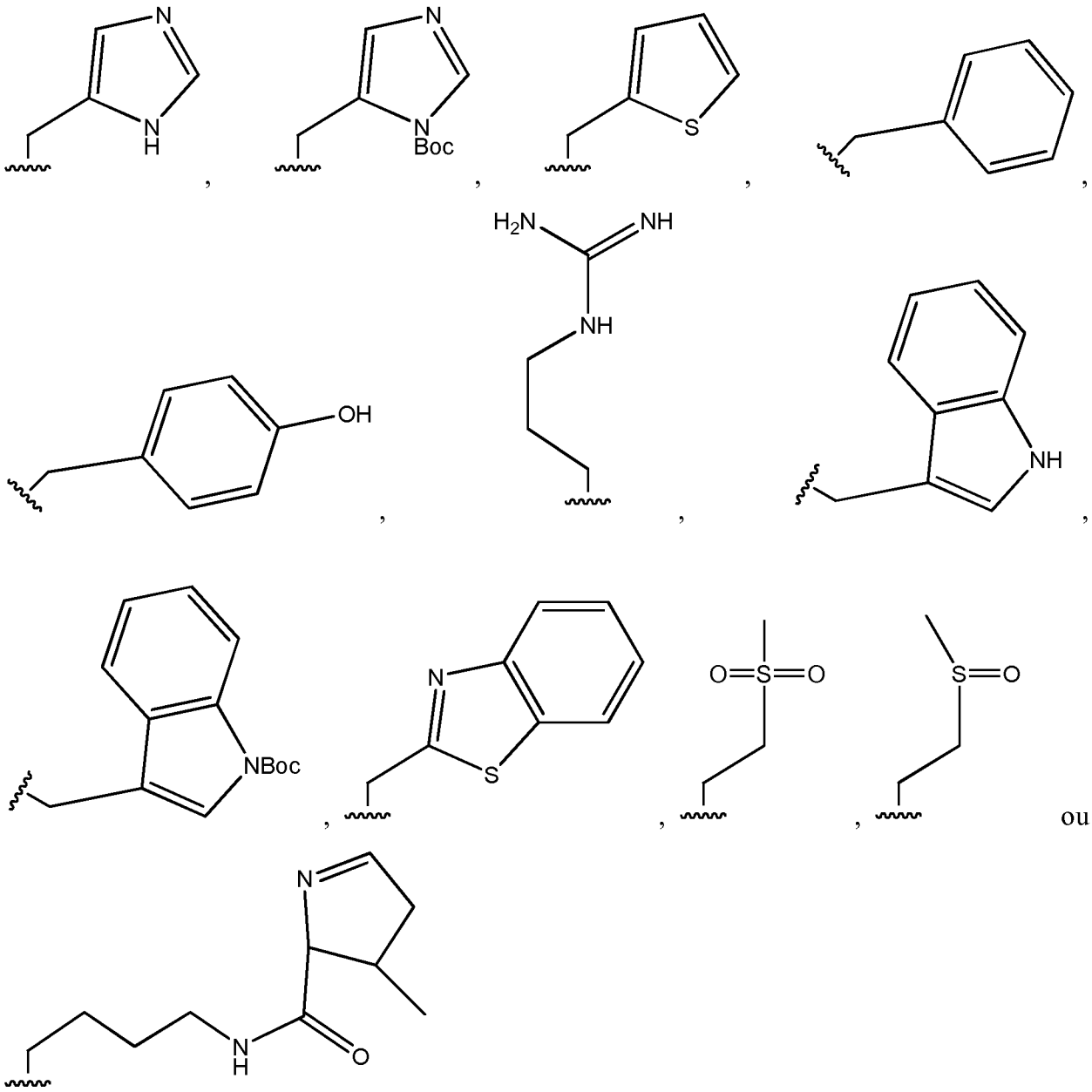
R_1 est un oxygène ; un hydrogène ; un groupe alkyle éventuellement substitué ; un groupe alcényle éventuellement substitué ; un groupe aryle ; un groupe hétérocycloalkyle ; un groupe hétéroaryle ; un groupe hétérocycloalkylium ou un groupe hétéroarylium ;

R_2 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_3 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_4 est un méthyle ; un éthyle ; un *iso*-propyle ; un *sec*-butyle ; un *iso*-butyle ; un phényle ; un groupe représenté par les formules suivantes :





où le trait ondulé indique le site de fixation, et Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle

m et n sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;

p est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2;

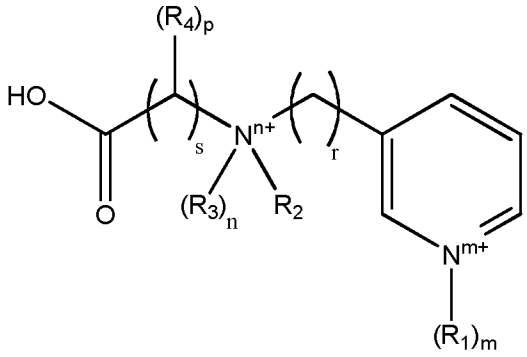
r est un nombre entier de 1 à 12, de préférence choisi parmi 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11, et plus préférentiellement encore égal à 3 ;

s est un nombre entier choisi parmi 1, 2, 3, 4 et 5, de préférence 1 ou 2 ;

A^- est un ion choisi dans le groupe consistant en Cl^-, CF_3COO^-, $CF_3SO_3^-$, I^-, Br^-, ClO_4^- et leurs mélanges,

en tant qu'agent biocide dans un produit destiné au domaine de la construction, dans une peinture antisalissure, en tant que conservateur dans un produit cosmétique, en tant que désinfectant de matériel, ou dans un détergent.

Selon un troisième aspect, l'invention a également pour objet, un composé représenté par la Formule 1 suivante :



. $(n+m)A^-$

Formule 1

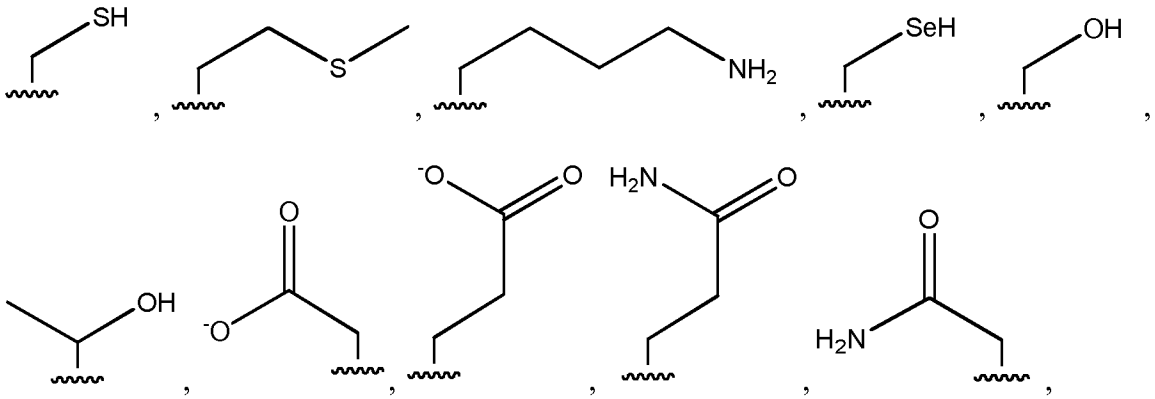
dans laquelle

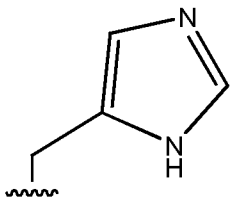
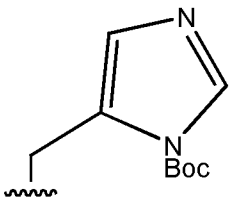
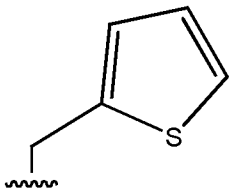
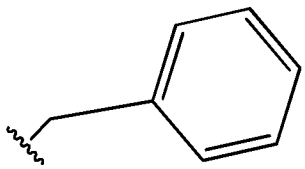
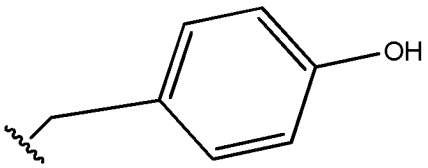
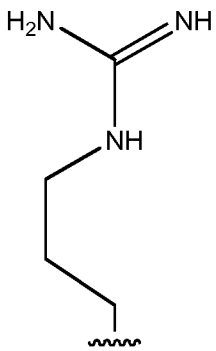
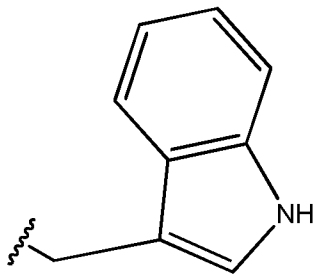
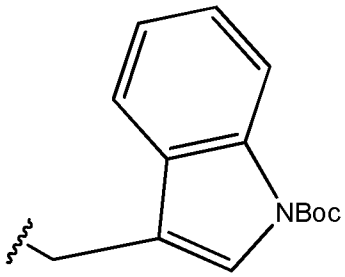
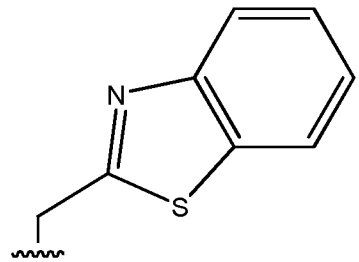
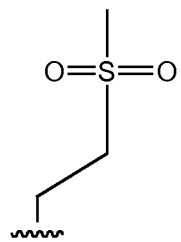
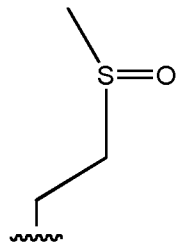
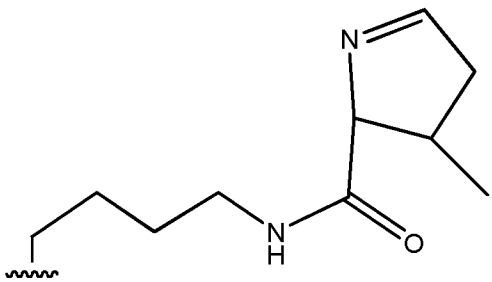
R_1 est un oxygène ; un hydrogène ; un groupe alkyle éventuellement substitué ; un groupe alcényle éventuellement substitué ; un groupe aryle ; un groupe hétérocycloalkyle ; un groupe hétéroaryle ; un groupe hétérocycloalkylium ou un groupe hétéroarylium ;

R_2 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_3 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_4 est méthyle, un éthyle ; un *iso*-propyle ; un *sec*-butyle ; un *iso*-butyle ; un phényle ; un groupe représenté par les formules suivantes :



où le trait ondulé indique le site de fixation, et Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle

m et n sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;

p est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2 ;

r est un nombre entier compris entre 1 et 12, de préférence choisi parmi 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11, et plus préférentiellement encore égal à 3 ;

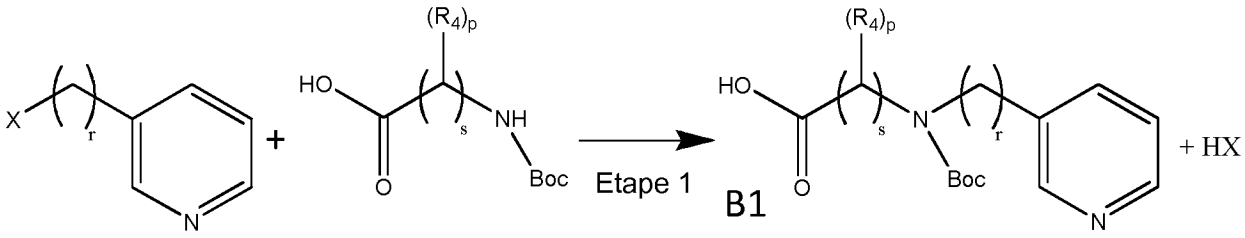
s est un nombre entier choisi parmi 1, 2, 3, 4 et 5, de préférence 1 ou 2 ;

A^- est un ion choisi dans le groupe consistant en Cl^-, CF_3COO^-, $CF_3SO_3^-$, I^-, Br^-, ClO_4^- et leurs mélanges,

avec la condition que si :

1) m=0, n=0, p=0, r=3, s=2 alors R_2 n'est pas un hydrogène,
2) m=0, n=0, p=0, r=2, s=2 alors R_2 n'est pas un hydrogène, et
3) m = 0, n = 0, p = 1, r = 3, s = 1 R_2 est Boc, alors R_4 n'est pas un méthyle.

Selon un quatrième aspect, l'invention a également pour objet, un procédé d'obtention d'un composé selon l'invention ou tel qu'utilisé selon l'invention comprenant l'étape suivante :



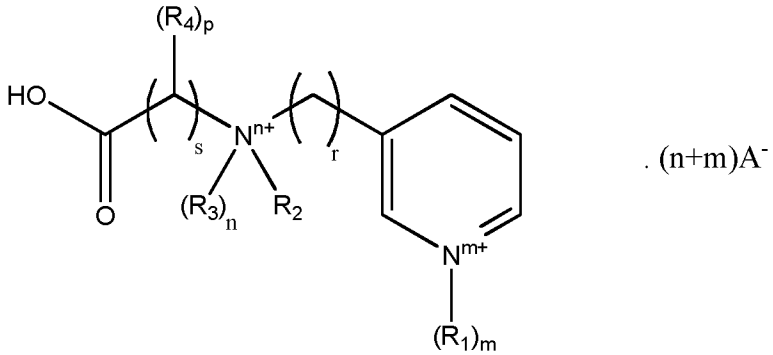
dans lequel X est un halogène, par exemple le brome, le chlore, le fluor, l'iode, de préférence le chlore, les autres éléments étant tels que définis pour le composé selon l'invention ou pour le composé tel qu'utilisé selon l'invention.

Selon un cinquième aspect, l'invention a également pour objet une composition comprenant au moins un composé de Formule 1 ou un composé selon l'invention ou obtenu par le procédé selon l'invention et un excipient et/ou un solvant.

Description détaillée de l'invention

Utilisation

Selon un premier aspect, la présente invention concerne un composé représenté par la Formule 1 suivante :



. (n+m)A$^-$

Formule 1

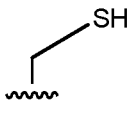
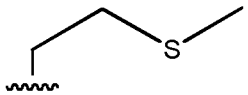
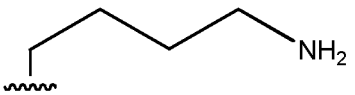
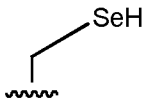
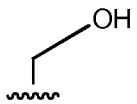
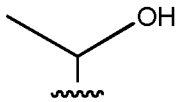
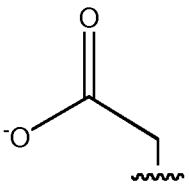
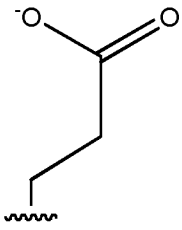
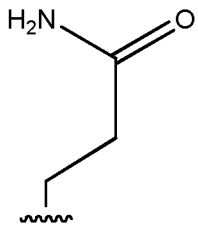
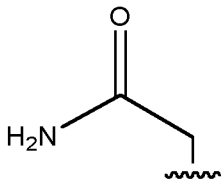
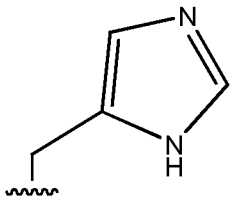
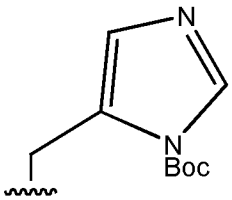
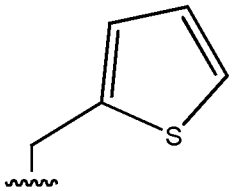
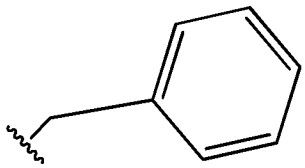
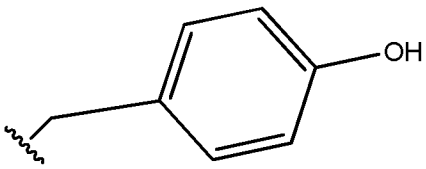
dans laquelle

R_1 est un oxygène ; un hydrogène ; un groupe alkyle éventuellement substitué ; un groupe alcényle éventuellement substitué ; un groupe aryle ; un groupe hétérocycloalkyle ; un groupe hétéroaryle ; un groupe hétérocycloalkylium ou un groupe hétéroarylium ;

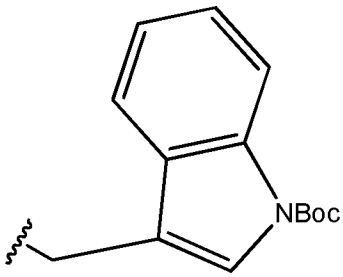
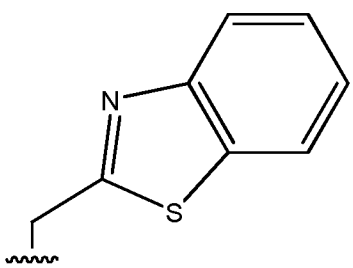
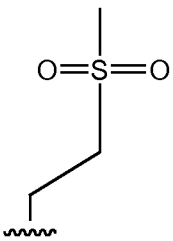
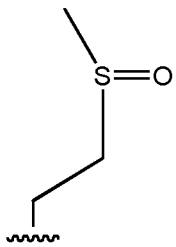
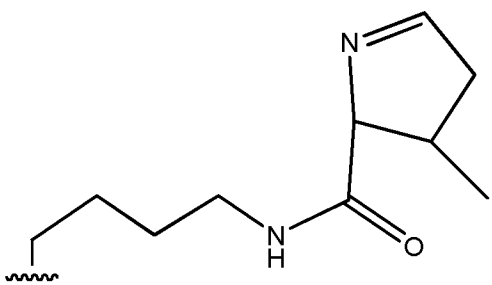
R_2 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_3 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_4 est un méthyle ; un éthyle ; un *iso*-propyle ; un *sec*-butyle ; un *iso*-butyle ; un phényle ; un groupe représenté par les formules suivantes :



ou

où le trait ondulé indique le site de fixation et Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle,

m et n sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;

p est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2 ;

r est un nombre entier de 1 à 12, de préférence choisi parmi 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11, et plus préférentiellement encore égal à 3 ;

s est un nombre entier choisi parmi 1, 2, 3, 4 et 5, de préférence 1 ou 2 ;

A^- est un anion choisi dans le groupe consistant en Cl^-, CF_3COO^-, $CF_3SO_3^-$, I^-, Br^-, ClO_4^- et leurs mélanges ;

destiné à être utilisé en tant qu'agent biocide.

Au sens de la présente invention, par "composé" on entend aussi bien le composé en tant que tel, ses énantiomères, diastéréoisomères, hydrates, solvates, formes cristallines et isomères géométriques, tautomères que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Au sens de la présente invention, le terme "groupe alkyle" désigne un groupe hydrocarbyle linéaire ou ramifié de formule C_zH_{2z+1} où z est un entier allant de 1 à 12. Des exemples de groupe alkyle sont le méthyle, l'éthyle, le propyle, l'isopropyle, le butyle, l'isobutyle, le *sec*-butyle, le *tert*-butyle, l'isopentyle, le 2-éthyl-propyle, le 1,2-diméthyl-propyle.

Au sens de la présente invention, le terme "groupe alcényle" désigne un groupe hydrocarbyle linéaire ou ramifié de formule C_yH_{2y-1} où y est un entier allant de 2 à 12.

Au sens de la présente invention, le terme "groupe alkyle éventuellement substitué" désigne un groupe alkyle ou un groupe alkyle substitué par un groupe alkyle, alcényle, aryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle, hétérocycloalkylium ou hétéroarylium.

Au sens de la présente invention, le terme "groupe alcényle éventuellement substitué" désigne un groupe alcényle ou un groupe alcényle substitué par un groupe alkyle, alcényle, aryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle, hétérocycloalkylium ou hétéroarylium.

Au sens de la présente invention, le terme "groupe aryle" désigne un groupe hydrocarbyle polyinsaturé aromatique, ayant un seul cycle (c'est-à-dire phényle) ou plusieurs cycles accolés (par exemple naphtyle) ou plusieurs cycles reliés par au moins une liaison covalente (par exemple biphényle, fluorènyle), qui contiennent typiquement 5 à 15 atomes de carbone, préférentiellement 6 à 10, et où au moins un cycle est aromatique. Le cycle aromatique peut optionnellement comprendre un à deux cycles supplémentaires (soit cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétéroaryle) accolés. Le terme groupe aryle comprend également les dérivés partiellement hydrogénés des systèmes carbocycliques décrits ci-dessus. Le terme groupe aryle comprend aussi les dérivés substitués des systèmes carbocycliques décrits ci-dessus, les

substituants pouvant être un groupe alkyle, alcényle, aryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle, hétérocycloalkylium, hétéroarylium ou un groupe azoté, par exemple NH_2, NO_2, de préférence le substituant est NO_2.

Au sens de la présente invention, le terme "groupe cycloalkyle" désigne un groupe hydrocarbyle cyclique, insaturé ou saturé, présentant un ou 2 cycles et comportant 3 à 10 atomes de carbone.

Au sens de la présente invention, le terme "groupe hétérocycloalkyle" désigne un groupe cycloalkyle dans lequel au moins un atome de carbone est remplacé par un atome d'oxygène, d'azote et/ou de soufre.

Au sens de la présente invention, le terme "groupe hétérocycloalkylium" désigne l'acide conjugué, chargé positivement, d'un groupe hétérocycloalkyle correspondant et en reprend donc les caractéristiques énoncées précédemment. Un groupe hétérocycloalkylium comprend également un anion dans des proportions telles que l'électroneutralité est respectée et choisi dans le groupe consistant en Cl^-, CF_3COO^-, $CF_3SO_3^-$, I^-, Br^-, ClO_4^- et leurs mélanges.

Au sens de la présente invention, le terme "groupe hétéroaryle" désigne un cycle ou deux cycles accolés ou reliés par une liaison covalente, comprenant 5 à 12 atomes de carbone, préférentiellement 6 à 10 atomes de carbone, où au moins l'un des cycles est aromatique et où au moins un ou plusieurs atomes de carbone sont remplacés par de l'oxygène, de l'azote et/ou du soufre. Le terme groupe hétéroaryle comprend également des systèmes décrits ci-dessus ayant un groupe aryle, cycloalkyle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle accolé.

Au sens de la présente invention, le terme "groupe hétéroarylium" désigne l'acide conjugué, chargé positivement, d'un groupe hétéroaryle correspondant et en reprend donc les caractéristiques énoncées précédemment. Un groupe hétéroarylium comprend également un anion dans des proportions telles que l'électroneutralité est respectée et choisi dans le groupe consistant en Cl^-, CF_3COO^-, $CF_3SO_3^-$, I^-, Br^-, ClO_4^- et leurs mélanges.

Au sens de la présente invention, le terme "groupe alkoxycarbonyle" désigne un groupe choisi parmi les groupes de formule –C(O)O-alkyle, de formule –C(O)O-alkyle éventuellement substitué et de formule –C(O)O-aryle, dans lesquels le terme alkyle, similaire à groupe alkyle, le terme alkyle éventuellement substitué, similaire à groupe alkyle éventuellement substitué, et le terme aryle, similaire à groupe aryle, sont tels que définis précédemment. Le groupe alkoxycarbonyle est choisi parmi le *tert*-butoxycarbonyle (Boc), le benzyloxycarbonyle, le 9-fluorènylméthoxycarbonyle, de préférence le *tert*-butoxycarbonyle (Boc). Le groupe alkoxycarbonyle permet de protéger l'atome d'azote de la fonction amine de l'acide aminé lors de

la synthèse du composé de l'invention, et n'altère pas la réactivité dudit composé vis-à-vis de l'inhibition de la prolifération d'organisme vivant.

Au sens de la présente invention, A^- est un anion dans des proportions telles que le composé de Formule 1 est électroniquement neutre. L'anion A^- est choisi dans le groupe consistant en Cl^-, CF_3COO^-, $CF_3SO_3^-$, I^-, Br^-, ClO_4^- et leurs mélanges, de préférence, l'anion A^- est Cl^- ou CF_3COO^-.

Le composé de Formule 1 est utilisé en tant qu'agent biocide. Au sens de la présente invention, le terme "agent biocide" désigne un composé ayant des propriétés lui permettant de détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes vivants, en particulier lui permettant d'inhiber la prolifération d'un organisme vivant (ce dernier effet étant également qualifié de "biostatique"). Sans vouloir être lié par aucune théorie, les inventeurs sont d'avis que la propriété d'inhibition de la prolifération d'un organisme vivant par un composé de Formule 1 résulte de l'inhibition de la croissance ou de la multiplication dudit organisme vivant, ou de l'adhésion dudit organisme vivant sur une surface ou des deux en même temps. L'organisme vivant peut ainsi être tué (effet biocide) ou sa multiplication peut être stoppée (effet biostatique).

L'utilisation du composé de Formule 1 est particulièrement efficace contre un organisme vivant choisi dans le groupe consistant en une bactérie marine, une bactérie terrestre, une algue, une micro-algue, un champignon tel qu'une moisissure et une levure ; en particulier une bactérie marine, une bactérie terrestre et une micro-algue.

La bactérie marine peut être choisie dans le groupe consistant en *Halomonas aquamarina, Pseudoalteromonas atlantica, Pseudomonas perfectomarina, Pseudoalteromonas putida, Polaribacter irgensii, Roseobacter litoralis, Shewanella putreficiens, Vibrio harveyi, Vibrio proteolyticus, Vibrio natriegens, Vibrio aestuarianus, Vibrio carchariae,* et leurs mélanges, *en particulier Halomonas aquamarina, Polaribacter irgensii, Roseobacter litoralis, Shewanella putreficiens, Vibrio harveyi, Vibrio proteolyticus, Vibrio natriegens, Vibrio aestuarianus, Vibrio carchariae, Vibrio aestuarianus*, *Pseudoalteromonas elyakovii*, *Halomonas aquamarina*, *Roseobacter litoralis*, et leurs mélanges, plus particulièrement *Polaribacter irgensii, Shewanella putrefaciens, Vibrio aestuarianus*, *Pseudoalteromonas elyakovii*, *Halomonas aquamarina*, *Roseobacter litoralis*, et leur mélange, et plus particulièrement encore *Polaribacter irgensii, Shewanella putrefaciens* et leur mélange.

La bactérie terrestre peut être choisie dans le groupe consistant en *Bacillus subtilis, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Micrococcus luteus, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Salmonella typhimurium, Staphylococcus aureus, Streptococcus foecalis, Enterococcus faecium, Acinetobacter baumannii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Enterobacter*

sakazakii, Candida albicans, Aspergillus Brasiliensis, Pseudomonas fluorescens, Alcaligenes faecalis, Burkholderia cepacia et leurs mélanges, en particulier, *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Aspergillus Brasiliensis, Pseudomonas fluorescens, Alcaligenesfaecalis, Burkholderiacepacia* et leurs mélanges, plus particulièrement *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* et leur mélange, et plus particulièrement encore *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* et leur mélange.

La micro-algue peut notamment être choisie dans le groupe consistant en *Cylindrothecca closterium, Halamphora coffeaeformis, Porphyridium purpureum, Exanthemachrysis gayraliae, Pleurochrysis roscoffensis*, et leurs mélanges, en particulier *Cylindrotheca closterium* et *Halamphora coffeaeformis,* et leur mélange.

Le champignon peut être notamment une moisissure ou une levure.

La moisissure peut notamment être choisie dans le groupe des *Penicillium*, en particulier *Penicillium purpurogenum.*

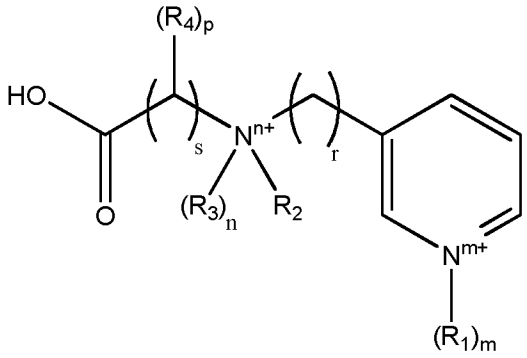
La levure peut notamment être choisie dans le groupe des *Saccharomyces* ou *Candida*, en particulier *Saccharomyces cerevisiae* ou *Candida Albicans,* plus particulièrement *Candida Albicans.*

Le composé de Formule 1 est un conjugué d'acide aminé-Pyridine/pyridinium, il est potentiellement biodégradable, c'est-à-dire qu'il peut se décomposer sans effet dommageable sur le milieu naturel environnant. Par conséquent, l'utilisation du composé de Formule 1 permet d'inhiber la prolifération d'un organisme vivant, tout en préservant le milieu naturel environnant.

Enfin, la CMI du composé de Formule 1 contre la prolifération d'un organisme vivant est comprise de 0,001 ppm à 10 ppm.

Le composé de Formule 1 peut donc avantageusement être utilisé en application sur une surface à traiter. Ladite surface peut être en matériau biologique, métallique ou plastique, en bois, en verre, elle peut également être immergée dans l'environnement marin. Des surfaces à traiter sont, par exemple, des coques de bateaux en acier, en bois ou en plastique (polyester des matériaux composites), des fenêtres en verre. Une surface en matériau biologique peut être la peau humaine ou animale.

Grâce à ses propriétés (biocide, biodégradabilité et basse CMI), le composé représenté par la Formule 1 suivante :



. $(n+m)A^-$

Formule 1

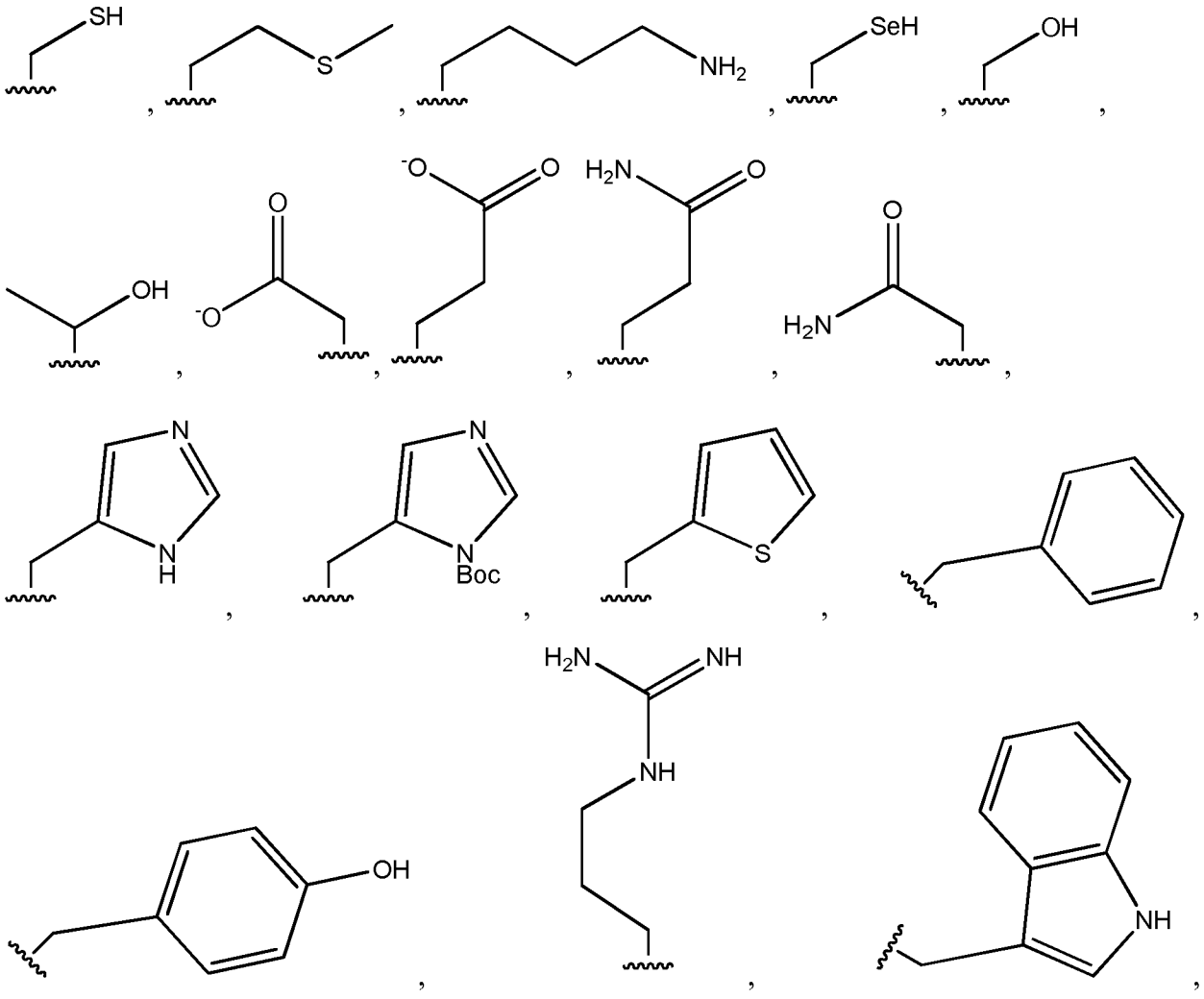
dans laquelle

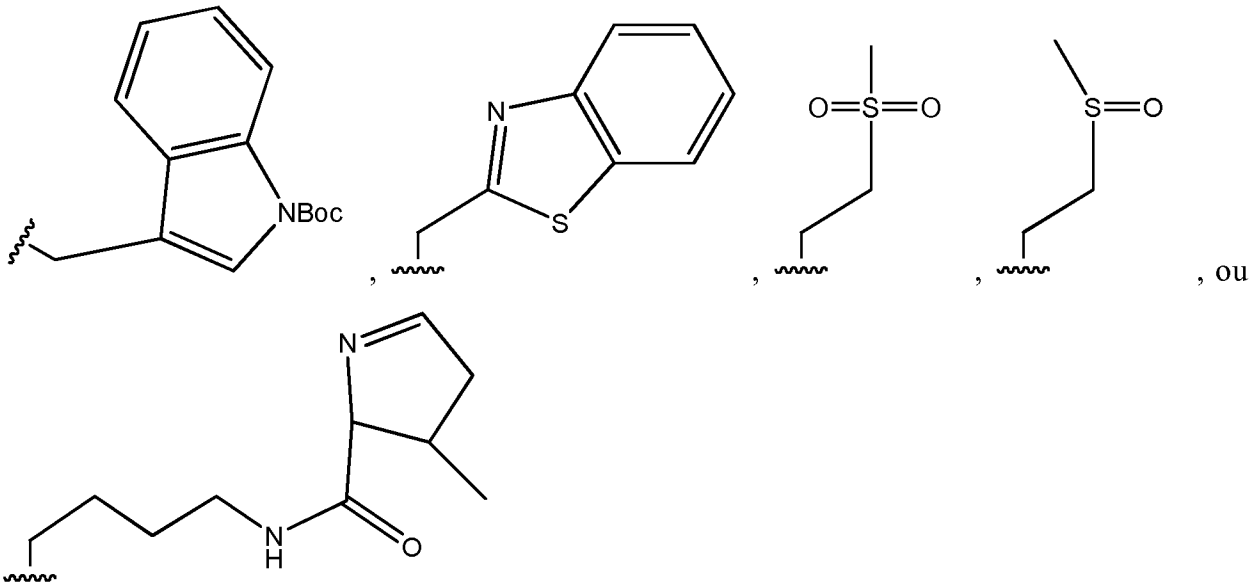
R_1 est un oxygène ; un hydrogène ; un groupe alkyle éventuellement substitué ; un groupe alcényle éventuellement substitué ; un groupe aryle ; un groupe hétérocycloalkyle ; un groupe hétéroaryle ; un groupe hétérocycloalkylium ou un groupe hétéroarylium ;

R_2 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_3 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_4 est un méthyle ; un éthyle ; un *iso*-propyle ; un *sec*-butyle ; un *iso*-butyle ; un phényle ; un groupe représenté par les formules suivantes :





où le trait ondulé indique le site de fixation et Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle,

m et n sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;

p est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2 ;

r est un nombre entier de 1 et 12, de préférence choisi parmi 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11, et plus préférentiellement encore égal à 3 ;

s est un nombre entier choisi parmi 1, 2, 3, 4 et 5, de préférence 1 ou 2 ;

A^- est un anion choisi dans le groupe consistant en Cl^-, CF_3COO^-, $CF_3SO_3^-$, I^-, Br^-, ClO_4^- et leurs mélanges ;

peut avantageusement être utilisé en tant qu'agent biocide dans un produit destiné au domaine de la construction, par exemple dans une peinture ou un vernis, ou dans une peinture antisalissure. Il peut également être utilisé comme conservateur dans un produit cosmétique (savons, crèmes), ou comme désinfectant de matériel, de préférence de matériel médical, en particulier de surface de matériel, ou dans un détergent (liquide vaisselle).

L'utilisation du composé de Formule 1 peut être particulièrement efficace pour inhiber la prolifération d'organismes vivants spécifiques du phénomène de salissure. Ainsi l'utilisation d'un composé de Formule 1 permet d'inhiber la croissance de *Cylindrotheca closterium* et *Halamphora coffeaeformis*. L'utilisation du composé de Formule 1 peut être aussi efficace pour inhiber l'adhésion de *Polaribacter irgensii*, de *Shewanella putrefaciens*, de *Staphylococcus aureus,* de *Pseudomonas aeruginosa,* de *Vibrio aestuarianus*, de *Pseudoalteromonas elyakovii*, de *Halomonas aquamarina* et de *Roseobacter litoralis*. L'utilisation du composé de Formule 1 peut être aussi efficace pour inhiber la croissance et l'adhésion de *Halomonas aquamarina*

Le composé de Formule 1 peut être utilisé en tant qu'agent antibactérien. Au sens de la présente invention, le terme "agent antibactérien" désigne un composé ayant des propriétés antibactériennes lui permettant d'inhiber la prolifération d'une bactérie. Sans vouloir être lié par aucune théorie, les inventeurs sont d'avis que la propriété d'inhibition de la prolifération d'une bactérie par un composé de Formule 1 résulte de l'inhibition de la croissance de ladite bactérie, ou de l'adhésion de ladite bactérie. De plus, l'utilisation du composé de Formule 1 est particulièrement efficace pour inhiber la prolifération de bactéries, et plus particulièrement, pour inhiber l'adhésion et la croissance des bactéries mentionnées ci-dessus.

Le composé de Formule 1 peut être destiné à être utilisé comme médicament. En particulier, le composé de Formule 1 peut être destiné à être utilisé comme antibiotique dans le traitement d'une infection bactérienne, en particulier une infection bactérienne causée par *Staphylococcus aureus* et/ou *Pseudomonas aeruginosa*. En effet, et avantageusement, l'utilisation du composé de Formule 1 peut être efficace pour inhiber la prolifération des bactéries terrestres mentionnées ci-dessus, en particulier *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Ces deux bactéries sont connues comme étant résistantes à l'activité biocide des antibiotiques usuels. Elles sont également la cause d'infection bactérienne chez l'homme et l'animal comme les diarrhées, des infections cutanées suppuratives, des myosites aiguës, des pneumonies, des endocardites, des infections urinaires, des phlébites, certains types d'entérite, des méningites, des ostéomyélites, causées par *Staphylococcus aureus*, les infections nosocomiales (pulmonaires, urinaires, gastro-intestinales) les infections oculaires, les infections cutanées, les infections respiratoires, les otites causées par *Pseudomonas aeruginosa*.

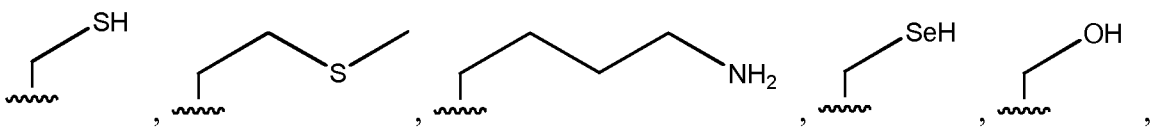
Selon un mode de réalisation préféré, on utilise un composé de Formule 1 dans laquelle

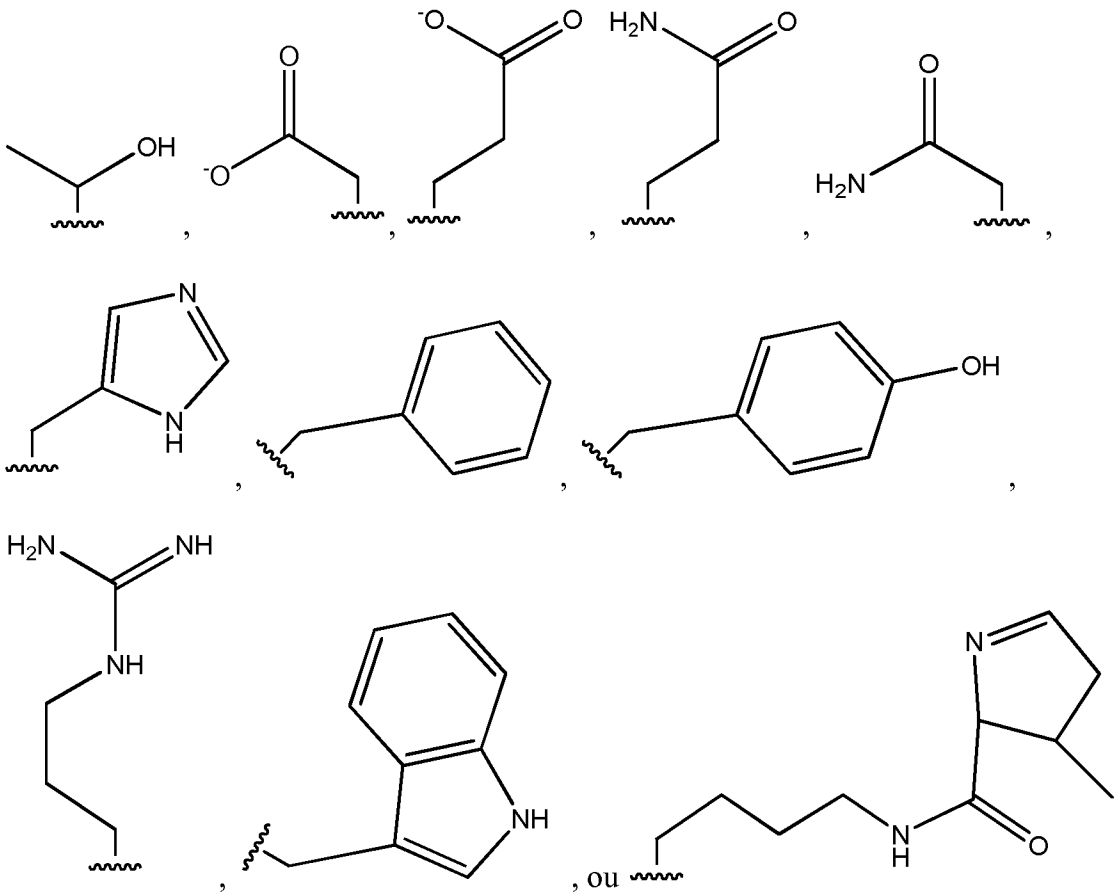
R_1 est un oxygène ; un hydrogène ; un groupe alkyle éventuellement substitué ; un groupe alcényle éventuellement substitué ; un groupe aryle ; un groupe hétérocycloalkyle ; un groupe hétéroaryle ; un groupe hétérocycloalkylium ou un groupe hétéroarylium ;

R_2 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_3 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_4 est un méthyle ; un *iso*-propyle ; un *sec*-butyle ; un *iso*-butyle ; un groupe représenté par les formules suivantes :





où le trait ondulé indique le site de fixation ;

m, n et p sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;

r est un nombre entier de 1 et 12, de préférence choisi parmi 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11, et plus préférentiellement encore égal à 3 ;

s est un nombre entier choisi parmi 1, 2, 3, 4 et 5, de préférence 1 ou 2 ;

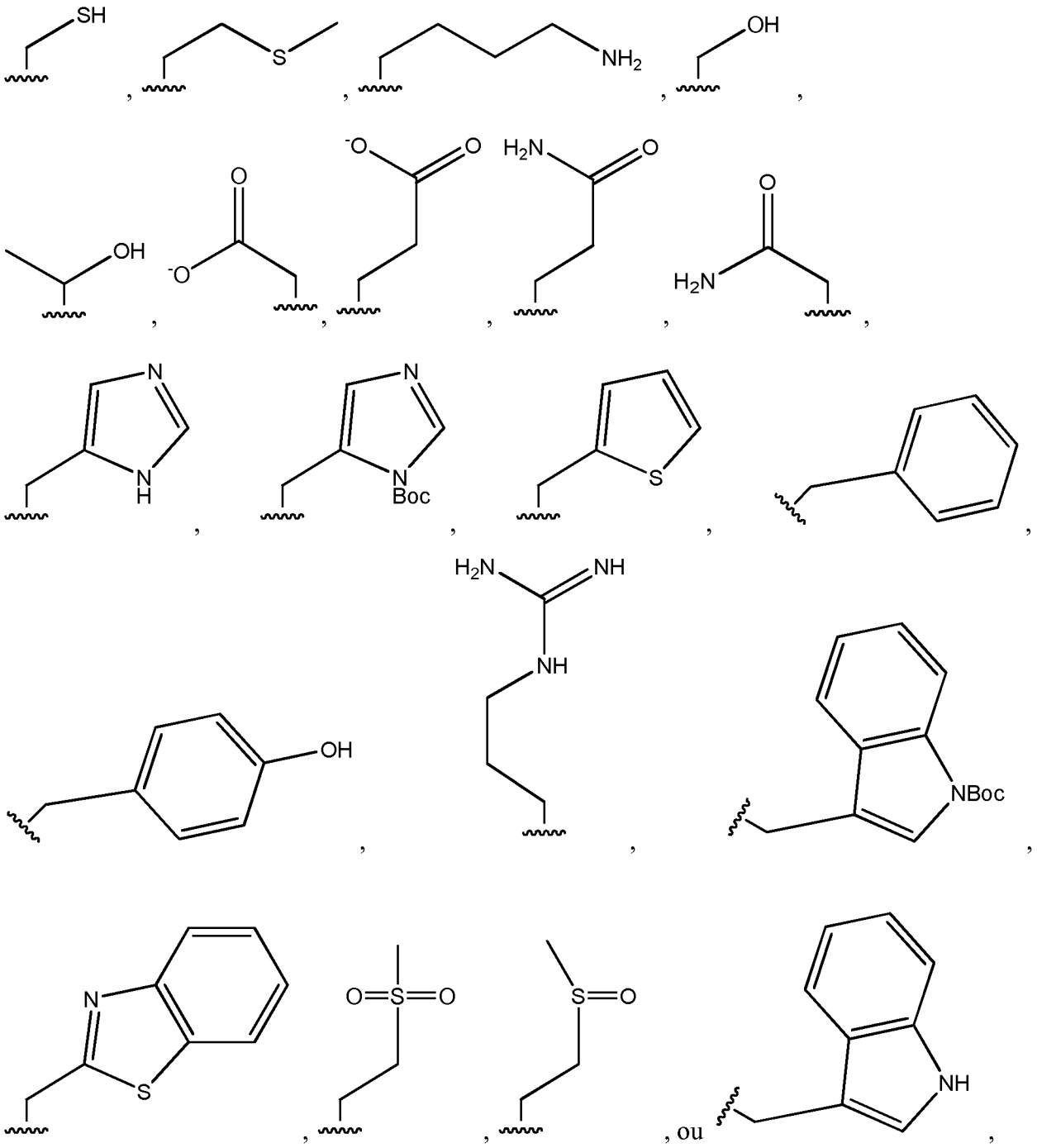
A^- est un anion choisi dans le groupe consistant en Cl^-, CF_3COO^-, $CF_3SO_3^-$, I^-, Br^-, ClO_4^- et leurs mélanges.

Selon un mode de réalisation préféré, on utilise un composé de Formule 1 dans lequel R_2 est un hydrogène ou un groupe alkoxycarbonyle.

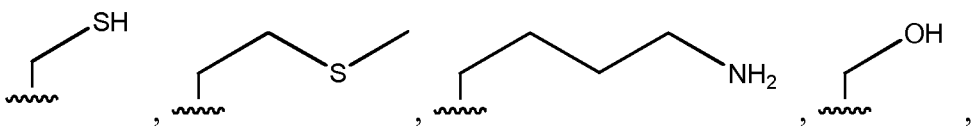
Selon un mode de réalisation préféré, on utilise un composé de Formule 1 dans lequel R_3 est un hydrogène ou un groupe alkoxycarbonyle.

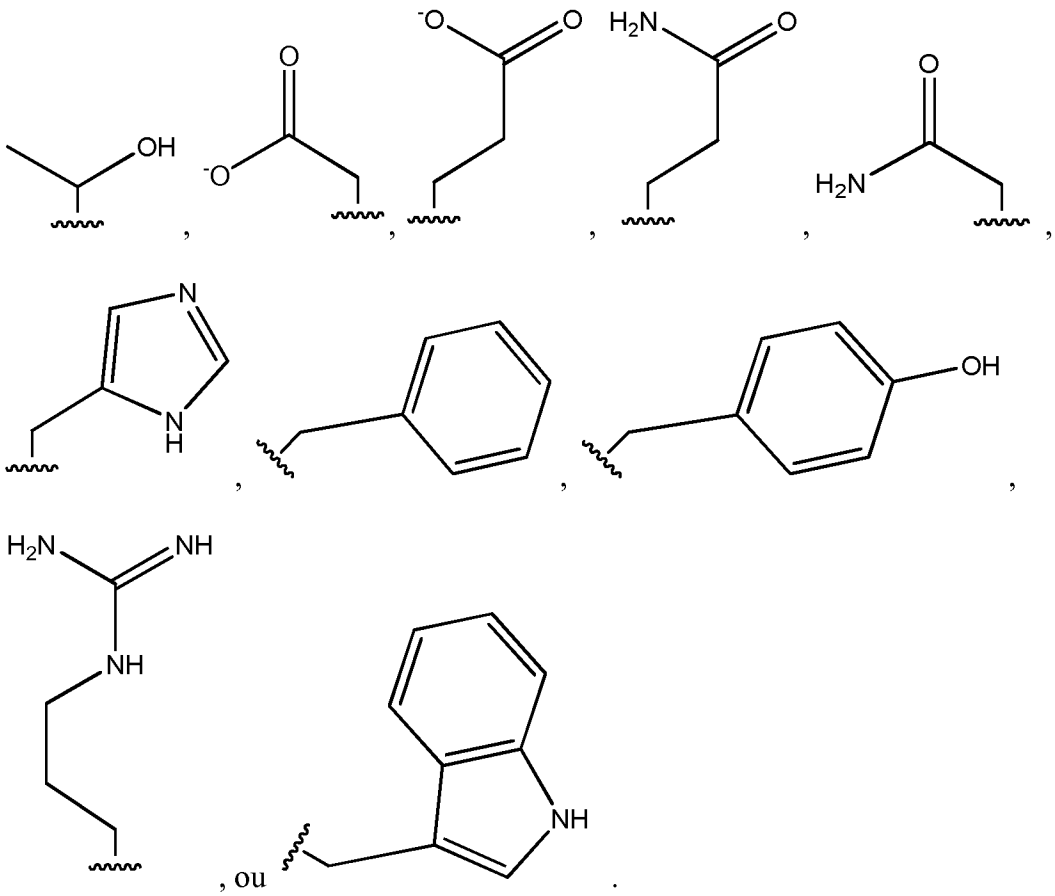
Selon un mode de réalisation préféré, on utilise un composé de Formule 1 dans lequel R_2 et R_3 sont un hydrogène ou un groupe alkoxycarbonyle.

Selon un mode de réalisation préféré, on utilise un composé de Formule 1 dans lequel R_4 est un méthyle ; un éthyle ; un *iso*-propyle ; un *sec*-butyle ; un *iso*-butyle ; un phényle ; un groupe représenté par les formules suivantes :



plus préférentiellement encore, R_4 est un méthyle ; un *iso*-propyle ; un *sec*-butyle ; un *iso*-butyle ; un groupe représenté par les formules suivantes :





Selon un mode de réalisation particulier, on utilise les composés de Formule 1 telle que définie ci-dessus avec la condition que si :

1) m=0, n=0, p=0, r=3, s=2 alors R_2 n'est pas un hydrogène, et
2) m=0, n=0, p=0, r=2, s=2 alors R_2 n'est pas un hydrogène,

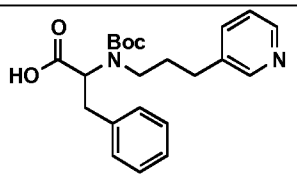
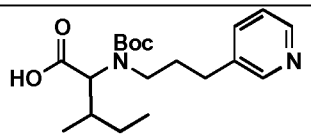
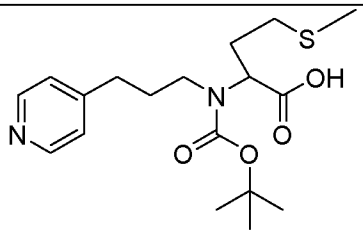
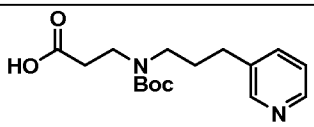
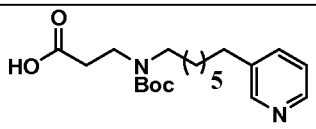
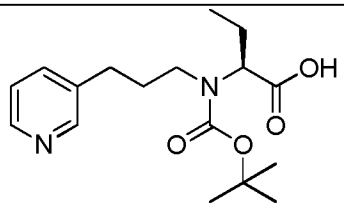
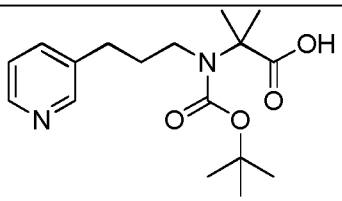
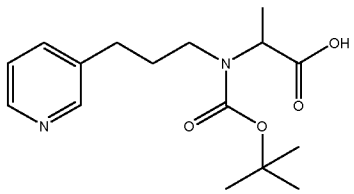
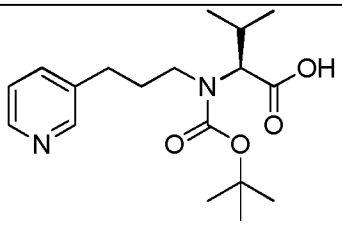
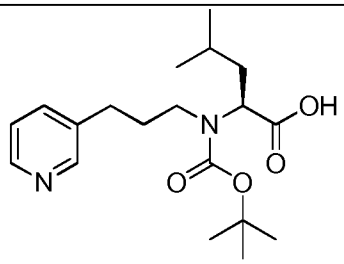
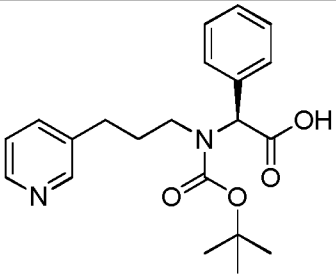
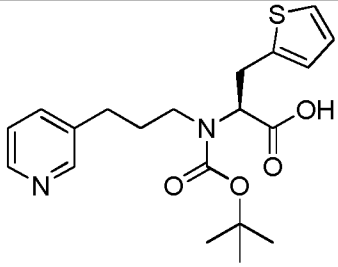
plus particulièrement encore, on utilise les composés de Formule 1 telle que définie ci-dessus avec la condition que si :

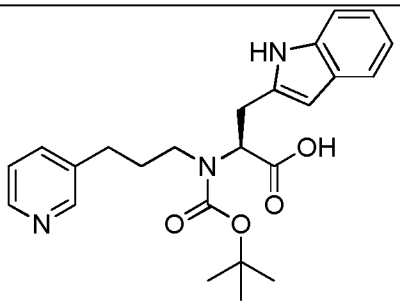
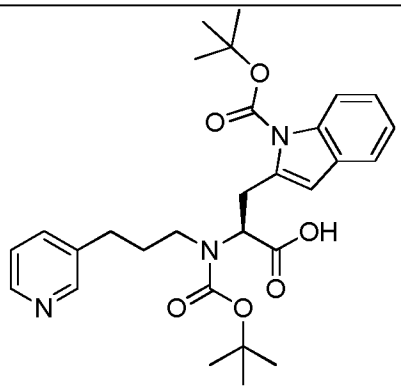
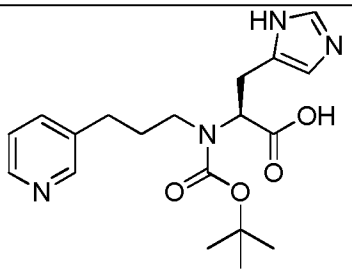
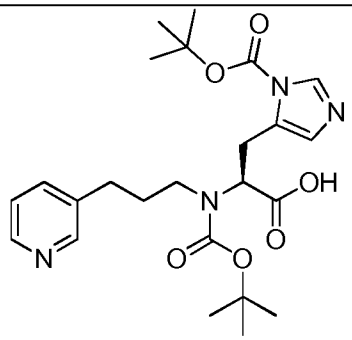
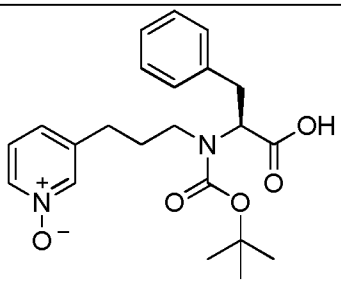
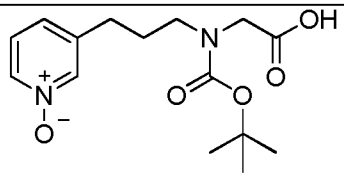
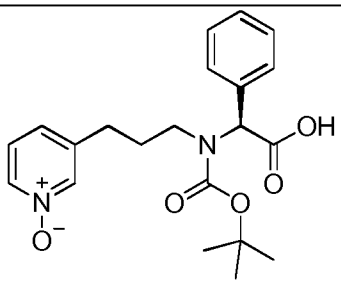
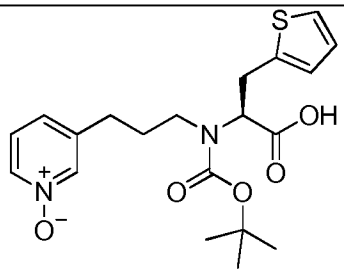
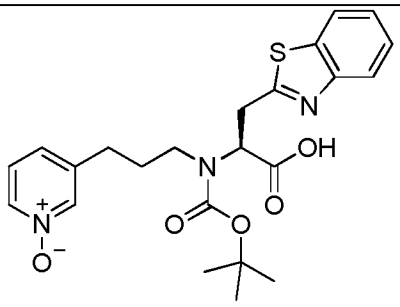
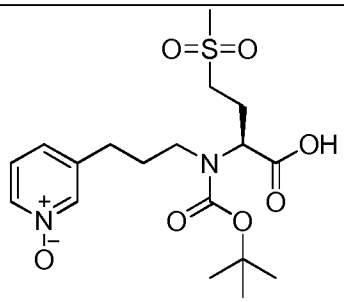
1) m=0, n=0, p=0, r=3, s=2 alors R_2 n'est pas un hydrogène,
2) m=0, n=0, p=0, r=2, s=2 alors R_2 n'est pas un hydrogène, et
3) m = 0, n = 0, p = 1, r = 3, s = 1 R_2 est Boc, alors R_4 n'est pas un méthyle.

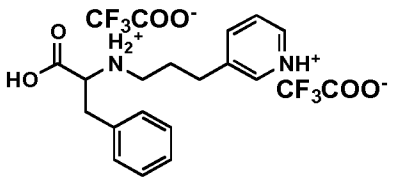
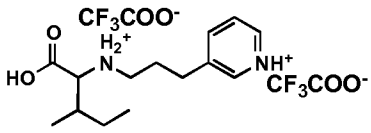
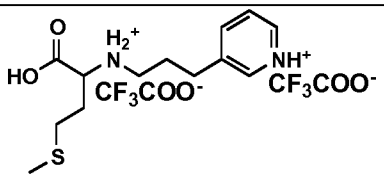
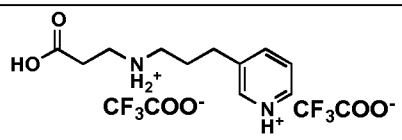
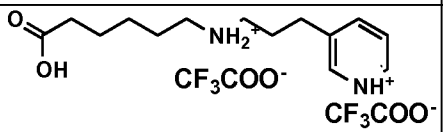
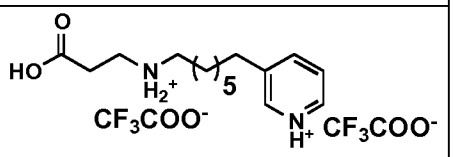
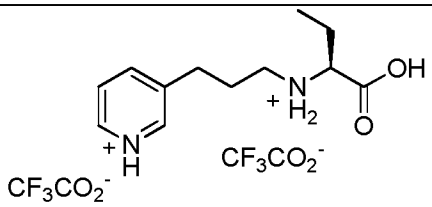
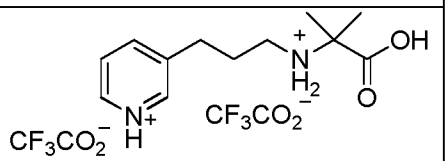
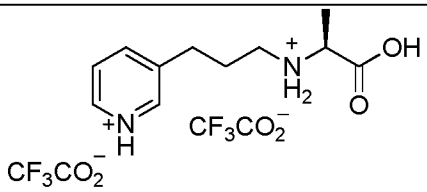
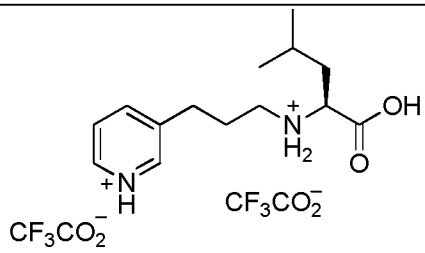
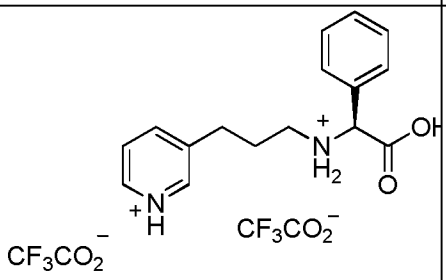
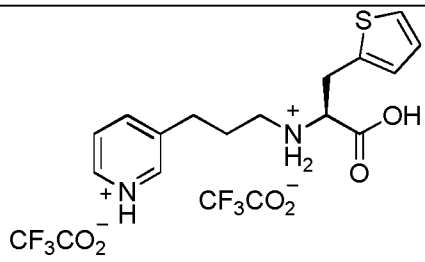
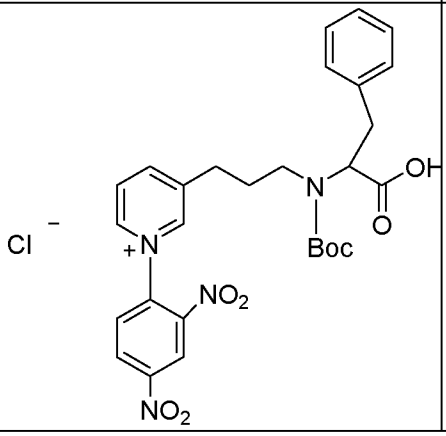
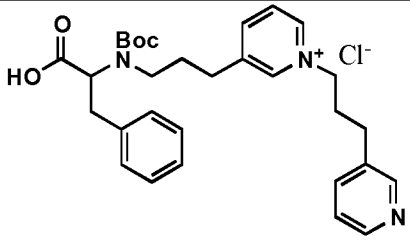
Selon un mode de réalisation spécifique, on utilise le composé de Formule 1 dans laquelle m=0, n=0, p = 1, r = 3, s = 1, R_2 est *tert*-butoxycarbonyle et R_4 est *sec*-butyle pour inhiber la prolifération d'une micro-algue citée ci-dessus. En particulier l'utilisation de ce composé de Formule 1 est efficace pour inhiber la croissance et/ou l'adhésion de *Halamphora coffeaformis*.

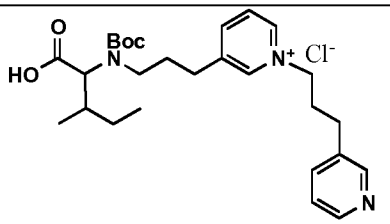
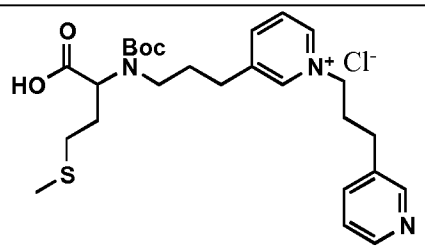
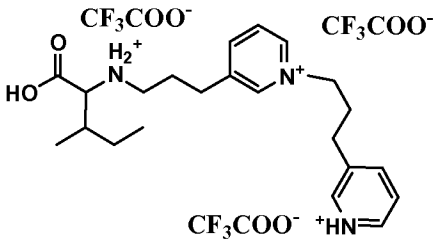
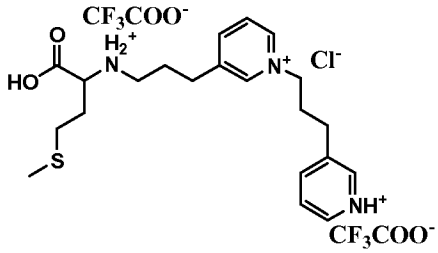
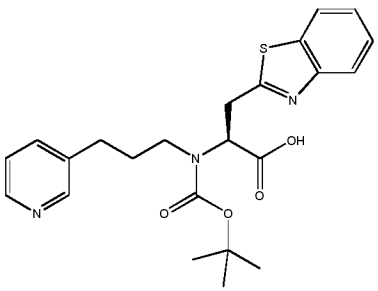
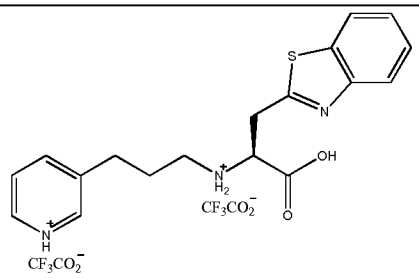
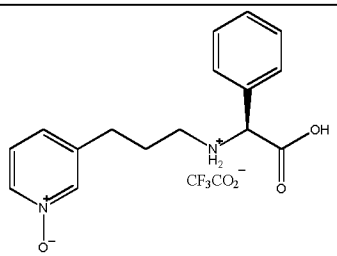
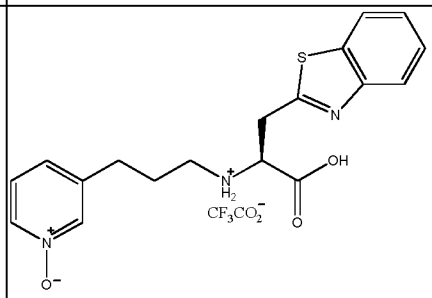
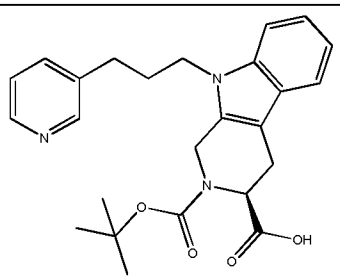
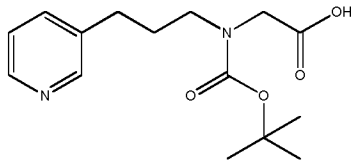
Selon un mode de réalisation spécifique, on utilise le composé de Formule 1 dans laquelle m=0, n=0, p = 0, r = 3, s = 5, et R_2 est hydrogène pour inhiber la prolifération d'une micro-algue citée ci-dessus. En particulier l'utilisation de ce composé de Formule 1 est efficace pour inhiber la croissance de *Cylindrothecca closterium* et/ou de *Halamphora coffeaformis*. L'utilisation de ce composé de Formule 1 est aussi efficace pour inhiber l'adhésion de *Halamphora coffeaformis*.

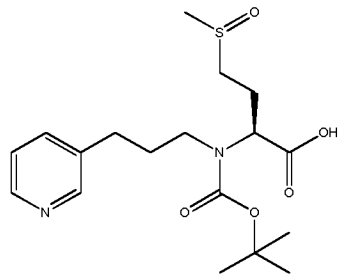
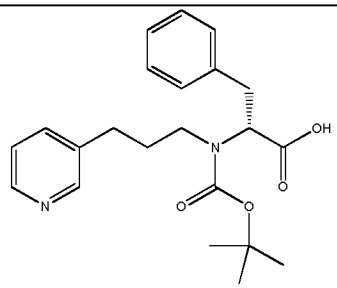
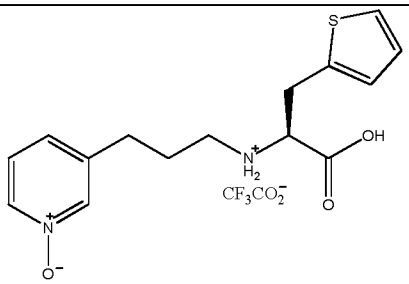
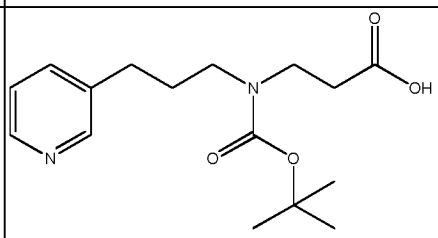
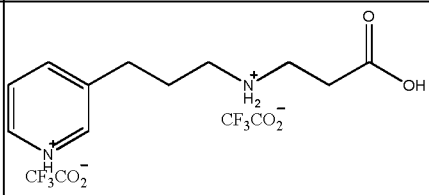
Particulièrement, le composé utilisé selon l'invention est choisi parmi les composés du Tableau suivant :

Composé N°	Formules	Composé N°	Formules
14		15	
16		17	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

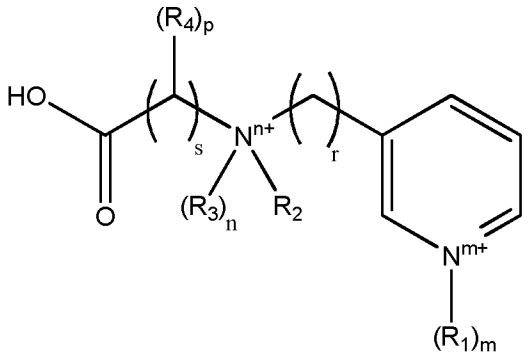
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		47	
48		49	
50		53	

54		55	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

65		66	
67		68	
69			

Composé de Formule 1

L'invention a également pour objetun composé représenté par la Formule 1 suivante :



. $(n+m)A^-$

Formule 1

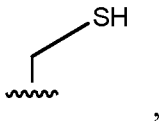
dans laquelle

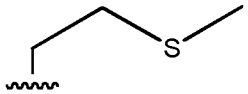
R_1 est un oxygène, un hydrogène ; un groupe alkyle éventuellement substitué ; un groupe alcényle éventuellement substitué ; un groupe aryle ; un groupe hétérocycloalkyle ; un groupe hétéroaryle ; un groupe hétérocycloalkylium ou un groupe hétéroarylium ;

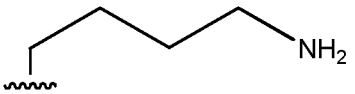
R_2 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

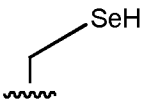
R_3 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

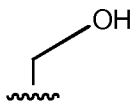
R_4 est un méthyle ; un éthyle ; un *iso*-propyle ; un *sec*-butyle ; un *iso*-butyle ; un phényle ; un groupe représenté par les formules suivantes :

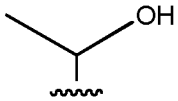


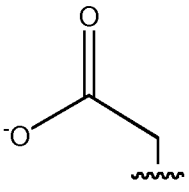
,


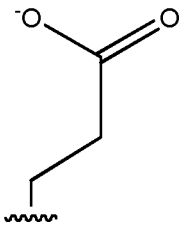
,


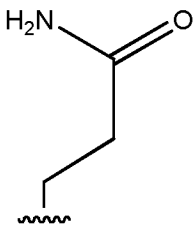
,


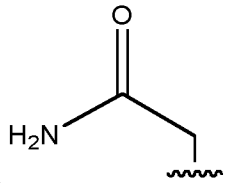
,


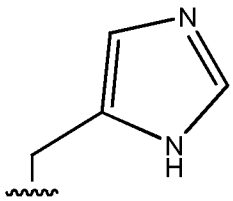
,


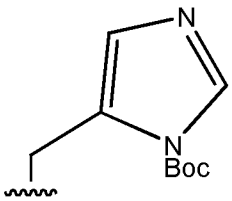
,


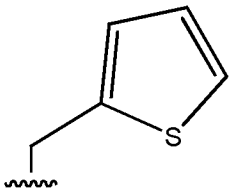
,


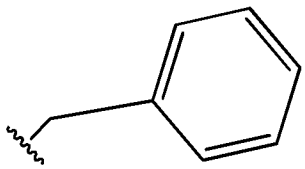
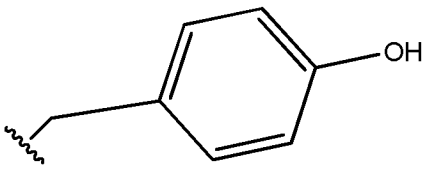
,


,


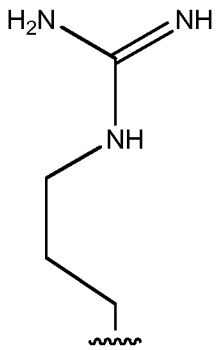
,


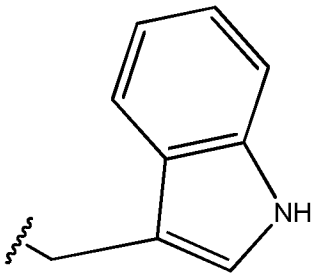
,


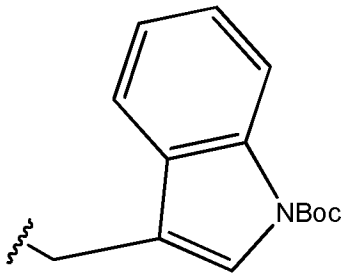
,


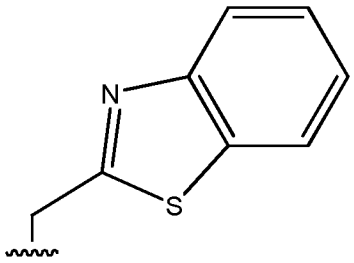

,


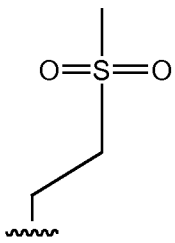
,

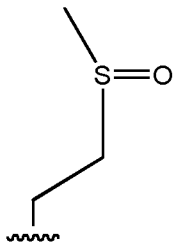


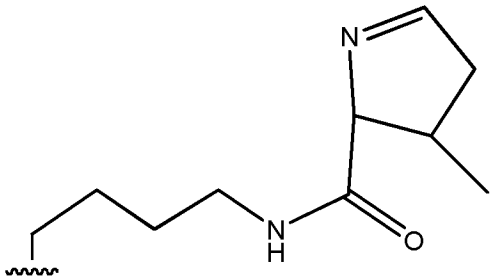
,


,


,


,


,


, ou


où le trait ondulé indique le site de fixation et Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle,

m et n sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;

p est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2 ;

r est un nombre entier compris entre 1 et 12, de préférence choisi parmi 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11, et plus préférentiellement encore égal à 3 ;

s est un nombre entier choisi parmi 1, 2, 3, 4 et 5, de préférence 1 ou 2 ;

A^- est un anion choisi dans le groupe consistant en Cl^-, CF_3COO^-, $CF_3SO_3^-$, I^-, Br^-, ClO_4^- et leurs mélanges ;

avec la condition que si :

1) m = 0, n = 0, p = 0, r = 3, s = 2 alors R_2 n'est pas un hydrogène,
2) m = 0, n = 0, p = 0, r = 2, s = 2 alors R_2 n'est pas un hydrogène, et
3) m = 0, n = 0, p = 1, r = 3, s = 1 R_2 est Boc, alors R_4 n'est pas un méthyle.

Il est précisé que, dans toute cette demande, l'expression « compris(e) entre … et … » doit s'entendre comme excluant les bornes citées.

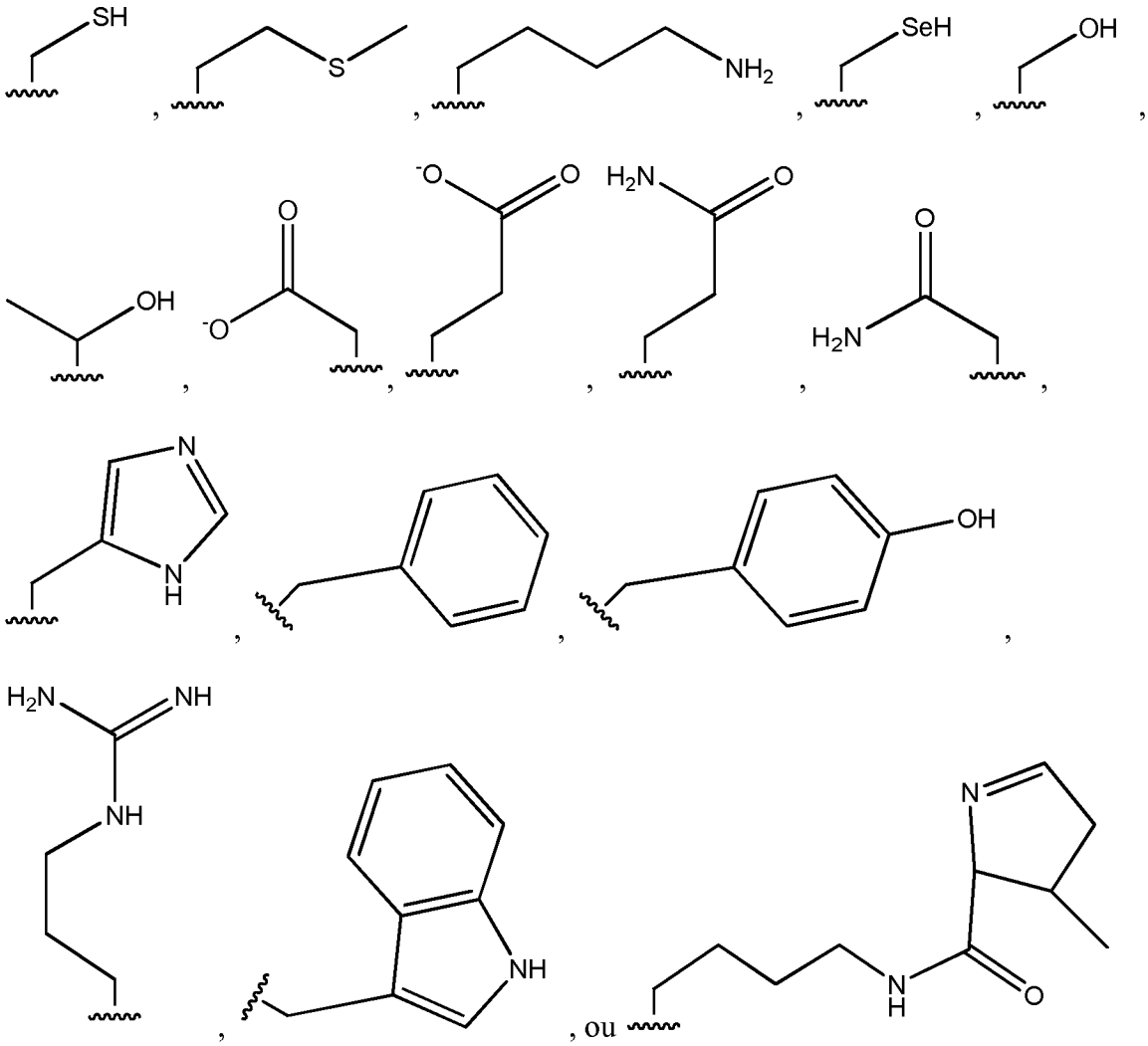
Selon un mode de réalisation, dans la Formule 1,

R_1 est un oxygène, un hydrogène ; un groupe alkyle éventuellement substitué ; un groupe alcényle éventuellement substitué ; un groupe aryle ; un groupe hétérocycloalkyle ; un groupe hétéroaryle ; un groupe hétérocycloalkylium ou un groupe hétéroarylium ;

R_2 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_3 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_4 est un méthyle ; un *iso*-propyle ; un *sec*-butyle ; un *iso*-butyle ; un groupe représenté par les formules suivantes :



où le trait ondulé indique le site de fixation et Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle,

m et n sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;

p est un nombre entier égal à 0,1 ou 2 ;

r est un nombre entier compris entre 1 et 12, de préférence choisi parmi 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11, et plus préférentiellement encore égal à 3 ;

s est un nombre entier choisi parmi 1, 2, 3, 4 et 5, de préférence 1 ou 2 ;

A^- est un anion choisi dans le groupe consistant en Cl^-, CF_3COO^-, $CF_3SO_3^-$, I^-, Br^-, ClO_4^- et leurs mélanges ;

avec la condition que si :

1) m = 0, n = 0, p = 0, r = 3, s = 2 alors R_2 n'est pas un hydrogène,
2) m = 0, n = 0, p = 0, r = 2, s = 2 alors R_2 n'est pas un hydrogène, et
3) m = 0, n = 0, p = 1, r = 3, s = 1 R_2 est Boc, alors R_4 n'est pas un méthyle.

Selon un mode de réalisation, dans la Formule 1, si R_1 est un groupe alkyle éventuellement substitué ou un groupe alcényle éventuellement substitué alors r, et z ou y ont la même valeur. De préférence, r est égal à 3 car pour cette valeur la synthèse du composé selon l'invention est facilitée et est plus économique.

Selon un mode de réalisation préféré, dans la Formule 1, R_1 est un groupe alkyle substitué par un groupe hétéroaryle. De façon tout à fait préférée, ledit groupe hétéroaryle est la pyridine.

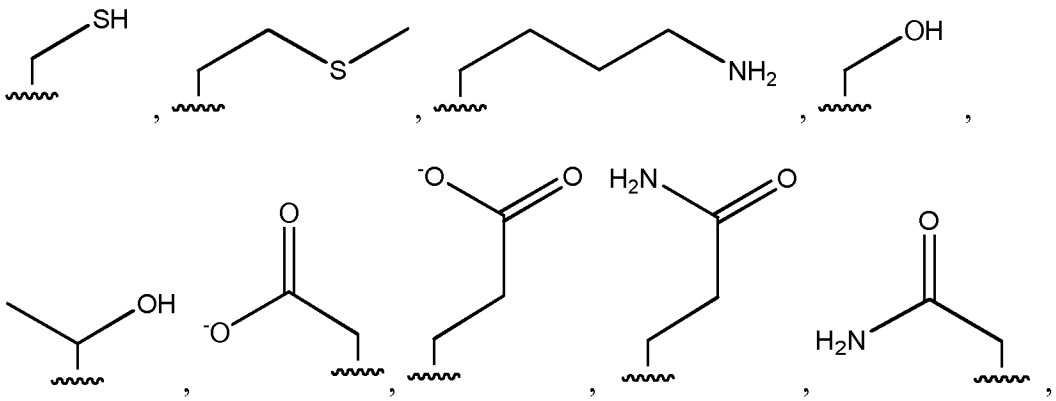
Selon un mode de réalisation préféré, dans la Formule 1, R_1 est un groupe alkyle substitué par un groupe hétéroarylium. De façon tout à fait préférée, ledit groupe hétéroarylium est le pyridinium et l'anion est CF_3COO^-.

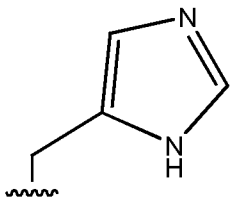
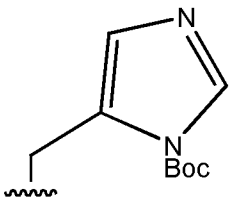
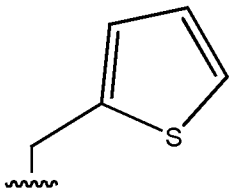
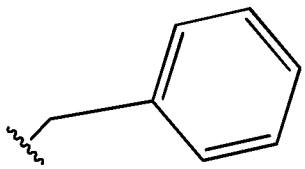
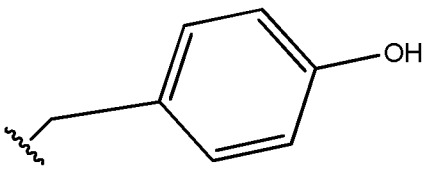
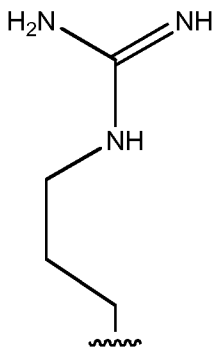
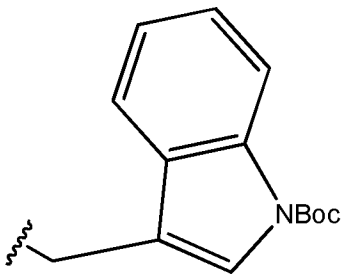
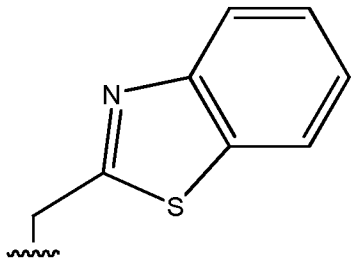
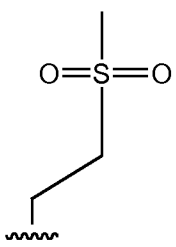
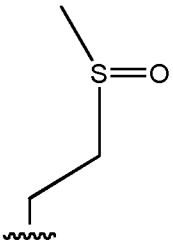
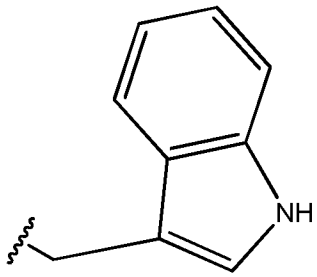
Selon un mode de réalisation préféré, dans la Formule 1, R_2 est un hydrogène ou un groupe alkoxycarbonyle.

Selon un mode de réalisation préféré, dans la Formule 1, R_3 est un hydrogène ou un groupe alkoxycarbonyle.

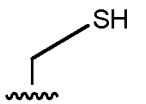
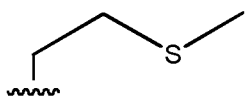
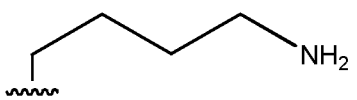
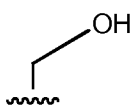
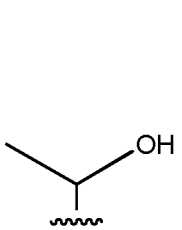
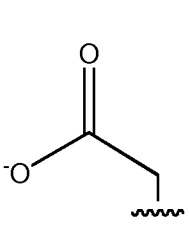
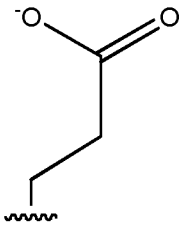
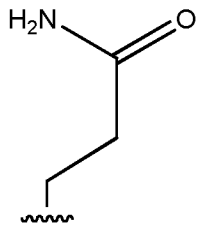
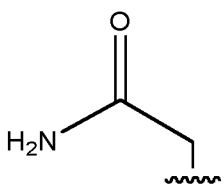
Selon un mode de réalisation préféré, dans la Formule 1, R_2 et R_3 sont un hydrogène ou un groupe alkoxycarbonyle.

Selon un mode de réalisation préféré, dans la Formule 1, R_4 est un méthyle ; un éthyle ; un *iso*-propyle ; un *sec*-butyle ; un *iso*-butyle ; un phényle ; un groupe représenté par les formules suivantes :

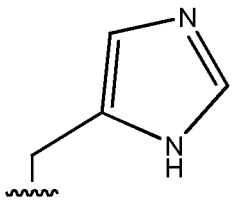
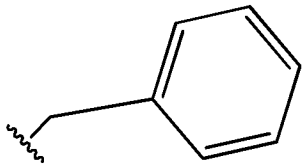
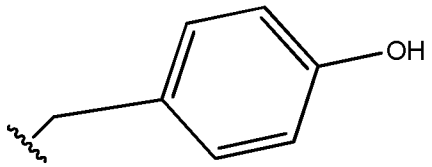
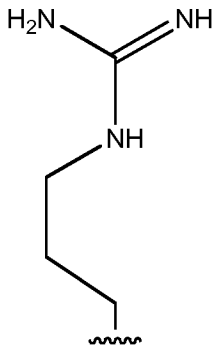
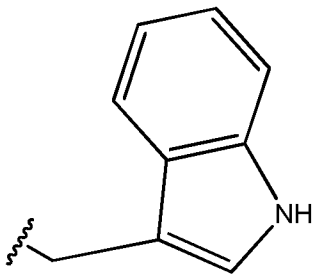


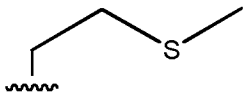
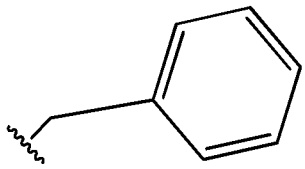
, ou , plus préférentiellement encore R_4 est un méthyle ; un *iso*-propyle ; un *sec*-butyle ; un *iso*-butyle ; un groupe représenté par les formules suivantes :

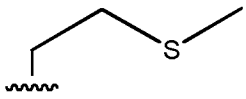
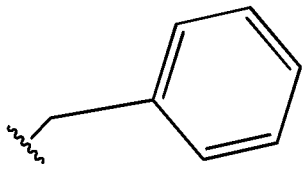
,

Selon un mode de réalisation particulier, dans la Formule 1, R_1 est un oxygène, un hydrogène; un groupe alkyle substitué par un groupe hétéroaryle ou par un groupe hétéroarylium, R_2 est un hydrogène, un groupe alkoxycarbonyle, R_3 est un hydrogène, un groupe alkoxycarbonyle et R_4 est un *sec*-butyle, un groupe représenté par les formules suivantes :

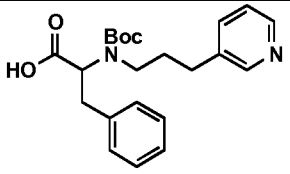
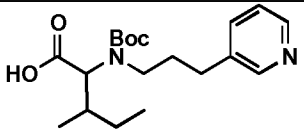



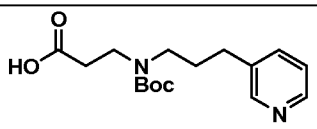
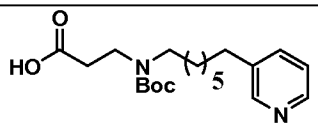
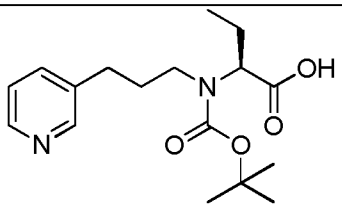
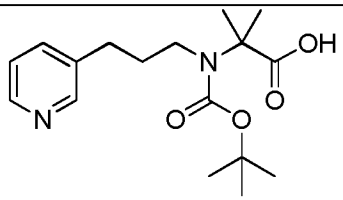
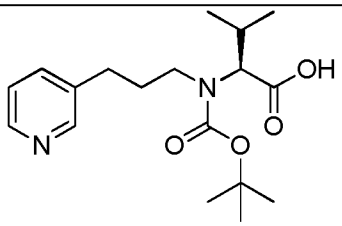
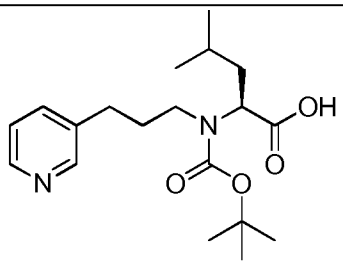
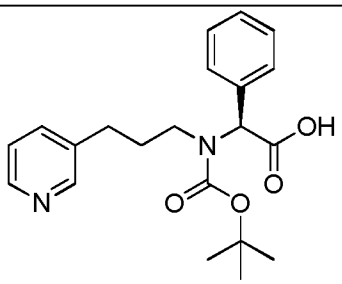
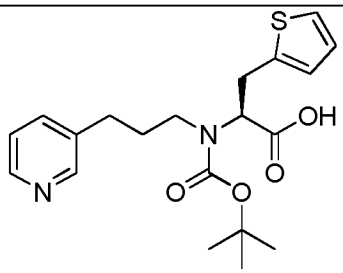
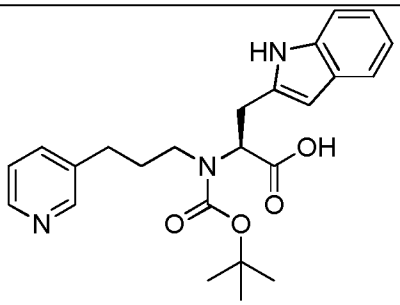
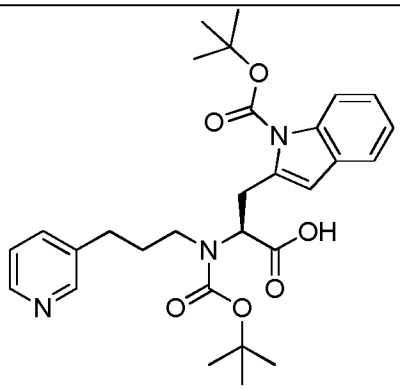
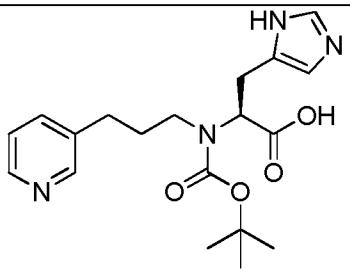
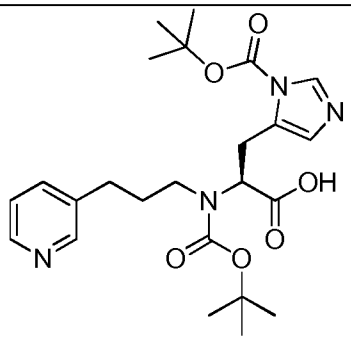
Selon un mode de réalisation préféré, dans la Formule 1, R_1 est un hydrogène, un 3-propylpyridine ou un 3-propylpyridinium, R_2 est un hydrogène ou un *tert*-butoxycarbonyle, R_3 est un hydrogène et R_4 est un *sec*-butyle, un groupe représenté par les formules suivantes :

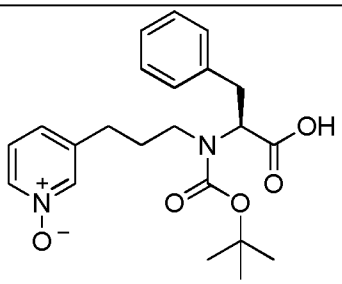
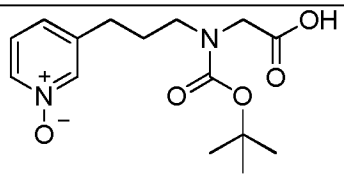
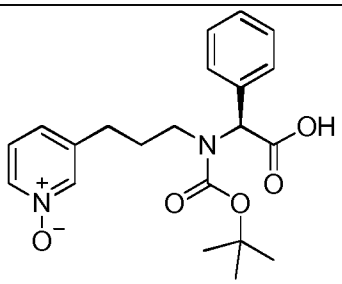
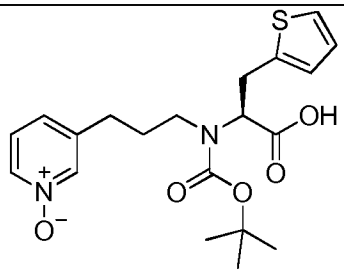
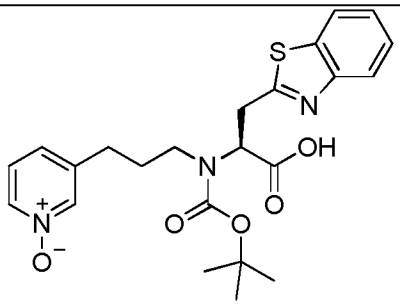
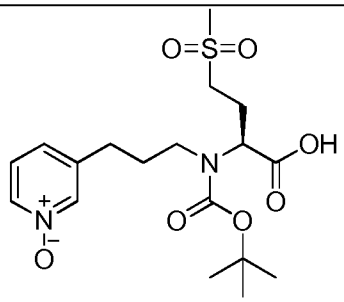
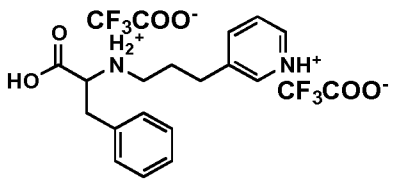
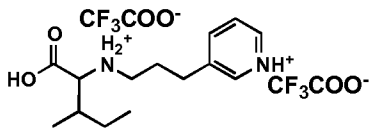
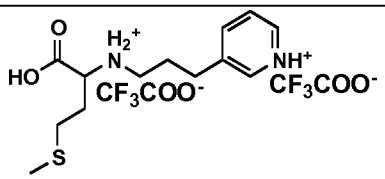
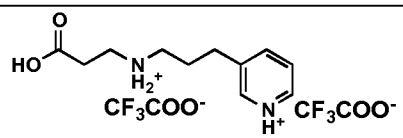
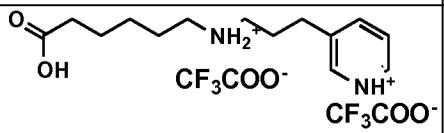
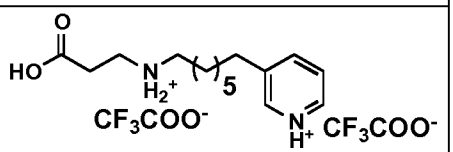
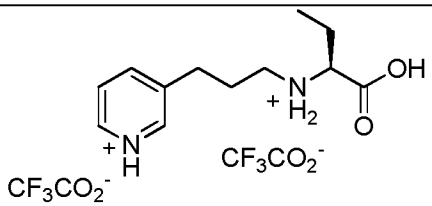
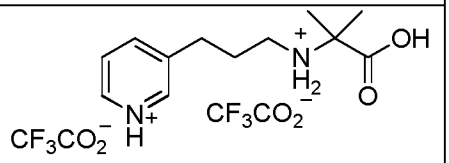



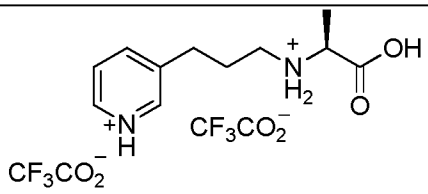
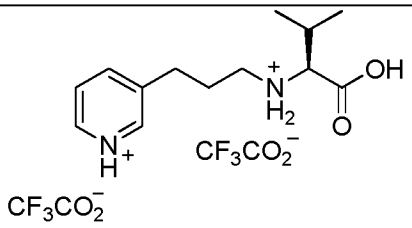
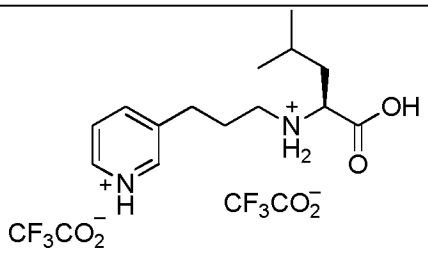
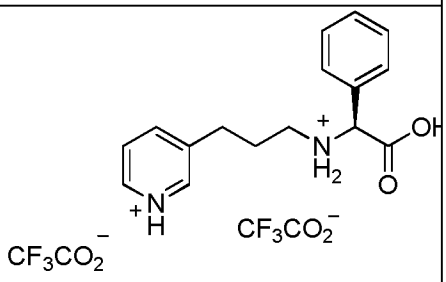
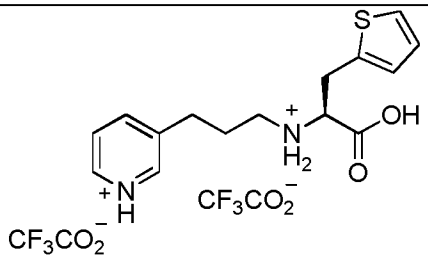
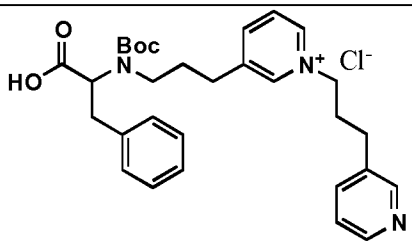
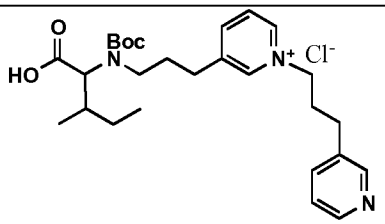
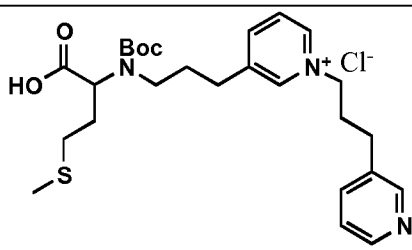
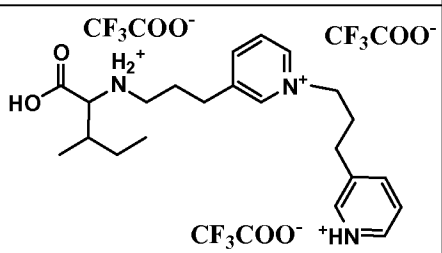
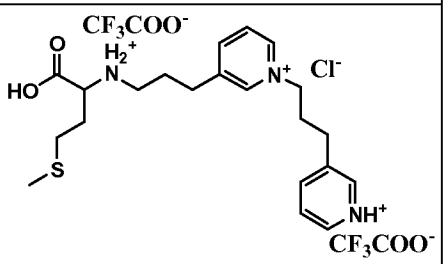
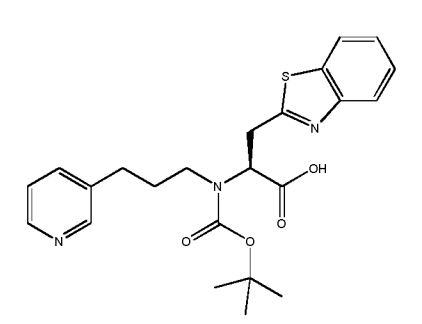
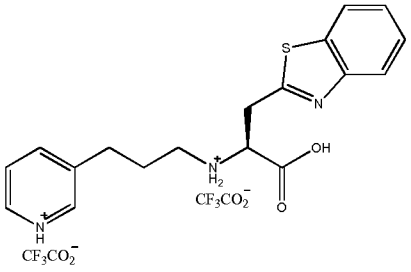
Particulièrement, le composé selon l'invention est choisi parmi les composés du Tableau 1 suivant :

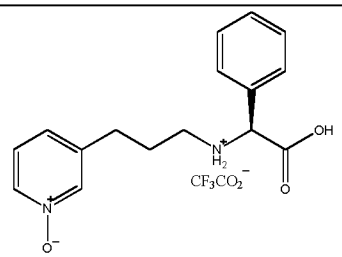
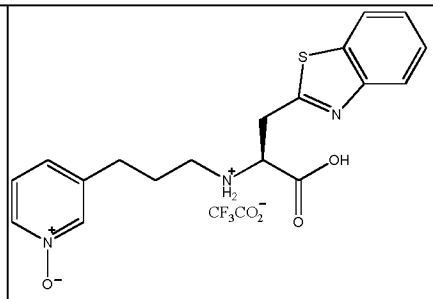
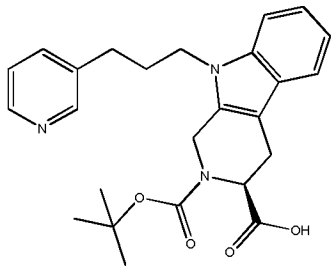
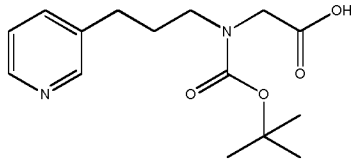
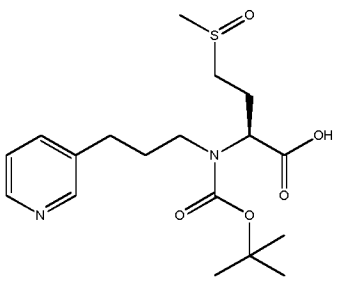
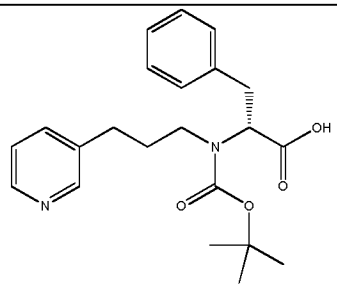
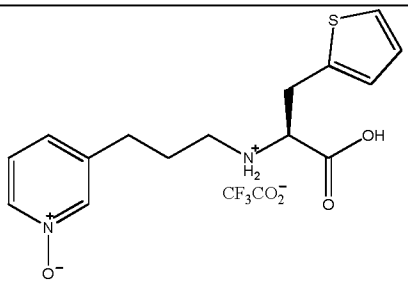
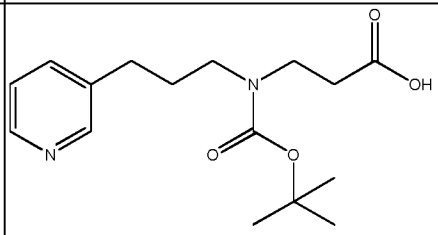
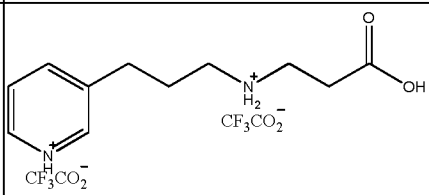
Tableau 1

Composé N°	Formules	Composé N°	Formules
14		15	

17		19	
20		21	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

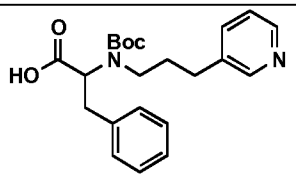
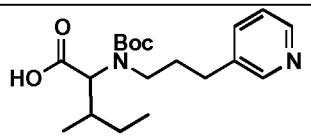
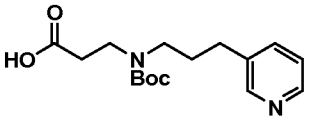
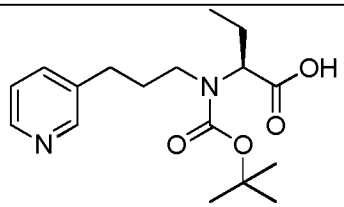
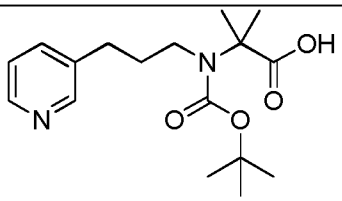
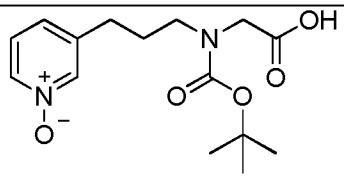
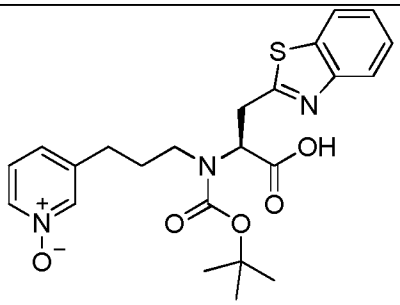
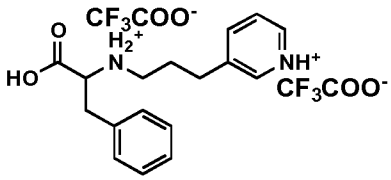
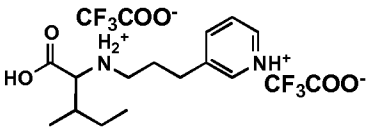
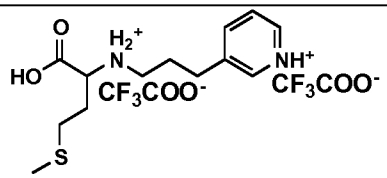
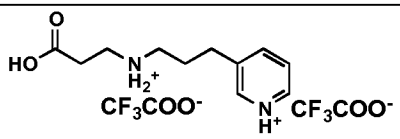
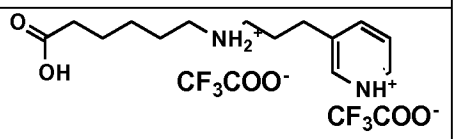
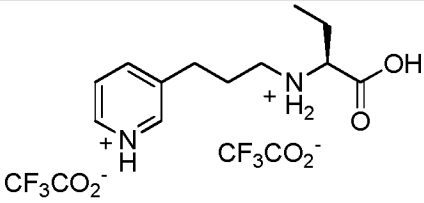
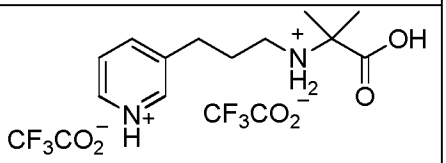
45		46	
47		48	
49		53	
54		55	
57		58	
59		60	

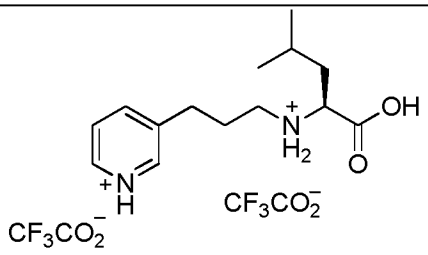
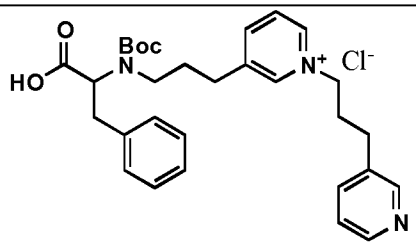
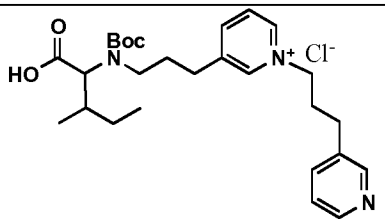
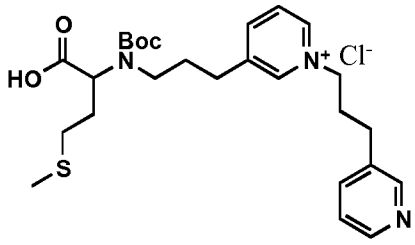
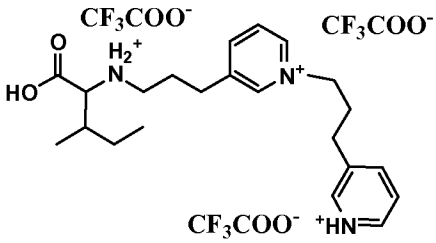
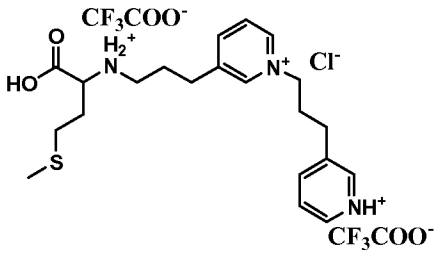
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69			

dans lesquelles Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle.

En particulier, le composé selon l'invention est choisi parmi les composés du Tableau 2 suivant :

Tableau 2

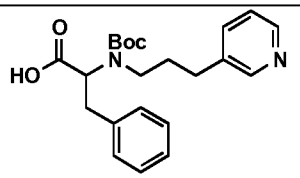
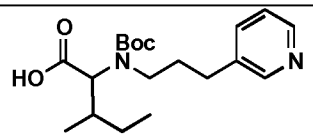
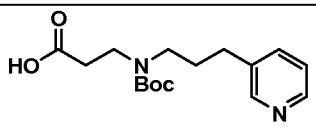
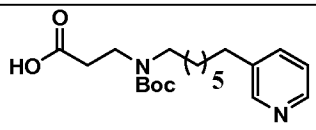
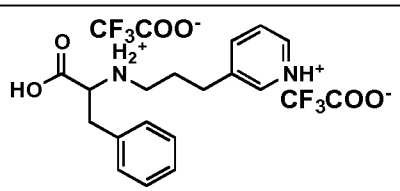
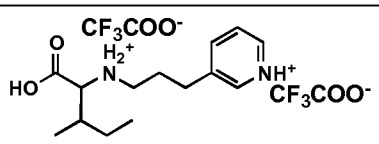
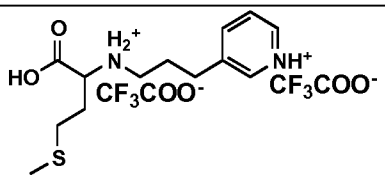
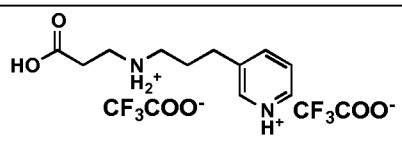
Composé N°	Formules	Composé N°	Formules
14		15	
17		20	
21		32	
35		37	
38		39	
40		41	
43		44	

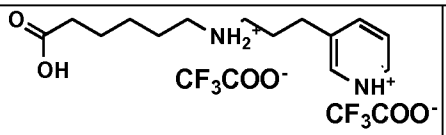
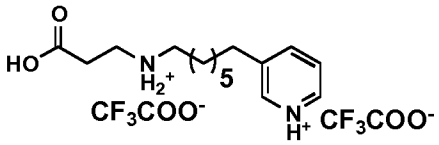
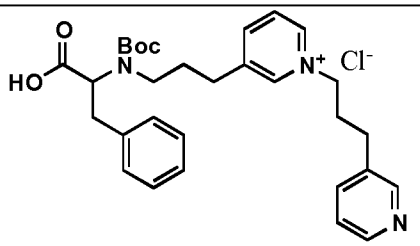
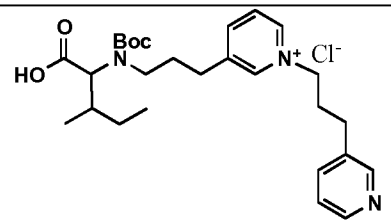
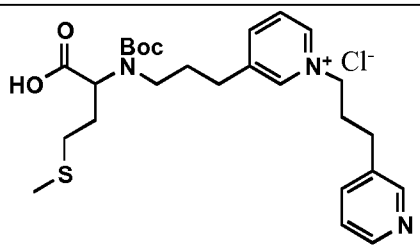
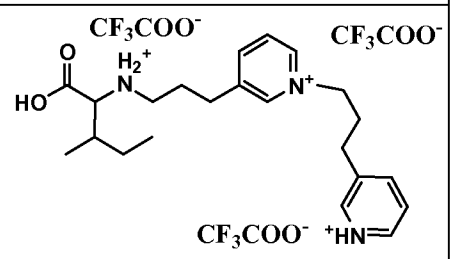
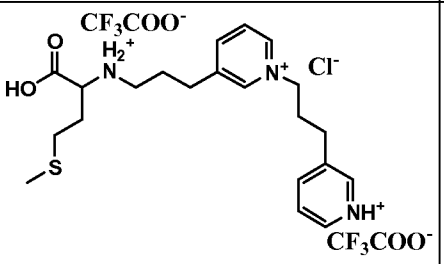
47		53	
54		55	
57		58	

dans lesquelles Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle.

Plus particulièrement, le composé selon l'invention est choisi parmi les composés du Tableau 3 suivant :

Tableau 3

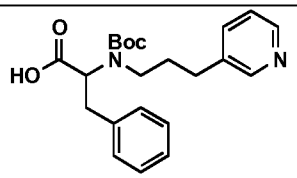
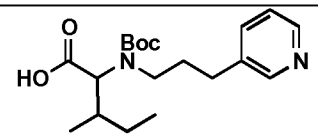
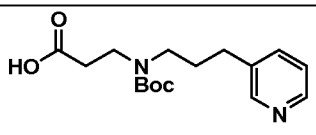
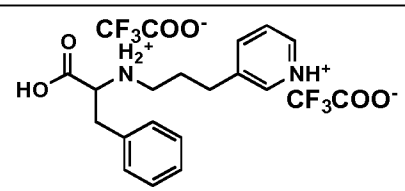
Composé N°	Formules	Composé N°	Formules
14		15	
17		19	
37		38	
39		40	

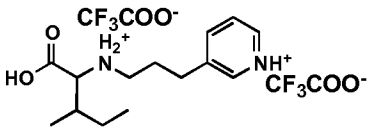
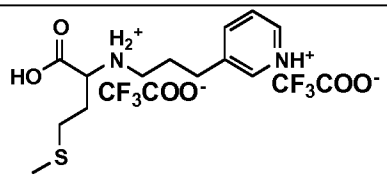
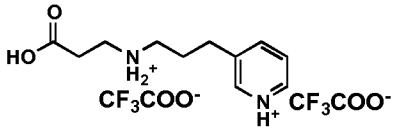
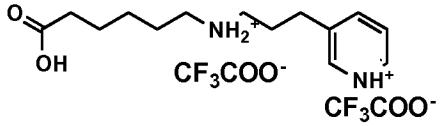
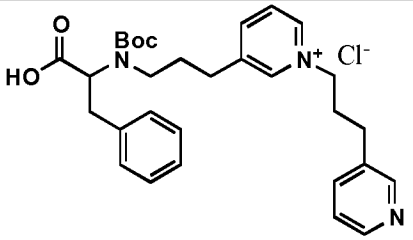
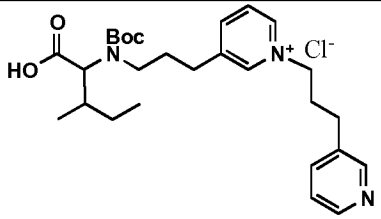
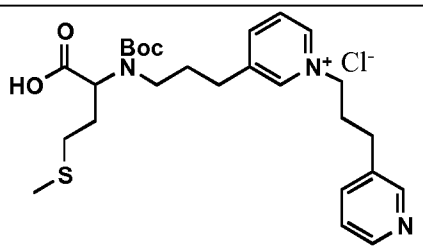
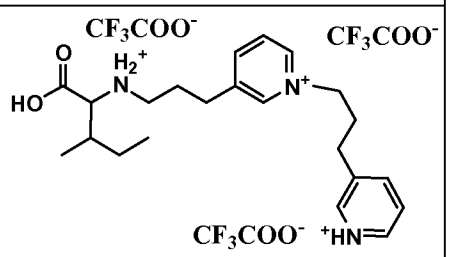
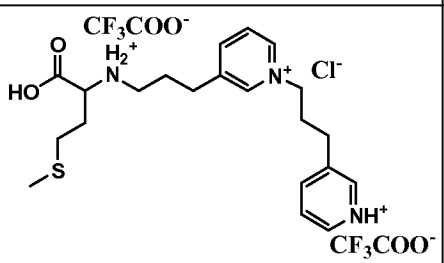
41		42	
53		54	
55		57	
58			

dans lesquelles Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle.

Plus particulièrement encore, le composé selon l'invention est choisi parmi les composés du Tableau 4 suivant :

Tableau 4

Composé N°	Formules	Composé N°	Formules
14		15	
17		37	

38		39	
40		41	
53		54	
55		57	
58			

dans lesquelles Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle.

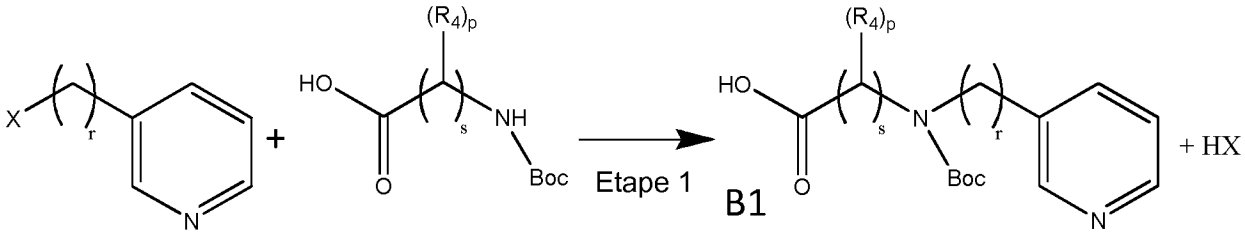
Ces composés sont les composés les moins onéreux et les plus aisément synthétisables des composés de Formule 1, car la longueur de la chaîne alkyle, représentée par r, est courte (r est égal à 3). De plus, ils sont particulièrement efficaces pour inhiber la prolifération d'une bactérie, marine et terrestre, d'algues et de micro-algues, et plus particulièrement, pour inhiber l'adhésion des bactéries marines et terrestres et la croissance des micro-algues mentionnées ci-dessus.

Le composé selon l'invention peut être destiné à être utilisé en tant que médicament. En particulier, il peut être utilisé comme antibiotique. Il peut ainsi être utilisé pour le traitement d'une infection bactérienne, en particulier d'une infection bactérienne causée par *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* et leur mélange.

Les infections causées par *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* et leur mélange sont celles citées en rapport avec l'utilisation du composé de Formule 1.

Procédé

Selon un troisième aspect, l'invention concerne un procédé d'obtention d'un composé selon l'invention, ledit procédé d'obtention comprend l'étape suivante :



dans lequel X est un halogène, par exemple le brome, le chlore, le fluor, l'iode, de préférence le chlore,

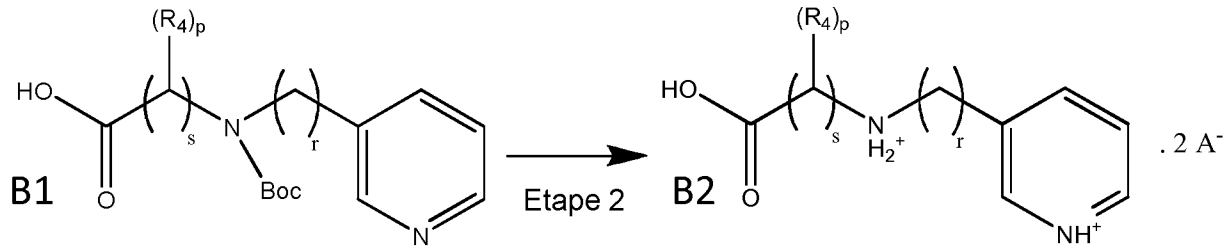
dans lequel Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle, et

dans lequel R_4, p, r et s sont tels que définis précédemment.

Dans l'Etape 1, l'halogénoalkylpyridine et l'acide aminé protégé par *N*-Boc sont introduits dans un solvant aprotique polaire pour donner le composé de formule B1 sous forme d'huile. Un solvant aprotique polaire permet de solubiliser les différents réactifs mis en jeu dans les réactions de l'Etape 1 du procédé selon l'invention. Les solvants aprotiques polaires qui peuvent être utilisés sont le dichlorométhane, le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, en particulier le dichlorométhane et le diméthylformamide sont préférés.

Selon un mode de réalisation dans lequel R_1 est un oxygène, le procédé d'obtention d'un composé selon l'invention comprend en plus une étape d'oxydation du composé B1. Dans cette étape d'oxydation, le composé B1, préalablement solubilisé dans un solvant, est mélangé avec un oxydant. Les solvants qui peuvent être utilisés sont le dichlorométhane, le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'acide acétique en particulier le dichlorométhane est préféré. Les oxydants qui peuvent être utilisés sont le diméthyldioxirane (DMD), l'eau oxygénée et l'acide métachloroperbenzoïque (*m*CPBA) qui convient particulièrement comme oxydant.

Selon un mode de réalisation dans lequel R_1 est un hydrogène, le procédé d'obtention d'un composé selon l'invention comprend en plus l'étape suivante :



dans lequel Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle, et

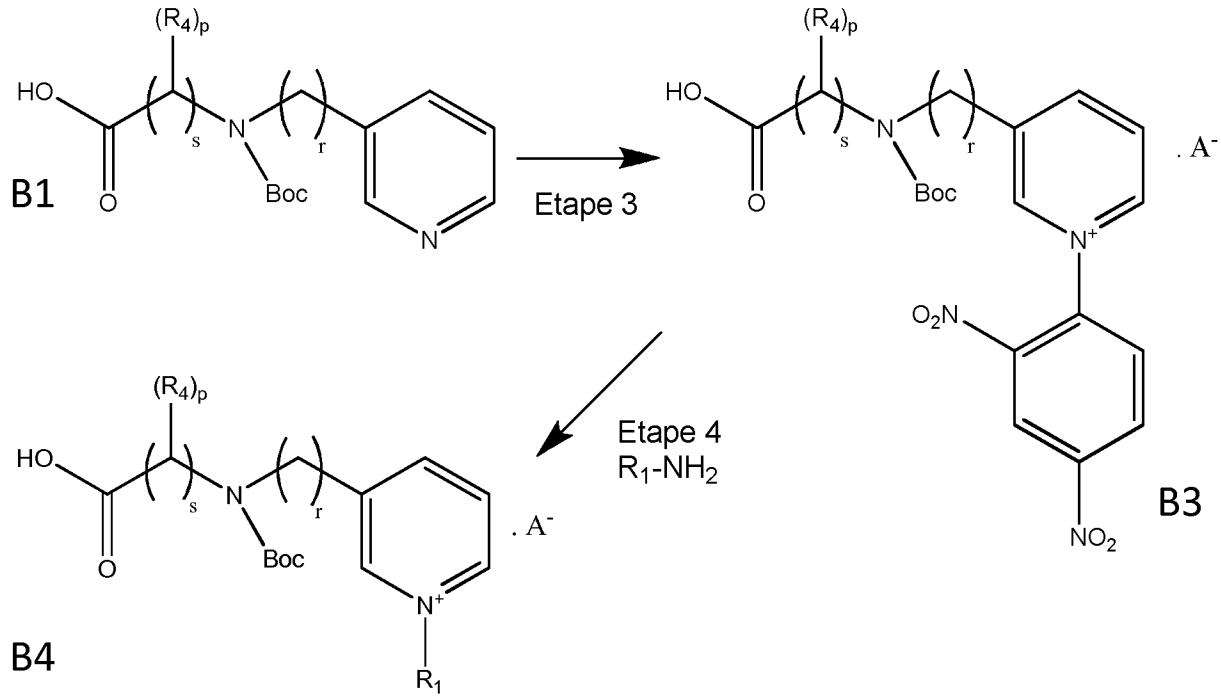
dans lequel R_4, A, p, r et s sont tels que définis précédemment.

Dans l'Etape 2, le composé de formule B1 est introduit dans un solvant contenant un acide, ce qui conduit à l'obtention du composé de formule B2. Les acides qui peuvent être utilisés sont l'acide trifluoroacétique, l'acide trifluorométhane sulfonique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide trifluoroacétique convient particulièrement comme acide.

Selon un mode de réalisation dans lequel R_2 et/ou R_3 est un alkyle, le procédé d'obtention d'un composé comprend, en plus de l'Etape 2, une étape optionnelle d'alkylation.

Lors de l'étape optionnelle d'alkylation, le composé de formule B2 est introduit dans un solvant en présence d'une base et d'un halogénure d'alkyle ce qui conduit à l'obtention d'un composé dans lequel R_2 et/ou R_3 est un alkyle. Les solvants qui peuvent être utilisés sont le diméthylformamide (DMF), le tétrahydrofurane (THF), le dichlorométhane, le butanol, le diméthylsulfoxyde (DMSO), l'acétonitrile, en particulier le DMF. Les bases qui peuvent être utilisées sont le tertiobutylate de potassium (KOtBu), la diisopropyléthylamine (DIEA), la triéthylamine (TEA), l'hydrure de sodium (NaH), l'hydrure de lithium (LiH), l'hydrure de potassiuml (KH), le carbonate de sodium (Na_2CO_3), le carbone de potassium (K_2CO_3), le carbone de césium (Cs_2CO_3), en particulier la DIEA.

Selon un mode de réalisation dans lequel R_1 n'est pas un hydrogène, le procédé d'obtention d'un composé selon l'invention peut comprendre, en plus de l'Etape 1, les étapes suivantes :



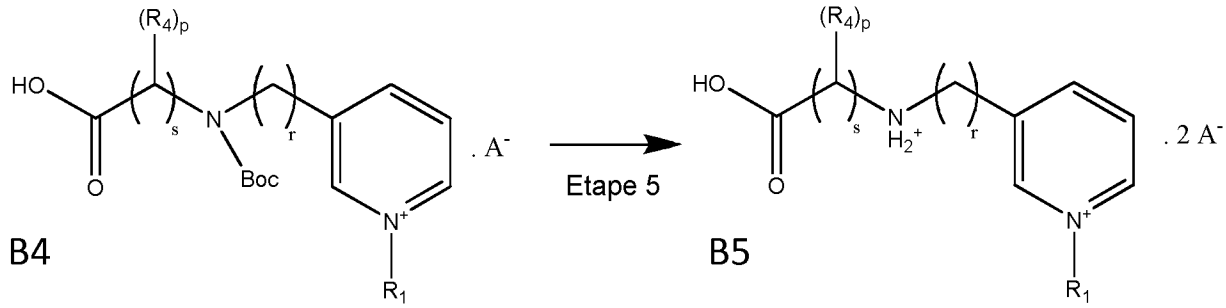
dans lequel Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle,

dans lequel R_1 est un groupe alkyle éventuellement substitué ; un groupe alcényle éventuellement substitué ; un groupe hétérocycloalkyle ; un groupe hétéroaryle, et

dans lequel R_4, A, p, r et s sont tels que définis précédemment.

Dans l'Etape 3, le composé de formule B1 est introduit avec du 1-chloro-2,4-dinitrobenzene dans un solvant protique polaire pour obtenir le composé de formule B3 sous forme d'une huile. Les solvants protiques polaires qui peuvent être utilisés sont l'eau, le méthanol, l'éthanol, le propanol, le butan-1-ol, en particulier le méthanol. Dans l'Etape 4, le composé de formule B3 réagit avec R_1-NH_2 dans un solvant protique polaire pour donner le composé de formule B4. Les solvants protiques polaires qui peuvent être utilisés sont l'eau, le méthanol, l'éthanol, le propanol, le butan-1-ol, en particulier le butan-1-ol.

Selon le mode de réalisation dans lequel R_1 n'est pas un hydrogène, le procédé d'obtention d'un composé selon l'invention peut comprendre en outre l'étape suivante :



dans lequel Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle,

dans lequel R_1 est un groupe hétérocycloalkylium ou un groupe hétéroarylium, et

dans lequel R_4, A, p, r et s sont tels que définis précédemment.

Dans l'Etape 5, le composé de formule B4 est introduit dans un solvant acide, ce qui conduit à l'obtention du composé de formule B5. Les solvants acides qui peuvent être utilisés sont l'acide trifluoroacétique, l'acide trifluoroacétique convient particulièrement comme solvant acide.

Selon un mode de réalisation dans lequel R_2 et/ou R_3 est un alkyle, le procédé d'obtention d'un composé comprend, en plus de l'Etape 5, une étape optionnelle d'alkylation.

Lors de l'étape optionnelle d'alkylation, le composé de formule B5 est introduit dans un solvant en présence d'une base et d'un halogénure d'alkyle à reflux ce qui conduit à l'obtention d'un composé dans lequel R_2 et/ou R_3 est un alkyle. Les solvants qui peuvent être utilisés sont le diméthylformamide (DMF), le tétrahydrofurane (THF), le dichlorométhane, le butanol, le diméthylsulfoxyde (DMSO), l'acétonitrile, en particulier le DMF. Les bases qui peuvent être utilisées sont la diisopropyléthylamine (DIEA), la triéthylamine (TEA), l'hydrure de sodium (NaH), l'hydrure de lithium (LiH), l'hydrure de potassium (KH), le carbonate de sodium (Na_2CO_3), le carbone de potassium (K_2CO_3), le carbone de césium (Cs_2CO_3), en particulier la DIEA.

Les produits de départ (halogénoalkylpyridine et acide aminé protégé par *N*-Boc) utilisés dans le procédé de préparation des composés de la présente invention sont généralement disponibles

auprès de fournisseurs commerciaux, comme Sigma-Aldrich, VWR, Bachem. L'halogénoalkylpyridine peut aussi être préparée par le procédé décrit dans le schéma A réactionnel de synthèse ci-dessous :

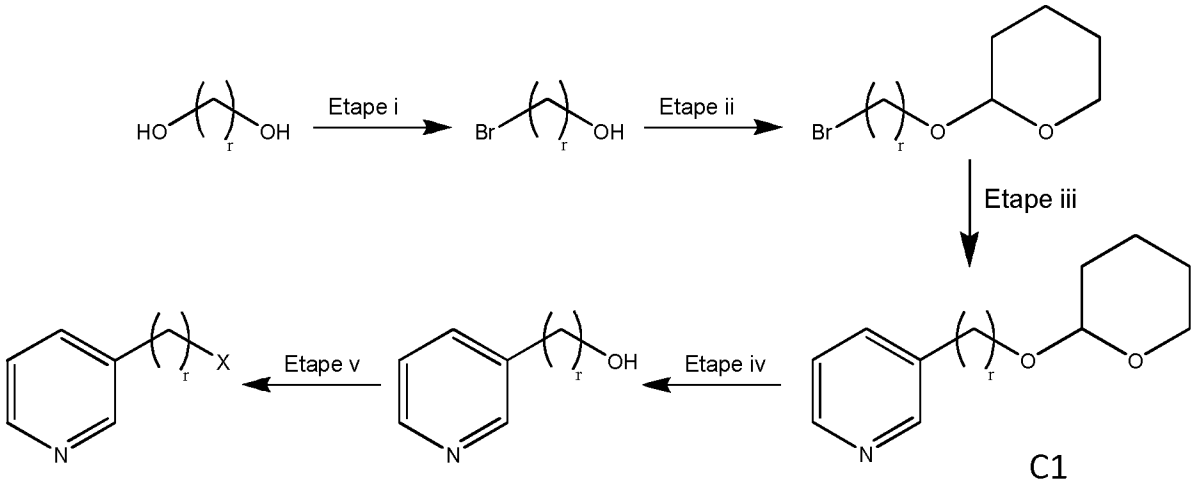


Schéma A

dans lequel X est un halogène, par exemple le brome, le chlore, le fluor, l'iode, de préférence le chlore, et

dans lequel r est tel que défini précédemment.

Dans l'Etape i du Schéma A, un alkyldiol et du bromure de tétrabutylammonium sont introduits dans une solution aqueuse d'acide bromohydrique. Le mélange est chauffé pour donner le bromoalcool. Toutes les techniques de chauffage utilisées dans les procédés de synthèse en chimie organique peuvent être utilisées, en particulier le chauffage par micro-ondes est préféré.

Dans l'Etape ii du Schéma A, le bromoalcool, du dihydro-2*H*-pyrane et du *p*-toluenesulfonate de pyridinium sont introduits dans un solvant aprotique polaire ce qui conduit à la formation du bromotétrahydropyran-2-yloxyalkane. Le solvant aprotique polaire permet de solubiliser les différents réactifs mis en jeu dans les réactions de l'Etape ii du schéma A. Les solvants aprotiques polaires qui peuvent être utilisés sont le dichlorométhane, le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, en particulier le dichlorométhane est préféré.

Dans l'Etape iii du Schéma A, du diisopropylamine ($^{i}Pr_2NH$), du *n*-butyllithium (*n*-BuLi), et du 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (DMPU) sont préalablement introduits dans un solvant aprotique polaire. Le bromotétrahydropyran-2-yloxyalkane est ensuite ajouté à ce mélange pour donner le composé de formule C1. Le solvant aprotique polaire permet de solubiliser les différents réactifs mis en jeu dans les réactions de l'Etape iii du schéma A. Les solvants aprotiques polaires qui peuvent être utilisés sont le dichlorométhane, le

tétrahydrofurane, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, en particulier le tétrahydrofurane est préféré.

Dans l'Etape iv du Schéma A, le composé de formule C1 est introduit dans un solvant protique polaire. Une solution aqueuse acide est ensuite ajoutée, ce qui conduit à l'obtention d'une hydroxyalkylpyridine. Les solvants protiques polaires qui peuvent être utilisés sont l'eau, le méthanol, l'éthanol, le propanol, le butan-1-ol, en particulier le méthanol est préféré. La solution aqueuse acide peut être une solution aqueuse d'acide chlorhydrique, d'acide nitrique, d'acide sulfurique, d'acide acétique et leurs mélanges, en particulier l'acide chlorhydrique est préféré.

Dans l'Etape v du Schéma A, l'hydroxyalkylpyridine est introduite dans une solution d'éther. Un composé halogéné est ensuite ajouté pour conduire à l'obtention de l'halogénoalkylpyridine. Des éthers utilisables sont les isomères du dioxane. Des composés halogénés sont des halogénures de thionyle, tels que le bromure de thionyle, le chlorure de thionyle, le fluorure de thionyle, l'iodure de thionyle, de préférence le chlorure de thionyle.

Le composé obtenu par le procédé selon l'invention peut être destiné à être utilisé en tant que médicament. En particulier, il peut être utilisé comme antibiotique. Il peut ainsi être utilisé pour le traitement d'une infection bactérienne, en particulier d'une infection bactérienne causée par *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* et leur mélange.

Les infections causées par *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* et leur mélange sont celles citées en rapport avec l'utilisation du composé de Formule 1.

Composition

Selon un quatrième aspect, l'invention concerne une composition comprenant au moins un composé de Formule 1, ou au moins un composé selon l'invention, ou obtenu par le procédé de l'invention et un excipient et/ou un solvant.

La composition comprend une concentration efficace d'un composé (i.e. substance active) selon l'invention, ou obtenu par le procédé de l'invention et présente aussi des propriétés biocides. Elle peut inhiber la prolifération d'un organisme vivant. En particulier, la composition peut inhiber la croissance d'un organisme vivant et inhiber l'adhésion d'un organisme vivant sur une surface. Ladite surface est avantageusement telle que celle décrite précédemment en lien avec l'utilisation du composé de Formule 1.

Un organisme vivant dont la prolifération peut être inhibée par la composition selon l'invention est avantageusement tel que celui décrit précédemment en lien avec l'utilisation du composé de Formule 1.

La présence d'un seul composé de Formule 1 ou d'un seul composé selon l'invention, ou obtenu par le procédé de l'invention, est suffisante pour que la composition selon l'invention présente les propriétés mentionnées précédemment. Une composition comprenant une association de composés de Formule 1 et/ou de composés selon l'invention et/ou obtenus par le procédé de l'invention présente aussi les propriétés mentionnées précédemment. Une telle association peut avantageusement aboutir à des effets synergiques entre les composés comme, par exemple, réduire la CMI de ladite composition, renforcer et/ou élargir le spectre d'organismes vivants dont la prolifération est inhibée.

Selon un mode de réalisation, la composition peut être sous forme solide ou sous forme liquide.

Lorsque la composition se présente sous forme solide, elle ne comprend pas d'autre composé à activité biocide.

Lorsque la composition se présente sous forme liquide, elle comprend en outre, un stabilisant, un adjuvant. Le stabilisant peut être un composé de Formule 1 du fait de son rôle de conservateur.

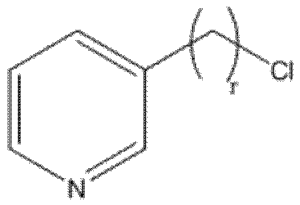
Selon un mode de réalisation préféré, la composition selon l'invention est une peinture antisalissure. En effet, la composition selon l'invention est particulièrement efficace pour inhiber la prolifération d'organismes vivant dans un environnement marin. Ainsi, la composition permet d'inhiber efficacement l'adhésion des bactéries et la croissance des micro-algues décrites précédemment sur des surfaces immergées dans un environnement marin, par exemple des coques de navires, des plates-formes pétrolières, des tubes, des pieux, des canalisations, des échangeurs thermiques. La composition est aussi efficace pour inhiber la croissance desdits organismes marins vivants.

Exemples

Exemple 1 : Synthèse des composés :

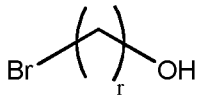
Dans les exemples suivants de synthèse, on entend par le terme "éq." le mot "équivalent".

Exemple 1a : Synthèse du précurseur halogénoalkylpyridine : la 3-chloroalkylpyridine

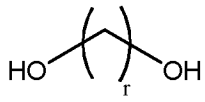


9 : r = 3
10 : r = 7
11 : r = 13

Synthèse du 6-Bromohexyl-1-ol (Composé 1) et 12-Bromododecan-1-ol (Composé 2)



1 : r = 6
2 : r = 12

Dans une solution aqueuse d'acide bromohydrique à 48% (1 éq.) sont introduits, 1 éq. d'alkyldiol de formule 

(r=6 ou r=12) et 0,2 éq. de bromure de tétrabutylammonium. Le mélange est soumis aux micro-ondes pendant 10 min puis repris dans 15 mL de dichlorométhane. La solution obtenue est alors lavée successivement par 20 mL d'une solution aqueuse de carbonate de sodium saturée, puis par 20 mL d'eau et enfin 20 mL d'une solution aqueuse de chlorure de sodium saturée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire à une huile jaune pâle. Finalement, le résidu obtenu est purifié par chromatographique liquide sur gel de silice (éluant : Cyclohexane-AcOEt : 30:70) pour conduire au bromoalcool (Composé **1** ou Composé **2**) sous forme d'une huile incolore.

$C_6H_{13}BrO$ (Composé **1**)

rendement : 50 %

Rf 0,41 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 3,65 (t, *J*=6,4, 2H, H6), 3,41 (t, *J*=6,8, 2H, H1), 1,85 (quint, *J*=6,8, 2H, H5), 1,56 (quint, *J*=6,7, 2H, H2), 1,43 (m, 4H, H4, H3).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 62,9 (C1), 33,9 (C6), 32,8 (C5), 32,6 (C2), 28,1 (C4), 25,7 (C3).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 181,1.

$C_{12}H_{25}BrO$ (Composé **2**)

rendement : 60 %

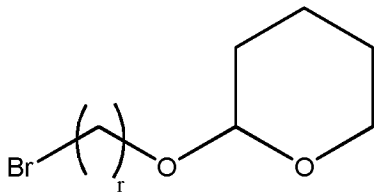
Rf 0,52 (Cyclohexane/AcOEt; 7:3; v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 3,63 (t, *J*=6,6, 2H, H12), 3,38 (t, *J*=6,8, 2H, H1), 1,56 (m, 4H, H11, H2), 1,27 (m, 16H, H10-H3).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 63,2 (C1), 32,9 (C12), 29,9 (C11), 29,7 (C2), 29,7 (C5, C4), 29,6 (C6), 29,6 (C7), 26,3 (C8), 25,9 (C9), 20,9 (C10), 14,2 (C3).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 265,4.

1-Bromo-5-tetrahydropyran-2-yloxy pentane (Composé 3) et 1-Bromo-11-tetrahydropyran-2-yloxyundecane (Composé 4)



3 : r = 6
4 : r = 12

Dans 15 mL de dichlorométhane anhydre sont introduits, 1 éq. de bromoalcool, 1,5 éq. de 3,4-dihydro-2*H*-pyrane et 0,1 éq. de *p*-toluènesulfonate de pyridinium. Le mélange est agité à température ambiante pendant 18 heures. La phase organique est lavée par 100 mL d'une solution aqueuse de carbonate de sodium (2M) puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire à une huile jaune pâle. Finalement, le résidu obtenu est purifié par chromatographie liquide sur gel de silice (Cyclohexane-AcOEt : 3:7) pour conduire au bromotétrahydropyran-2-yloxyalkane (Composé **3** ou Composé **4**) sous forme d'une huile incolore.

$C_{11}H_{21}BrO_2$ (Composé **3**)

rendement : 100 %

Rf 0,84 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 4,58-4,55 (m, 1H, He), 3,91-3,68 (m, 2H, Ha), 3,57-3,44 (m, 2H, H6), 3,41-3,32 (m, 2H, H1), 1,94-1,80 (m, 1H, H5), 1,80-1,66 (m, 2H, Hd), 1,64-1,51 (m, 6H, H2, Hb, Hc), 1,47-1,36 (m, 4H, H4, H3).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 99,0 (Ce), 67,7 (Ca), 62,5 (C1), 33,1 (C6), 31,2 (C5), 30,9 (Cd), 29,8 (C2), 29,3 (C3), 29,2 (C3), 26,3 (Cb), 25,6 (C4), 19,9 (Cc).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 265.5.

$C_{17}H_{33}BrO_2$ (Composé **4**)

rendement : 100 %

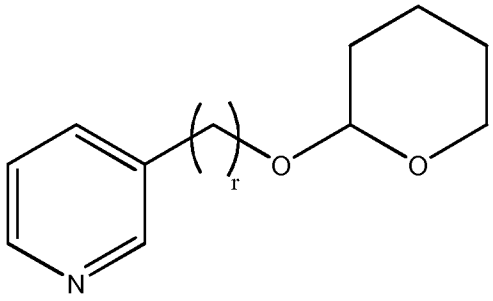
Rf 0,83 (Cyclohexane/AcOEt; 4:6; v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 4,58-4,55 (m, 1H, He), 3,92-3,67 (m, 2H, Ha), 3,54-3,44 (m, 2H, H6), 3,44-3,35 (m, 2H, H1), 1,92-1,77 (m, 4H, H11, Hd), 1,70-1,59 (m, 4H, Hb, Hc), 1,55-1,54 (m, 4H, H3, H2), 1,26 (m, 14H, H10-4).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 99,0 (Ce), 67,5 (Ca), 62,5 (C1), 34,1 (C12), 32,9 (C11), 30,9 (Cd), 29,8 (C2), 29,7 (C3), 28,1 (C10), 25,6 (Cb, C9-C4), 19,8 (Cc).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 349,6.

Composés C1 : 3-(12-tétrahydropyran-2-yloxydodécyl)pyridine (Composé 5) et 3-(6-tétrahydropyran-2-yloxyhexyl)pyridine (Composé 6)



5 : r = 7
6 : r = 13

Dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre, préalablement refroidi à 0°C, sont introduits, 10 éq. de ^{i}Pr$_2$NH puis au goutte à goutte 10 éq. de *n*-BuLi (1,6 M dans de l'hexane). La solution jaune pâle obtenue est maintenue à 0°C pendant 30 min, puis sont introduits 10 éq. de DMPU. La solution est agitée à 0°C pendant 20 min de plus, puis une solution de méthylpyridine dans du tétrahydrofurane anhydre (10 mL) est introduite pendant 10 min. Après 30 min à 0°C, la solution rouge obtenue est refroidie à -78°C et 1 éq. de bromotétrahydropyran-2-yloxyalkane (Composé **3** ou Composé **4**) est ajouté pendant 10 min. Le mélange obtenu est agité pendant 1 heure à -78°C puis progressivement ramené à température ambiante. La solution est agitée pendant 18 heures puis sont introduits 50 mL d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium saturée et 50 mL d'eau. Les deux phases obtenues sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu jaune obtenu est purifié par chromatographie liquide sur gel de silice (Cyclohexane-AcOEt : 3:7) pour conduire au 3-(12-tétrahydropyran-2-yloxydodécyl)pyridine (Composé **5**) et 3-(6-tétrahydropyran-2-yloxyhexyl) pyridine (Composé **6**) sous forme d'une huile jaune.

$C_{17}H_{27}NO_2$ (Composé **5**)

rendement : 48 %

Rf 0,59 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7, v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 2H, H2', H6'), 7,48 (td, *J*=7,8-1,8, 1H, H4'), 7,18 (dd, *J*= 7,8-4,8, 1H, H5'), 4,56 (dde, *J*=4,4-3, 1H, He), 3,91-3,66 (m, 2H, Ha), 3,54-3,31 (m, 2H, H1), 2,59 (t, 2H, *J*=7,2, H7), 1,84-1,75 (m, 2H, Hd), 1,64-1,53 (m, 8H, H6, H3, H3 Hc, Hb), 1,34 (m, 6H, H5, H4).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 150,0 (C2'), 147,3 (C6'), 138,0 (C3'), 135,9 (C4'), 123,4 (C5'), 98,9 (Ce), 67,6 (Ca), 62,4 (C1), 32,9 (C7), 30,9 (Cd), 30,8 (C2), 29,7 (C6), 29,2 (C5), 29,0 (C4), 26,1 (C3), 25,5 (Cb), 19,7 (Cc).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 278,4.

$C_{23}H_{39}NO_2$ (Composé **6**)

rendement : 37 %

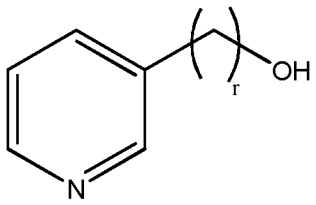
Rf 0,52 (Cyclohexane/AcOEt; 4:6; v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (dd, 2H, *J*=1,6-4,6, H6', H2'), 7,48 (td, *J*=6-1,8, 1H, H4'), 7,18 (dd, 1H, *J*=7-4,8-0,6, H5'), 4,55 (dde, *J*=2,8-4,2, 1H, Ce), 3,91-3,66 (m, 2H, Ha), 3,54-3,31 (m, 2H, H1), 2,59 (t, *J*=7,4, 2H, H13), 1,79 (m, 2H, Hd), 1,60-1,52 (m, 8H, H12, H3, Hc, Hb), 1,27 (m, 16H, H4-11).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 150,3 (C2'), 147,3 (C6'), 135,9 (C4', C3'), 123,2 (C5'), 99,0 (Ce), 67,9 (Ca), 62,5 (C1), 33,2 (C13), 31,3, (Cd), 30,9 (C2), 29,9 (C12), 29,6-29,8 (C10-C4), 29,3 (C11), 26,4 (C3), 25,6 (Cb), 19,9 (Cc).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 362,4.

12-pyridin-3-yldodécan- l-ol (Composé 7) et 6-pyridin-3-ylhexan- l-ol (Composé 8)



7 : r = 7
8 : r = 13

Dans 15 mL de MeOH sont introduits, 1 éq. de 3-(n-tétrahydropyran-2-yloxyalkyl)pyridine **(**Composé **5** ou Composé **6)** et 1,1 éq. d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 3M. Le mélange est agité à température ambiante pendant 18 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de

magnésium, filtrées, concentrées sous pression réduite. Finalement, le résidu obtenu est purifié par chromatographie liquide sur gel de silice (Cyclohexane-AcOEt : 3:7) pour conduire au pyridin-3-yldodécan-l-ol (Composé **8)** sous forme de cristaux blancs et au 6-pyridin-3-ylhexan-l-ol (Composé **7)** sous forme d'huile incolore.

$C_{12}H_{19}NO$ (Composé **7**)

rendement : 67 %

Rf 0,42 (Cyclohexane/ AcOEt; 5:5; v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 2H, H6', H2'), 7.48 (td, *J*=7,8-1,8, 1H, H4'), 7,19 (dd, *J*=7,6-4,8, 1H, H5'), 3,63 (t, *J*=6,4, 2H, H1), 2,59 (t, *J*=7,2, 2H, H7), 1,68-1,52 (m, 4H, H6-H2), 1,34 (se, 6H, H5-H3).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 150,0 (C2'), 147,2 (C6'), 138,0 (C3'), 135,9 (C4'), 123,4 (C5'), 63,0 (C1), 33,1 (C7), 32,8 (C2), 31,2 (C6), 29,3 (C5), 29,2 (C4), 25,8 (C3).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 194,2.

$C_{18}H_{31}NO$ (Composé **8**)

rendement : 84 %

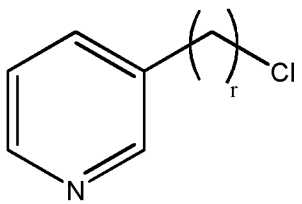
Rf 0,47 (Cyclohexane/AcOEt; 5:5; v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (dd, *J*=4,6-1,4, 2H, H6', H2'), 7,48 (dt, *J*=2-7,6, 1H, H4'), 7,19 (ddd, *J*=7,6-4,8-0,6, 1H, H5'), 3,63 (t, *J*=6,6, 2H, H1), 2,59 (t, *J*=7,4, 2H, H13), 1,56 (m, 4H, H12, H2), 1,28 (se, 14H, H11-H3).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 150,0 (C2'), 147,1 (C6'), 138,1 (C3'), 135,3 (C4'), 123,4 (C5'), 63,1 (C1), 33,1 (C13), 32,9 (C2), 31,2 (C12), 29,2-29,7 (C11-C4), 25,9 (C3).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 278,7.

3-(3-chloropropyl)pyridine (Composé 9), 3-(6-chlorohexyl)pyridine (Composé 10) et 3-(12-chlorododécyl)pyridine (Composé 11)



9 : r = 3
10 : r = 7
11 : r = 13

Dans 15 mL de dioxane, préalablement refroidi à 0°C, sont introduits 1 éq. de n-Pyridin-3-ylalkan-l-ol (Composé **7** ou Composé **8** ou **3-hydroxypropanpyridine**) puis au goutte à goutte 1,2 éq. de chlorure de thionyle pendant 10 min. Le mélange est agité à température ambiante

pendant 18 heures puis 15 mL d'éthanol sont ajoutés. Le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant 5 min. La solution est filtrée à chaud. Le filtrat refroidi est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie liquide sur gel de silice (Cyclohexane-AcOEt : 3:7) pour conduire au chlorure de 3-(n-alkyl)pyridinium (Composés **9**, **10**, **11**) sous forme d'une huile jaune.

$C_8H_{10}ClN$ (Composé **9**, obtenu à partir de 3-hydroxypropanpyridine)

Rendement : 90 %

Rf 0,40 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (se, 2H, H6', H2'), 7,50-7,56 (dt, 1H, H4'), 7,20-7,26 (dd, *J* = 7,8-2,8, 1H, H5'), 3,54 (t, *J*= 6,4, 2H, H1), 2,80 (t, *J*= 7, 2H, H3), 2,02-2,17 (m, 2H, H2).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 148,7 (C2'), 146,3 (C6'), 138,0 (C3'), 135,7 (C4'), 121,5 (C5'), 44,3 (C1), 32,7 (C3) 28,8 (C2).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 156,1.

$C_{12}H_{18}ClN$ (Composé **10**, obtenu à partir du Composé **7**)

rendement : 86 %

Rf 0,51 (Cyclohexane/AcOEt; 7:3; v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (se, 2H, H6', H2'), 7,50 (td, *J*= 7,8-1,8, 1H, H4'), 7,21 (dd, *J*= 4,8-7,8, 1H, H5'), 3,52 (t, *J*= 7,8, 2H, H1), 2,61 (t, *J*= 7,8, 2H, H7), 1,83-1,69 (m, 2H, H6), 1,65-1,55 (m, 2H, H2), 1,41-1,28 (m, 6H, H5-H3).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 149,7 (C2'), 147,1 (C6'), 138,1 (C3'), 136,2 (C4'), 123,5 (C5'), 45,2 (C1), 33,1 (C7), 32,7 (C6), 31,1 (C2), 29,1 (C5), 28,8 (C4), 26,9 (C3).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 212,1.

$C_{18}H_{30}ClN$ (Composé **11**, obtenu à partir du Composé **8**)

rendement : 84 %

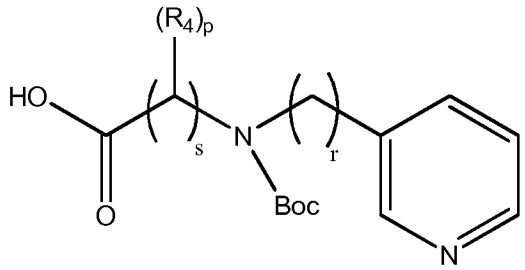
Rf 0,67 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (se, 2H, H6', H2'), 7,48 (td, *J*=7.6-2, 1H, H4'), 7,19 (dd, *J*=4,6-7,6, 1H, H5'), 3,53 (t, *J*=6,6, 2H, H1), 2,60 (t, *J*=7,4, 2H, H13), 1,83-1,76 (m, 2H, H12), 1,64-1,53 (m, 2H, H2), 1,44-1,30 (m, 4H, H11, H3), 1,25 (se, 14H, H10-H4).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 149,9 (C2'), 147,1 (C6'), 138,1 (C3'), 135,9 (C4'), 123,4 (C5'), 45,3 (C1), 36,6 (C13), 33,1 (C12), 32,7 (C2), 29,2-31,5 (C10-C5), 28,9 (C4), 26,9 (C3).

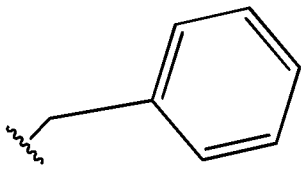
MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 296,3.

Exemple 1b : Synthèse du composé de Formule B1 :



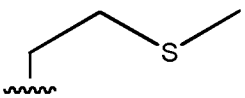
Dans 15 mL de diméthylformamide, sont introduits, 1,1 éq. d'iodure de sodium et 1 éq. de 3-chloroalkylpyridine **(**Composé **9** ou Composé **10)**. En parallèle, 1,1 éq. de carbonate de potassium et 1 éq. d'acide aminé protégé par *N*-Boc (Phe, Met, Ile, Ahx, Abu, Aib, Ala, Val, Leu, Phg, Thi, Trp, Trp(Boc), His, His(Boc), Ala(Bth), Gly, Met(O), D-Phe, Tpi, ß-Ala) sont solubilisés dans du diméthylformamide. Après 5 min d'agitation, les deux solutions sont mélangées et portées à reflux pendant 18 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Finalement, le résidu obtenu est purifié par chromatographie liquide sur gel de silice (Cyclohexane-AcOEt : 3:7) pour conduire à la 3-(3-((*tert*-butoxycarbonyle) (carboxyalkyl)amino)alkyl) pyridine **(**Composés **14-30** de Formule B1**)** sous forme d'huile jaune.

Composé **14** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 1, r = 3, s = 1, et

R_4 =  ;

Composé **15** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 1, r = 3, s = 1, et R_4 = *sec*-butyle;

Composé **16** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 1, r = 3, s = 1, et

R_4 = 

;

Composé **17** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 0, r = 7, s = 1;

Composé **18** (obtenu à partir du Composé **10**) : Formule B1 dans laquelle p = 0, r = 3, s = 5;

Composé **19** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 0, r = 3, s = 1;

Composé **20** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 0, r = 3, s = 1, et R_4 = éthyle;

Composé **21** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 2, r = 3, s = 1, et R_4 = méthyle;

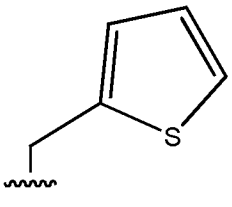
Composé **22** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 1, r = 3, s = 1, et R_4 = méthyle;

Composé **23** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 1, r = 3, s = 1, et R_4 = *iso*-propyle;

Composé **24** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 1, r = 3, s = 1, et R_4 = *iso*-butyle;

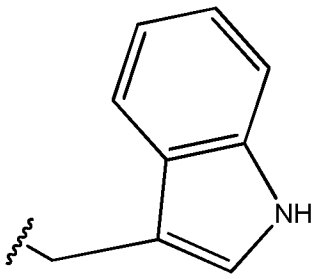
Composé **25** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 1, r = 3, s = 1, et R_4 = phényle;

Composé **26** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 1, r = 3, s = 1, et

R_4 = 

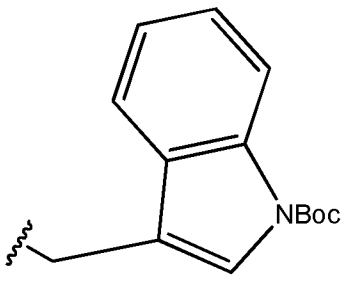
;

Composé **27** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 1, r = 3, s = 1, et

R_4 = 

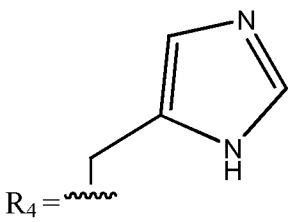
;

Composé **28** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 1, r = 3, s = 1, et

R_4 = 

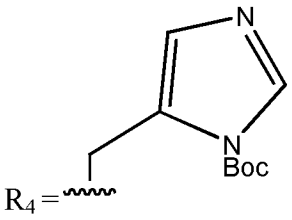
;

Composé **29** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 1, r = 3, s = 1, et



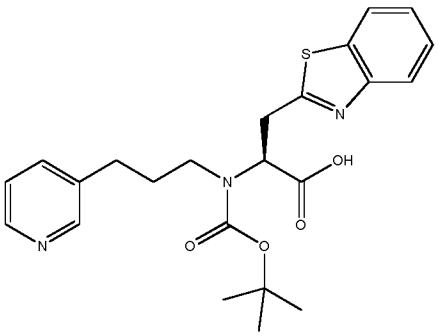
R_4 = ;

Composé **30** (obtenu à partir du Composé **9**) : Formule B1 dans laquelle p = 1, r = 3, s = 1, et

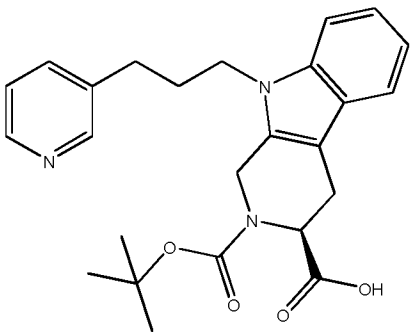


;

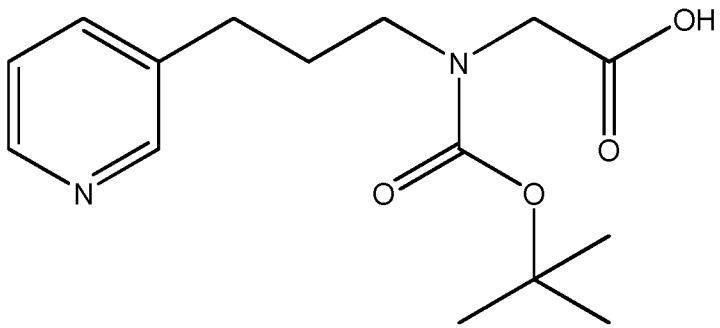
Composé **59** (obtenu à partir du Composé **9**) de formule :



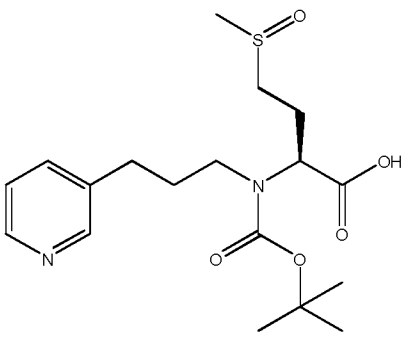
Composé **63** (obtenu à partir du Composé **9**) de formule :



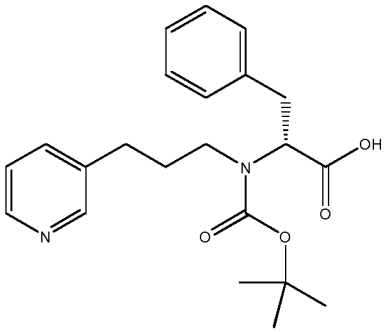
Composé **64** (obtenu à partir du Composé **9**) de formule :



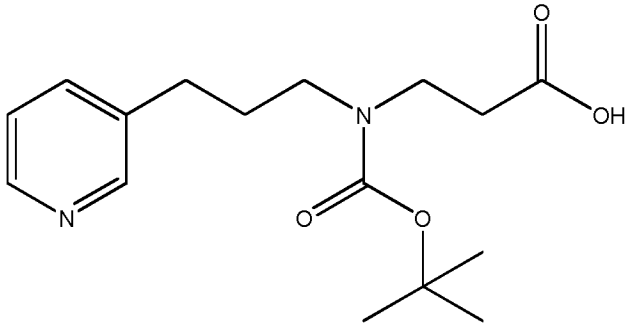
Composé **65** (obtenu à partir du Composé **9**) de formule :



Composé **66** (obtenu à partir du Composé **9**) de formule :



Composé **68** (obtenu à partir du Composé **9**) de formule :



$C_{22}H_{28}N_2O_4$ (Composé **14**)

Rendement : 89 %

Rf 0,58 (Cyclohexane/AcOEt; 4:6; v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -11,0 (*c* 0,01, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47-8,42 (m, 2H, H6', H2'), 7,47 (td, 1H, *J*= 7,6-2, H4'), 7,30-7,25 (m, 2H, Hk, Hi), 7,23-7,12 (m, 1H, H5', Hl, Hj, Hh), 4,10 (td, *J*= 6,4-2, 2H, Hc), 4,57 (dd, *J*= 8, 1H, Hb), 3,08 (de, *J*= 6,4, 2H, H1), 2,60 (t, *J*= 7,2, 2H, H3), 1,97-1,82 (m, 2H, H2), 1,43 (s, 9H, Hf).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 172,2 (Ca), 155,3 (Cd), 150,0 (C2'), 147,7 (C6'), 136,4 (C3'), 136,1 (C4'), 135,9 (Cg), 129,4-120,5 (C5', Ch, Ci, Cj, Ck, Cl), 80,1 (Ce), 64,4 (Cb), 38,7 (C1), 29,8 (Cc), 29,3 (C3), 28,5 (Cf, Cc).

HRMS : $C_{22}H_{29}N_2O_4$ à 385,2121 (Δ= 1,28 ppm).

$C_{19}H_{30}N_2O_4$ (Composé **15**)

Rendement : 90 %

Rf 0,50 (Cyclohexane/AcOEt; 4:6; v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -44,0 (*c* 0,01, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (se, 2H, H6', H2'), 7,52 (td, *J*= 8,2, 1,8, 1H, H4'), 7,22 (dd, *J*= 7,8-2,7, 1H, H5'), 5,03 (d, *J*=9, 1H, Hb), 4,15 (t, 2H, *J*= 6,4, H1), 2,99-2,88 (m, 2H, H3), 2,70 (t, 2H, *J*= 8,2, H2), 1,99 (m, 2H, Hh), 1,81 (se, 1H, Hc), 1,44 (s, 9H, Hf), 1,05 (t, *J*= 6,2, 3H, Hg), 0,98 (d, *J*= 7,8, 3H, Hi).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 172,4 (Ca), 150,0 (Cd), 147,8 (C2'), 147,8 (C6'), 136,4 (C3'), 135,9 (C4'), 123,5 (C5'), 79,9 (Ce), 64,1 (Cb), 58,1 (C1), 38,1 (C3), 30,1 (Cc), 29,5 (C2), 28,5 (Cf), 25,2 (Ch), 15,7 (Cg), 11,8 (Ci)

HRMS : $C_{19}H_{31}N_2O_4$ à 351,22783 (Δ= 0,99 ppm).

$C_{18}H_{28}N_2O_4S$ (composé **16**)

Rendement : 85 %

Rf 0,39 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -64,2 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (se, 2H, H6', H2'), 7,5 (td, *J* = 8-2,2, 1H, H4'), 7,22 (dd, *J* =7,8-5, 1H, H5'), 5,10 (de, *J* = 9,4, 1H, Hb), 4,18 (td, *J* = 6,4-1,4, 2H, H1), 2,71 (t, *J* = 7,4, 2H, H3), 2,55 (t, *J* = 7,4, 2H Hg), 2,10 (s, 3H, Hh), 1,97-2,06 (m, 2H, Hc), 1,83-1,97 (m, 2H, H2), 1,44 (s, 9H, Hf).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 172,5 (Ca), 162,6 (Cd), 149,9 (C2'), 147,8 (C6'), 136,3 (C3'), 135,8 (C4'), 123,5 (C5'), 80,2 (Ce), 64,5 (Cb), 52,9 (C1), 36,6 (C3), 32,2 (Cg), 31,5 (Cf, Cc), 28,4 (C2), 15,6 (Ch).

MS : $C_{18}H_{28}N_2OS$ à $[M+H]^+$ 369,2 $[M+Na]^+$ 391,2 $[2M+Na]^+$ 759,4

$C_{16}H_{24}N_2O_4$ (Composé **17**)

Rendement : 50 %

Rf 0,26 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (se, 2H, H6', H2'), 7,50 (td, *J* = 7,8-2 Hz, 1H, H4'), 7,22 (dd, *J* = 7,8-5, 1H, H5'), 5,01 (se, 1H, COOH), 4,12 (t, 2H, *J*= 6,4, Hc), 3,39 (dd, 2H, *J*= 6,2-6, H1), 2,70 (t, 2H, *J*= 8,2, H3), 2,52 (t, 2H, *J*= 6,2, Hb), 1,97 (m, 2H, H2), 1,43 (s, 9H, Hf).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 172,5 (Ca), 155,7 (Cd), 149,8 (C2'), 147,6 (C6'), 135,8 (C4', C3'), 123,5 (C5'), 79,4 (Ce), 63,6 (C1), 36,1 (Cc), 34,6 (C3), 29,8 (Cb), 29,4 (C2), 28,4 (Cf).

HRMS : $C_{16}H_{25}N_2O_4^+$ à 309,1808 (Δ= -0,12 ppm).

$C_{20}H_{32}N_2O_4$ (Composé **19**)

Rendement : 75%

Rf 0,74 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (se, 2H, H6', H2'), 7,49 (td, *J* = 7,8-2, 1H, H4'), 7,21 (dd, *J* = 5-7,8, 2H, H5'), 4,06 (t, *J* = 6,6, 2H, Hc), 3,38 (dd, *J* = 6, 2H, H1), 2,6 (t, *J* = 7,4, 2H, H7), 2,5 (t, *J* = 6,0, 2H, Hb), 1,74-1,54 (m, 2H, H6-H2), 1,42 (s, 9H, CH_3), 1,33 (se, 6H, H5-H3).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 172,7 (Ca), 155,8 (Cd), 150,0 (C2'), 147,2 (C6'), 137,8 (C3'), 135,9 (C4'), 123,3 (C5'), 64,8 (Ce), 53,5 (C1), 36,2 (Cc), 34,7 (C7), 33,0 (C6), 28 ,6-31,1 (C4-C5), 28,5 (Cf), 25,9 (C3).

HRMS : $C_{20}H_{33}O_4N_2$ à 365,2434 (Δ= 0,13 ppm).

$C_{17}H_{26}N_2O_4$ (composé **20**)

Rendement *: 50 %*

Rf : 0,54 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -28,0 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,48 – 8,45 (m, 2H, H6-H2), 7,50 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H, H4), 7,22 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H, H5), 5,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H10), 4,22 (m, 1H, H11), 4,16 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H9), 2,70 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H7), 1,98 (m, 2H, H8), 1,87 – 1,64 (m, 2H, H17), 1,44 (s, 9H, H16), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H18).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 173,0 (C12), 155,6 (C14), 150,0 (C2), 147,9 (C6), 136,4 (C4), 136,0 (C3), 123,6 (C5), 80,0 (C15), 64,3 (C9), 54,8 (C11), 30,0 (C8), 29,4 (C7), 28,5 (C16), 26,1 (C17), 9,8 (C18).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 323,1.

$C_{17}H_{26}N_2O_4$ (composé **21**)

Rendement : 81 %

Rf 0,55 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,45 – 8,43 (m, 2H, H6-H2), 7,50 (dt, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H ,H4), 7,19 (dd, *J* = 7,7, 4,9 Hz, 1H, H5), 5,08 (s, 1H, H10), 4,13 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H9), 2,68 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H7), 2,02 – 1,88 (m, 2H, H8), 1,47 (s, 6H, H17-18), 1,39 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 174,9 (C12), 154,7 (C14), 150,0 (C2), 147,7 (C6), 136,6 (C4), 136,0 (C3), 123,5 (C5), 79,8 (C15), 64,3 (C9), 56,2 (C11), 30,0 (C8), 29,4 (C7), 28,5 (C16), 25,6 (C17-C18).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 323,1.

$C_{16}H_{24}N_2O_4$ (composé **22**)

Rendement : 74 %

Rf = 0,51 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -11,0 (*c* 0,01, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,46 – 8,39 (m, 2H, H6-H2), 7,48 (dt, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H, H4), 7,19 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H, H5), 5,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, H10), 4,33 – 4,23 (m, 1H, H11), 4,13 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H9), 2,67 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H7), 2,05 – 1,88 (m, 2H), 1,41 (s, 9H, H16), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, H17).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 173,5 (C12), 155,3 (C14), 150,0 (C2), 147,8 (C6), 136,4 (C4), 136,0 (C3), 123,5 (C5), 80,0 (C15), 64,3 (C9), 49,4 (C11), 30,0 (C8), 29,3 (C7), 28,4 (C16), 18,7 (C17).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 309,1.

$C_{18}H_{28}N_2O_4$ (composé **23**)

Rendement : 81 %

Rf = 0,58 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -16,4 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.46 – 8.41 (m, 2H, H6-H2), 7.49 (dt, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H, H4), 7.20 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1H, H5), 5.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H10), 4.25 – 4.18 (m, 1H, H11), 4.14 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H7), 2,68 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H7), 2.24 – 2.05 (m, 1H, H17), 2.04 – 1.82 (m, 2H, H8), 1.42 (s, 9H, H16), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H19), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H18).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 172.6 (C12), 155.8 (C14), 150.1 (C2), 147.9 (C6), 136.4 (C4), 135.9 (C3), 123.5 (C5), 79.9 (C15), 64.1 (C9), 58.8 (C11), 31.4 (C17), 30.1 (C8), 29.4 (C7), 28.45 (C16), 19.2 (C19), 17.8 (C18).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 337,1.

$C_{19}H_{30}N_2O_4$ (composé **24**)

Rendement : 77 %

Rf = 0,55 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -24,0 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,45 – 8,40 (m, 2H, H6-H2), 7,48 (dt, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H, H4), 7,18 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H, H5), 4,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H10), 4,27 (dt, *J* = 8,7, 7,3 Hz, 1H, H11), 4,12 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H, H9), 2,67 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H7), 2,02 – 1,85 (m, 2H, H8), 1,76 – 1,58 (m, 1H, H18), 1,57 – 1,43 (m, 1H, H17), 1,40 (s, 9H, H16), 0,92 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H, H19).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 173,6 (C12), 155,6 (C14), 150,0 (C2), 147,8 (C6), 136,4 (C4), 135,9 (C3), 123,5 (C5), 79,9 (C15), 64,1 (C9), 52,3 (C11), 41,8 (C17), 30,0 (C8), 29,4 (C7), 28,4 (C16), 24,9 (C18), 22,9 (C19), 22,0 (C19).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 351,1.

$C_{21}H_{26}N_2O_4$ (Composé **25**)

Rendement : 55 %

Rf = 0,37 (Cyclohexane/AcOEt, 3:7, v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -11,0 (*c* 0,01, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,48 – 8,39 (m, 1H, H6), 8,27 (s, 1H, H2), 7,37 (s, 5H, H17-21), 7,30 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H, H4), 7,15 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H, H5), 5,62 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H, H10), 5,31 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H11), 4,12 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H9), 2,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H7), 1,97 – 1,79 (m, 2H, H8), 1,43 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171,3 (C12), 155,0 (C14), 150,0 (C2), 147,8 (C6), 137,2 (C22), 136,2 (C4), 136,0 (C3), 129,1 (C17-21), 128,7 (C19), 127,3 (C18-19), 123,5 (C5), 80,4 (C15), 64,5 (C9), 57,9 (C11), 29,9 (C8), 29,0 (C7), 28,5 (C16).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 371,1.

$C_{20}H_{26}N_2O_4S$ (composé **26**)

Rendement : 77 %

Rf = 0,4 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -6,6 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,46 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H6), 8,43 (s, *J* = 1,5 Hz, 1H, H2), 7,47 (dt, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H, H4), 7,23 (dd, *J* = 8,3, 3,5 Hz, 1H, H5), 7,15 (dd, *J* = 5,2, 1,1 Hz, 1H, H21), 6,92 (dd, *J* = 5,1, 3,4 Hz, 1H, H20), 6,80 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H, H19), 5,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H10), 4,66 – 4,49 (m, 1H, H11), 4,15 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H, H9), 3,33 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H, H17), 2,67 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H7), 2,03 – 1,86 (m, 1H, H8), 1,43 (s, 8H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171,5 (C12), 155,2 (C14), 150,0 (C2), 147,8 (C6), 137,6 (C18), 136,3 (C4), 135,9 (C3), 127,1 (C20), 126,8 (C21), 125,0 (C19), 123,5 (C5), 80,2 (C15), 64,6 (C9), 54,5 (C11), 32,6 (C17), 29,9 (C8), 29,4 (C7), 28,4 (C16).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 391,0.

$C_{29}H_{37}N_3O_6$ (composé **27**)

Rendement : 83 %

Rf = 0,37 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -11,0 (*c* 0,01, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,64 (s, 1H, H26), 8,45 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H, H6), 8,35 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, H2), 7,59 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H24), 7,43 – 7,36 (dt, 1H, H4), 7,33 (dd, *J* = 6,9, 1,2 Hz, 1H, H22), 7,24 – 7,06 (m, 3H,H23, H21, H5), 7,02 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, H19), 5,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H10), 4,71 – 4,61 (m, 1H, H11), 4,12 – 3,98 (m, 2H, H9), 3,29 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H, H17), 2,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H7), 1,90 – 1,72 (m, 2H, H8), 1,44 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 172,7 (C12), 155,4 (C14), 149,8 (C2), 147,5 (C6), 136,5 (C25), 136,3 (C4), 136,0 (C3), 127,7 (C18), 123,5 (C5), 123,0 (C20), 122,2 (C21), 119,6 (C23), 118,8 (C22), 111,4 – 110,1 (C24-19), 80,0 (C15), 64,3 (C9), 54,5 (C11), 53,6 (C17), 29,7 (C8), 29,1 (C7), 28,4 (C16).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 424,1.

$C_{29}H_{37}N_3O_6$ (composé **28**)

Rendement : 22 %

Rf = 0,67 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

$[\alpha]^{25}_{D}$ -11,0 (*c* 0,01, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,45 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H, H6), 8,39 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H2), 8,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H24), 7,56 – 7,48 (m, 1H, H4), 7,45 – 7,23 (m, 5H, H21-23, H19), 7,19 (dd, 1H, H5), 5,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H10), 4,70 – 4,59 (m, 1H, H11), 4,16 – 4,02 (m, 2H, H9), 3,21 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, H17), 2,56 – 2,47 (m, 2H, H7), 1,92 – 1,80 (m, 2H, H8), 1,63 (s, 9H, H28), 1,43 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 172,2 (C12), 155,3 (C14), 150,0 (C2), 149,7 (C26), 147,8 (C6), 136,3 (C4), 136,0 (C3), 135,5 (C25), 130,6 (C18), 124,8 (C20), 124,2 (C21), 123,5 (C5), 122,7(C23), 119,1 (C22), 115,5 - 115,3 (C24-19), 83,9 (C27), 80,4 (C15), 64,6 (C9), 53,9 (C11), 53,6 (C17), 29,8 (C8), 29,3 (C7), 28,5 (C28), 28,3 (C16).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 524,2.

$C_{19}H_{26}N_4O_4$ (composé **29**)

Rendement : 22 %

Rf = 0,30 (Cyclohexane/AcOEt 3:7; v/v)

$[\alpha]^{25}_{D}$ -11,0 (*c* 0,01, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,46 – 8,34 (m, 2H, H2-H6), 7,52 (s, 1H, H21), 7,51 – 7,44 (m, 1H, H4), 7,20 (dd, *J* = 7,3, 4,8 Hz, 1H,H5), 6,79 (s, 1H,H19), 5,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H,H10), 4,60 – 4,44 (m, 1H,H11), 4,09 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H,H9), 3,07 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H, H17), 2,68 – 2,54 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H7), 1,98 – 1,80 (m, 2H, H8), 1,40 (s, 9H).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 172,4 (C12), 155,8 (C14), 149,8 (C2), 147,5 (C6), 136,7 (C3), 136,3 (C4), 135,4 (C18), 134,5 (C21), 123,7 (C5), 116,0 (C19), 80,0 (C15), 64,2 (C9), 53,8 (C11), 29,9 (C8), 29,8 (C17), 29,3 (C7), 28,5 (C16).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 375,1.

$C_{24}H_{34}N_4O_6$ (composé **30**)

Rendement : 36 %

Rf = 0,39 (Cyclohexane/AcOEt 3:7; v/v)

$[\alpha]^{25}_{D}$ -11,0 (*c* 0,01, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,76 (s, 2H, H2-6), 7,97 (s, 1H, H21), 7,46 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H4), 7,32 – 7,22 (m, 1H, H5), 7,15 (s, 1H, H19), 5,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H10), 4,56 – 4,41 (m, 1H,H11), 4,08 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H9), 2,97 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H,H17), 2,68 – 2,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H, H7), 1,99 – 1,81 (m, 2H, H8), 1,52 (s, 9H, H25), 1,37 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 172,0 (C12), 155,6 (C14), 150,1 (C23), 147,8 (C2), 147,0 (C6), 138,9 (C18), 137,1 (C21), 136,8 (C3), 136,0 (C4), 123,8 (C5), 114,9 (C19), 85,8 (C24), 79,9 (C15), 64,3 (C11), 53,4 (C9), 30,4 (C8), 30,0 (C17), 29,4 (C7), 28,47 (C25), 28,01 (C16).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 475,1.

$C_{23}H_{27}N_3O_4S$ (composé **59**)

Rendement : 67 %

Rf 0,33 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -10,7 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,42 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H, H6), 8,34 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H2), 7,96 – 7,78 (m, 2H, H20, H23), 7,48 – 7,29 (m, 3H, H4, H22, H21), 7,13 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H, H5), 5,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H10), 4,90 – 4,72 (m, 1H, H11), 4,29 – 4,03 (m, 2H, H9), 3,64 (qd, *J* = 15,7, 5,0 Hz, 2H, H17), 2,55 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H7), 1,97 – 1,80 (m, 2H, H8), 1,44 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171,1 (C12), 166,3 (C18), 155,5 (C14), 153,1 (19), 150,0 (C2), 147,7 (C6), 136,3 (C4), 135,9 (C3), 135,3 (C24), 126,2 (C21), 125,3 (C22), 123,4 (C5), 123,0 (23), 121,6 (C20), 80,3 (C15), 64,7 (C9), 52,8 (C11), 36,2 (C17), 29,9 (C8), 29,3 (C7), 28,5 (C16).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 442,1.

$C_{25}H_{29}N_3O_4$ (Composé **63**)

Rendement : 79 %

Rf 0,38 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -51,7 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,62 (d, *J* = 80,5 Hz, 1H, ??), 8,38 (dd, *J* = 4,5, 1,9 Hz, 1H, H6), 8,09 (d, *J* = 26,8 Hz, 1H, H2), 7,50 (dd, *J* = 6,4, 2,4 Hz, 1H, H15), 7,34 – 7,26 (m, 1H, H18), 7,21 – 7,00 (m, 2H, H16-17,H4-5), 5,34 (ddd, *J* = 40,3, 6,0, 1,4 Hz, 1H, H21), 4,88 (t, *J* = 16,2 Hz, 1H, H19'), 4,56 (dd, *J* = 16,3, 6,5 Hz, 1H, H22'), 4,19 – 3,81 (m, 2H, H9), 3,47 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H19), 3,22 – 2,99 (m, 1H, H22), 2,60 (s, 1H, H10), 2,41 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, H7), 1,89 – 1,69 (m, 2H, H8), 1,53 (s, 9H, H27).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171,7 (C23), 155,9 (d,C25), 149,7 (C2), 147,5 (d,C6), 136,7 (d,C3), 136,4 (d, C4), 136,0 (C14), 130,1 (d, C11), 126,8 (d, C13), 123,5 (C5), 121,9 (d, C16), 119,6 (d, C17), 118,0 (d, C18), 111,1 (d,C15), 105,9 (d, C12), 81,2 (d, C26), 64,1 (d, C9), 53,6 (d, C21), 40,8 (d, C19), 30,0 (d, C8), 29,01 (C7), 28,6 (C27), 23,7 (d, C22).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 436,1

$C_{15}H_{22}N_2O_4$ (Composé **64**)

Rendement : 59 %

Rf 0,57 (Cyclohexane/AcOEt; 3:7; v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,46 – 8,40 (m, 2H, H6-H2), 7,47 (dt, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H, H4), 7,19 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H, H5), 5,16 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, H10), 4,14 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H9), 3,87 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, H11), 2,67 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H7), 2,04 – 1,86 (m, 2H, H8), 1,42 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170,5 (C12), 155,9 (C14), 150,0 (C2), 147,8 (C6), 136,4 (C4), 136,0 (C3), 123,5 (C5), 80,2 (C15), 64,4 (C9), 42,5 (C11), 29,9 (C8), 29,4 (C7), 28,4 (C16).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 295,1.

$C_{18}H_{28}N_2O_5S$ (Composé **65**)

Rendement : 59 %

Rf 0,35 (AcOEt/MeOH; 8:2; v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -8,2 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,46 – 8,40 (m, 2H,H6-H2), 7,48 (dt, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H, H4), 7,20 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H, H5), 5,47 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, H10), 4,45 – 4,29 (m, 1H, H11), 4,25 – 4,05 (m, 2H, H9), 2,77 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, H18), 2,67 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H7), 2,56 (s, 3H, H19), 2,42 – 2,06 (m, 2H, H17), 2,05 – 1,88 (m, 2H, H8), 1,40 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171,8 (C12), 155,6 (C14), 149,9 (C2), 147,8 (C6), 136,2 (C4), 136,0 (C3), 123,6 (C5), 80,4 (C15), 64,9 (C9), 50,4 (C11), 38,8 (C18), 38,7 (C19), 29,8 (C8), 29,2 (C7), 28,3 (C16), 25,9 (17).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 385,1.

$C_{22}H_{28}N_2O_4$ (Composé **66**)

Rendement : 80 %

Rf 0,56 (Cyclohexane/AcOEt; 4:6; v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ +6,4 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,45 – 8,39 (m, 2H, H2-H6), 7,44 (dt, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H, H4), 7,33 – 6,98 (m, 6H, Har, H5), 5,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H10), 4,56 (q, *J* = 14,3, 6,4 Hz, 1H, H11), 4,08 (td, *J* = 6,4, 2,7 Hz, 2H, H9), 3,05 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, H17), 2,56 (t, J= 7,1 Hz, 2H, H7), 1,95 – 1,78 (m, 2H, H8), 1,40 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 172,1 (C12), 155,2 (C14), 150,0 (C2), 147,8 (C6), 136,3 (C4), 136,2 (C3), 135,9 (C18), 129,4 (C21), 128,7 (C19-23), 127,2 (C21), 123,5 (C5), 80,1 (C15), 64,3 (C9), 54,7 (C11), 38,6 (C17), 29,8 (C7), 29,3 (C8), 28,4 (C16).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 385,1.

$C_{16}H_{24}N_2O_4$ (Composé **68**)

Rendement : 64 %

Rf 0,37 (Cyclohexane/AcOEt, 3:7, v/v)

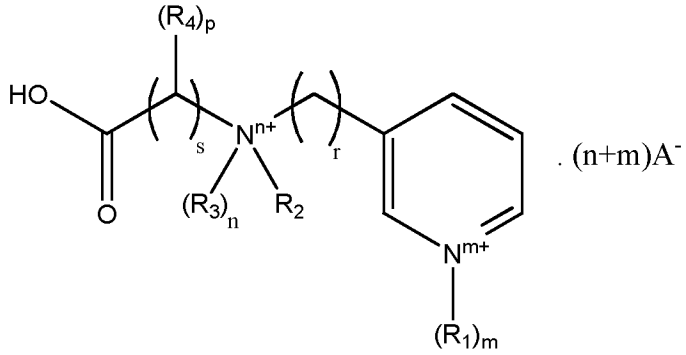
^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,47 – 8,41 (m, 2H, H2-6), 7,51 (dt, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H, H4), 7,22 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H, H5), 5,04 (s, 1H, H10), 4,10 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H9), 3,54 – 3,19 (m, 2H, H11), 2,68 (t, J = 7,4 Hz, 2H, H7), 2,51 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, H12), 2,05 – 1,86 (m, 2H, H8), 1,41 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 172,5 (C12), 155,9 (C14), 149,8 (C2), 147,6 (C6), 136,6

(C3), 136,1 (C4), 123,6 (C5), 79,5 (C15), 63,7 (C9), 36,3 (C11), 34,7 (C12), 30,0 (C8), 29,5 (C7), 28,5 (C16).

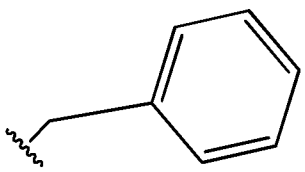
MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 309,1.

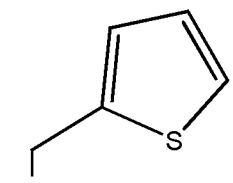
Exemple 1c : Synthèse du composé de Formule B2 :



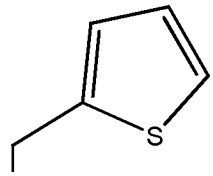
. (n+m)A-

Dans le cas ou R_1 est un oxygène, alors dans 10 mL de dichlorométhane est introduit 1 éq. 3-(3-((*tert*-butoxycarbonyl) (carboxyalkyl)amino)propyl) pyridine (composé 14, 19, 25,26, 60, 48 ou 49). Après 5 min d'agitation, le milieu est refroidit à 0°C puis on ajoute 1,1 éq. de *m*CPBA à 77% actif. Après 2h min d'agitation, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite jusqu'à 10% de son volume. Finalement, le résidu obtenu est purifié par chromatographie liquide sur gel de silice (Acetate d'éthyle-méthanol : 9:1) pour conduire à la *N*-oxydation du 3-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)(carboxyal-kyl)amino)propyl) pyridine sous forme d'huile incolore (composés **31** à **34** de Formule B2).

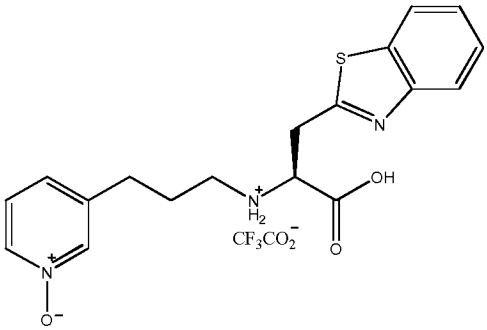
Composé **31** (obtenu à partir du Composé **14**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 0, p = 1, r = 3, s = 1, R_1 = O, R_2 = *tert*-butoxycarbonyle et R_4 =  ;

Composé **32** (obtenu à partir du Composé **19**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 0, p = 1, r = 3, s = 1, R_1 = O, R_2 = *tert*-butoxycarbonyle et R_4 =  ;

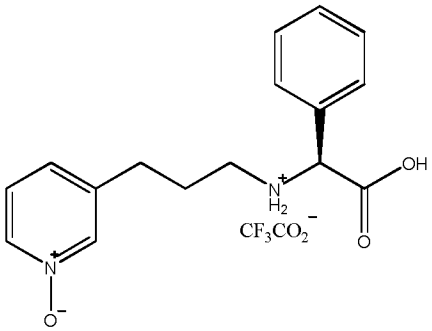
Composé **33** (obtenu à partir du Composé **25**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 0, p = 1, r = 3, s = 1, R_1 = O, R_2 = *tert*-butoxycarbonyle et R_4 = phényle;

Composé **34** (obtenu à partir du Composé **26**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 0, p = 1, r = 3, s = 1, R_1 = O, R_2 = Boc, R_4 =  ;

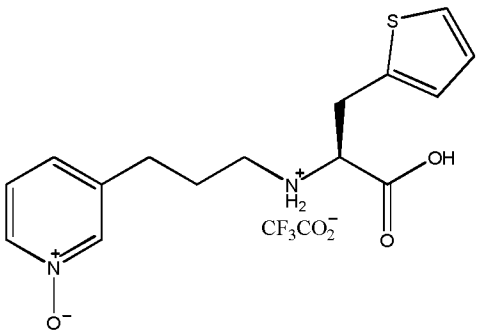
Composé **62** (obtenu à partir du Composé **60**) répondant à la formule :

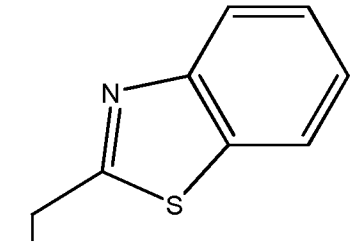


Composé **61** (obtenu à partir du Composé **48**), répondant à la formule :

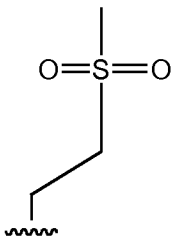


Composé **67** (obtenu à partir du Composé **49**), répondant à la formule :



Le composé de Formule **35** : Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 0, p = 1, r = 3, s = 1, R_1 = O, R_2 = *tert*-butoxycarbonyle et R_4 =  est obtenu selon le protocole suivant :

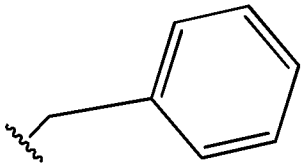
dans 15 mL de diméthylformamide, sont introduits, 1,1 éq. d'iodure de sodium et 1 éq. de 3-chloroalkylpyridine **(**Composé **9)**. En parallèle, 1,1 éq. de carbonate de potassium et 1 éq. d'acide aminé protégé par *N*-Boc (Ala(Bth)) sont solubilisés dans du diméthylformamide. Après 5 min d'agitation, les deux solutions sont mélangées et portées à reflux pendant 18 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Finalement, le résidu obtenu est purifié par chromatographie liquide sur gel de silice (Cyclohexane-AcOEt : 3:7) pour conduire à un composé 3-(3-((*tert*-butoxycarbonyle) (carboxyalkyl)amino)alkyl) pyridine sous forme d'huile jaune. 1 éq. de ce composé est introduit dans 10 mL de dichlorométhane. Après 5 min d'agitation, le milieu est refroidit à 0°C puis on ajoute 1,1 éq. de *m*CPBA à 77% actif. Après 2h min d'agitation, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite jusqu'à 10% de son volume. Finalement, le résidu obtenu est purifié par chromatographie liquide sur gel de silice (Acetate d'éthyle-méthanol : 9:1) pour conduire à la *N*-oxydation du 3-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)(carboxyalkyl)amino)propyl) pyridine sous forme d'huile incolore (composé **35** de Formule B2).

Le composé de Formule **36** : Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 0, p = 1, r = 3, s = 1, R_1 = O, R_2 = *tert*-butoxycarbonyle et R_4 =  est obtenu selon le protocole suivant:

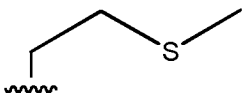
dans 15 mL de diméthylformamide, sont introduits, 1,1 éq. d'iodure de sodium et 1 éq. de 3-chloroalkylpyridine **(**Composé **9)**. En parallèle, 1,1 éq. de carbonate de potassium et 1 éq. d'acide aminé protégé par *N*-Boc (Ala(Bth)) sont solubilisés dans du diméthylformamide. Après 5 min d'agitation, les deux solutions sont mélangées et portées à reflux pendant 18 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Finalement, le résidu obtenu est purifié par chromatographie liquide sur gel de silice (Cyclohexane-AcOEt : 3:7) pour conduire à un

composé 3-(3-((*tert*-butoxycarbonyle) (carboxyalkyl)amino)alkyl) pyridine sous forme d'huile jaune. 1 éq. de ce composé est introduit dans 10 mL de dichlorométhane. Après 5 min d'agitation, le milieu est refroidit à 0°C puis on ajoute 1,1 éq. de *m*CPBA à 77% actif. Après 2h min d'agitation, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite jusqu'à 10% de son volume. Finalement, le résidu obtenu est purifié par chromatographie liquide sur gel de silice (Acetate d'éthyle-méthanol : 9:1) pour conduire à la *N*-oxydation du 3-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)(carboxyalkyl)amino)propyl) pyridine sous forme d'huile incolore (composés **36** de Formule B2).

Dans le cas ou R_1 n'est pas un oxygène, alors dans 4 mL d'acide trifluoroacétique est introduit 1 éq. de 3-(3-((*tert*-butoxycarbonyle)(carboxyalkyl)amino)alkyl) pyridine **(**Composés **14-26)**. Le mélange est agité pendant 18 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est à plusieurs reprises repris dans de l'eau et lyophilisé pour conduire à la 3-(3-((carboxyalkyl)amino)alkyl)pyridine **(**Composés **37-49** de Formule B2**)**.

Composé **37** (obtenu à partir du Composé **14**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 1, r = 3, s = 1, A^- = CF_3COO^-, R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H, R_4 =  ;

Composé **38** (obtenu à partir du Composé **15**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 1, r = 3, s = 1, A^- = CF_3COO^-, R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = *sec*-butyle;

Composé **39** (obtenu à partir du Composé **16**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 1, r = 3, s = 1, A^- = CF_3COO^-, R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = 

;

Composé**40** (obtenu à partir du Composé **17**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 0, r = 3, s = 1, A^- = CF_3COO^-, R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H;

Composé **41** (obtenu à partir du Composé **18**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 0, r = 3, s = 5, A^- = CF_3COO^-, R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H;

Composé **42** (obtenu à partir du Composé **19**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 0, r = 7, s = 1, A^- = CF_3COO^-, R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H;

Composé **43** (obtenu à partir du Composé **20**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 1, r = 3, s = 1, A^- = CF_3COO^-, R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H et R4 = éthyle;

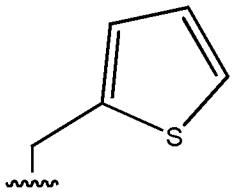
Composé **44** (obtenu à partir du Composé **21**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 2, r = 3, s = 1, A^- = CF_3COO^-, R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H et R4 = méthyle;

Composé **45** (obtenu à partir du Composé **22**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 1, r = 3, s = 1, A^- = CF_3COO^-, R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H et R4 = méthyle;

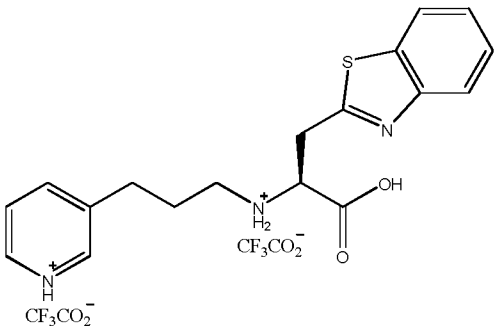
Composé **46** (obtenu à partir du Composé **23**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 1, r = 3, s = 1, A^- = CF_3COO^-, R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H et R4 = *iso*-propyle;

Composé **47** (obtenu à partir du Composé **24**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 1, r = 3, s = 1, A^- = CF_3COO^-, R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H et R4 = *iso*-butyle;

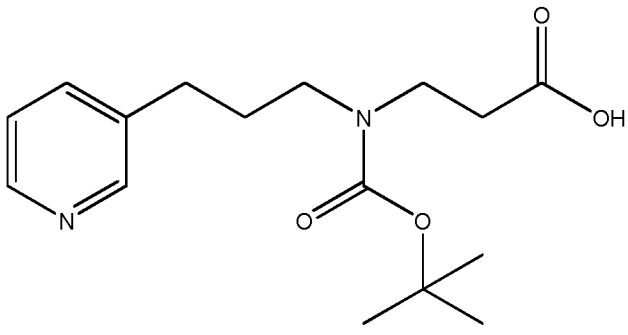
Composé **48** (obtenu à partir du Composé **25**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 1, r = 3, s = 1, A^- = CF_3COO^-, R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H et R4 = phényle;

Composé **49** (obtenu à partir du Composé **26**): Formule B2 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 1, r = 3, s = 1, A^- = CF_3COO^-, R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H et R4 = .

Composé **60** (obtenu à partir du Composé **59**) répondant à la formule :



Composé **69** (obtenu à partir du Composé **68**), répondant à la formule :



$C_{22}H_{28}N_2O_5$ (Composé **31**)

Rendement : 99 %

Rf = 0,21 (AcOEt/MeOH, 9:1, v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -3,8 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,11 – 8,02 (m, 2H, H2-H6), 7,31 – 7,03 (m, 7H, H19-23,

H4, H5), 5,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H10), 4,58 – 4,43 (m, 1H, H11), 4,15 – 3,96 (m, 2H, H9), 3,03 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H, H17), 2,54 – 2,43 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H7), 1,93 – 1,74 (m, 2H, H8), 1,37 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 172,2 (C12), 155,3 (C14), 140,4 (C3), 139,1 (C2), 137,2 (C6), 136,1 (C18), 129,3 (C20-22), 128,7 (C19-23), 127,2 (C5), 127,0 (C21), 125,8 (C4), 80,1 (C15), 63,8 (C9), 54,7 (C11), 38,5 (C17), 29,1 (C8), 29,0 (C7), 28,4 (C16).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 401,1.

$C_{15}H_{22}N_2O_5$ (composé **32**)

Rendement : 95 %

Rf = 0,20 (AcOEt/MeOH, 9:1, v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,11 – 8,02 (m, 2H, H2-6), 7,24 – 7,05 (m, 2H, H4-5), 5,40 – 5,28 (m, 1H, H10), 4,13 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H9), 3,85 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H, H11), 2,78 – 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H7), 2,01 – 1,84 (m, 2H, H8), 1,39 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170,4 (C12), 156,0 (C14), 140,2 (C3), 139,0 (C2), 137,2 (C6), 126,7 (C5), 125,7 (C4), 79,8 (C15), 63,6 (C9), 42,4 (C11), 29,1 (C8), 29,0 (C7), 28,3 (C16).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 311,1.

$C_{21}H_{26}N_2O_5$ (composé **33**)

Rendement : 98 %

$[\alpha]^{25}_D$ -51,7 (*c* 0,02, MeOH)

Rf = 0,22 (AcOEt/MeOH, 9:1, v/v)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,05 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H, H6), 7,94 (s, 1H, H2), 7,36 (s, 5H, H17-21), 7,23 – 7,04 (t, 1H, H5), 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H4), 5,61 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H, H10), 5,29 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, H11), 4,12 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, H9), 2,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H7), 1,94 – 1,77 (m, 2H, H8), 1,42 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171,3 (C12), 155,0 (C14), 140,1 (C3), 139,1 (C2), 137,3 (C6), 137,0 (C22), 129,2 (C18-20), 128,8 (C19), 127,30 (C17-21), 126,6 (C5), 125,7 (C4), 80,4 (C15), 63,9 (C9), 57,9 (C11), 29,2 (C8), 28,8 (C7), 28,4 (C16).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 387,1.

$C_{20}H_{26}N_2O_5S$ (composé **34**)

Rendement : 88 %

Rf = 0,2 (AcOEt/MeOH, 9:1, v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -5,0 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,11 – 8,05 (m, 2H, H2-6), 7,24 – 7,04 (m, 3H, H5-4, H21), 6,97 – 6,88 (m, 1H, H20), 6,80 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H, H19), 5,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H10), 4,54 (m, 1H, H11), 4,13 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H9), 3,32 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H, H17), 2,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H7), 2,00 – 1,83 (m, 2H, H8), 1,41 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171,5 (C12), 155,2 (C14), 140,2 (C3), 139,1 (C2), 137,6 (C18), 137,3 (C6), 127,13 (C19), 126,8 (C5), 126,58 (C20), 125,8 (C4), 125,0 (C21), 80,2 (C15), 64,1 (C9), 54,6 (C11), 32,5 (C17), 29,2 (C8), 29,1 (C7), 28,4 (C16).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 407,1.

$C_{23}H_{27}N_3O_5S$ (composé **35**)

Rendement : 75 %

Rf = 0,22 (AcOEt/MeOH, 9:1, v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -5,0 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, H6), 7,96 (s, 1H, H2), 7,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H23), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H20), 7,43 – 7,25 (m, 2H, H21-H22), 7,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, H5), 6,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H4), 5,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H10), 4,84 – 4,71 (m, 1H, H11), 4,23 – 3,99 (m, 2H, H9), 3,61 (qd, *J* = 15,8, 5,2 Hz, 2H, H17), 2,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H7), 1,92 – 1,70 (m, 2H, H8), 1,39 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171,0 (C12), 166,3 (C18), 155,5 (C14), 153,0 (C19), 140,2 (C3), 139,0 (C2), 137,1 (C6), 135,2 (C24), 126,5 (C5), 126,19 (C21), 125,6 (C22), 125,3 (C4), 122,9 (C23), 121,6 (C20), 80,2 (C15), 64,1 (C9), 52,7 (C11), 36,0 (C17), 29,1 (C8), 28,9 (C7), 28,4 (C16).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 458,1.

$C_{18}H_{28}N_2O_6S$ (composé **36**)

Rendement : 28 %

Rf = 0,08 (AcOEt/MeOH, 9:1, v/v)

$[\alpha]^{25}_D$ -12,4 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,15 – 8,06 (m, 2H, H2-6), 7,23 – 7,09 (m, 2H, H4-5), 5,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H10), 4,42 – 4,29 (m, 1H, H11), 4,22 – 4,09 (m, 2H, H9), 3,20 – 3,03 (m, 2H, H18), 2,94 (s, 3H, H20), 2,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H7), 2,50 – 2,09 (m, 2H, H17), 2,05 – 1,89 (m, 2H, H8), 1,41 (s, 9H, H16).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171,4 (C12), 155,6 (C14), 140,2 (C3), 139,2 (C2), 137,4 (C6), 127,0 (C5), 125,9 (C4), 80,7 (C15), 64,5 (C9), 52,3 (C19), 51,2 (C11), 41,0 (C18), 29,1 (C7-C8), 28,4 (C16), 25,4 (C17).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 417,1.

$C_{17}H_{20}N_2O_2$ (Composé **37**)

$[\alpha]^{25}_D$ +11.6 (*c* 0,01, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (se, 2H, H6', H2'), 8,11 (de, *J* = 8,2, 1h, H4'), 7,73 (m, 1H, Hi), 7,41-7,24 (m, 5H, H5', Hj, Hk, Hl, Hh), 4,35 (t, 1H, *J* = 7,0, Hb), 4,22 (t, *J* = 5,8, 2H, H1), 3,22 (d, 2H, *J* = 6,8, Hc), 2,80 (t, 2H, *J* = 8,0, 2H, H3), 1,99 (m, 2H, H2).

^{13}C NMR (50 MHz, CD_3OD) δ 170,2 (Ca), 145,9 (C2'), 145,2 (C6'), 144,1 (C3'), 143,4 (C4'), 142,5 (Cg), 135,5-128,9 (C5', Ci, Cj, Ck, Cl, Ch), 66,2 (Cb), 55,0 (C1), 37,6 (Cc), 30,3 (C3), 29,8 (C2).

HRMS : $C_{17}H_{21}O_2N_2^+$ à 285,1603 (Δ=-0,62ppm).

$C_{14}H_{22}N_2O_2$ (Composé **38**)

$[\alpha]^{25}_D$ +6.0 (*c* 0,01, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (se, 2H, H6', H2'), 8,45 (d, *J* = 7,8, 1H, H4'), 7,97 (se, 1H, H5'), 4,35 (td, *J* = 6,2-2,4, 2H, H1), 4,06 (d, 1H, *J* = 3,8, Hb), 3,00-2,93 (m, 2H, H3), 2,86-2,69 (m, 2H, H2), 2,18-2,08 (m, 2H, Hh), 2,48-1,99 (m, 2H, Hc), 1,04 (m, 6H, Ci, Cg).

^{13}C NMR (50 MHz, CD_3OD) δ 169,9 (Ca), 146,5 (C2'), 146,3 (C6'), 143,7 (C3'), 142,1 (C4'), 125,7 (C5'), 66,2 (Cb), 58,3 (C1), 37,8 (Cc), 30,3 (C3), 29,9 (C2), 26,9 (Ch), 14,9 (Cg), 11,8 (Ci).

HRMS : $C_{14}H_{23}N_2O_2^+$ à 251,1754 (Δ= -1,68 ppm).

$C_{13}H_{20}N_2O_2S$ (Composé **39**)

$[\alpha]^{25}_D$ +7,0 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (se, 2H, H6', H2'), 8,53 (d, *J* = 7,4, 1H, H4'), 8,00 (se, 1H, H5'), 4,33 (td, *J* = 6,0-2,0, 2H, H1), 4,25 (t, *J* = 6,2, 1H, Hb), 3,00 (t, *J* = 8,2, 2H, H3), 2,72 (t, *J* = 7,2, 2H, Hg), 2,28-2,14 (m, 4H, H2, Hc), 2,11 (s, 3H, Hh).

^{13}C NMR (50 MHz, CD_3OD) δ 170,4 (Ca), 147,2 (C2'), 147,2 (C6'), 143,1 (C3'), 141,4 (C4'), 128,2 (C5'), 66,4 (Cb), 52,7 (C1), 36,9 (C3), 30,7 (Cc), 30,1 (Cg), 29,8 (C2), 14,9 (Ch).

HRMS : $C_{13}H_{21}N_2O_2S^+$ à 269.1318 (Δ= 1,96 ppm)

$C_{11}H_{16}N_2O_2$ (Composé **40**)

^{1}H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (se, 2H, H6', H2'), 8,16 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H4'), 7,97 (se, 1H, H5'), 4,02 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, Hc), 3,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H1), 2,75 (t, 2H, *J* = 8,2 Hz, H3), 2,57 (t, 2H, *J* = 8,6 Hz, Hb), 1,96-1,82 (m, 2H, H2).

^{13}C NMR (50 MHz, CD_3OD) δ 172,2 (Ca), 147,3 (C2'), 147,2 (C6'), 145,1 (C3'), 141,9 (C4'), 141,9 (C5 '), 65,3 (Cc), 36,3 (H1), 32,1 (Cb), 30,6 (C3), 30,1 (C2).

HRMS : $C_{11}H_{17}N_2O_2$ à 209,1287

$C_{14}H_{22}N_2O_2$ (Composé **41**)

^{1}H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (se, 2H, H6', H2'), 8,11 (d, J = 8,0, 1H, H4'), 7,70 (se, 1H, H5'), 4,12 (t, J = 6,2, 2H, H1), 2,96-2,82 (m, 4H, H3, Hi), 2,36 (t, J = 7,2, 2H, Hb), 2,09-1,95 (m, 2H, H2), 1,71-1,62 (m, 4H, Hc, Hh), 1,49-1,36 (m, 2H, Hg).

^{13}C NMR (50 MHz, CD_3OD) δ 25,4 (Cc), 26,8 (Cg), 28,3 (C2), 30,6 (Ch), 34,5 (C3), 40,5 (Cb), 61,7 (C1), 64,5 (Ci), 126,7 (C5'), 142,7 (C4'), 144,5 (C3'), 146,6 (C6'), 146,7 (C2'), 175,2 (Ca).

HRMS : $C_{14}H_{23}N_2O_2^+$ à 251,1759 (Δ= 0,11 ppm).

$C_{15}H_{24}N_2O_2$ (Composé **42**)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (se, 2H, H6', H2'), 7,49 (td, J= 7,8-2, 1H, H4'), 7,21 (dd, J = 5-7,8, 2H, H5'), 4,06 (t, J= 6,6, 2H, Hc), 3,38 (dd, J= 6, 2H, H1), 2,6 (t, J= 7,4, 2H, H7), 2,5 (t, J= 6,0, 2H, Hb), 1,74-1,54 (m, 2H, H6-H2), 1,33 (se, 6H, H5-H3).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 172,7 (Ca), 155,9 (Cd), 150,0 (C2'), 147,2 (C6'), 137,9 (C3'), 135,9 (C4'), 123,4 (C5'), 53,5 (C1), 36,2 (Cc), 34,7 (C7), 33,1 (C6), 28,6-31,1 (C4-C5), 25,9 (C3).

HRMS : $C_{15}H_{25}O_2N_2^+$ à 265,1909 (Δ= - 0,28 ppm).

$C_{12}H_{18}N_2O_2$ (Composé **43**)

Rendement : 91 %

$[\alpha]^{25}_D$ +2,2 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, MeOD) δ (ppm) 8,83 – 8,64 (m, 2H, H2-6), 8,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H4), 7,97 (dd, J = 7,9, 5,7 Hz, 1H, H5), 4,32 (t, J = 6,2 Hz, 2H, H9), 4,04 (t, J = 6,2 Hz, 1H, H11), 2,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H7), 2,20 – 2,03 (m, 2H, H7), 2,02 – 1,88 (m, 2H, H17), 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H18).

^{13}C NMR (50 MHz, MeOD) δ (ppm) 170,6 (C12), 145,4 (C2), 144,3 (C6), 143,5 (C4), 141,7 (C3), 127,2 (C5), 66,3 (C9), 55,1 (C11), 30,4 (C8), 29,9 (C7), 24,8 (C17), 9,6 (C18).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 223,2.

$C_{12}H_{18}N_2O_2$ (Composé **44**)

Rendement : 92 %

^{1}H NMR (200 MHz, MeOD) δ (ppm) 8,81 (s, 1H, H2), 8,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H6), 8,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H4), 8,01 (dd, J = 8,0, 5,8 Hz, 1H, H5), 4,32 (t, J = 6,3 Hz, 2H, H9), 2,99 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H7), 2,22 – 2,04 (m, 2H, H8), 1,60 (s, 6H, H17-18),

^{13}C NMR (50 MHz, MeOD) δ (ppm) 172,8 (C12), 145,0 (C2), 144,8 (C6), 143,2 (C4), 141,9 (C3), 127,4 (C5), 66,6 (C9), 57,8 (C11), 30,3 (C8), 29,9 (C7), 24,0 (C17-18).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 223,2.

$C_{11}H_{16}N_2O_2$ (Composé **45**)

Rendement : 94 %

$[\alpha]^{25}_{D}$ +3,3 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, MeOD) δ (ppm) 8,79 (s, 1H, H2), 8,72 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H6), 8,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H4), 7,98 (dd, *J* = 7,9, 5,7 Hz, 1H, H5), 4,32 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H9), 4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H, H11), 2,98 (m, 2H, H7), 2,23 – 2,00 (m, 1H, H8), 1,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, H17).

^{13}C NMR (50 MHz, MeOD) δ (ppm) 171,1 (C12), 145,7 (C2), 143,9 (C6), 143,8 (C4), 141,5 (C3), 127,1 (C5), 66,3 (C9), 49,8 (C11), 30,4 (C8), 29,9 (C7), 16,2 (C17).

MS-ESI (pos) $[M+H]^{+}$ *m/z* 209,2.

$C_{13}H_{20}N_2O_2$ (Composé **46**)

Rendement : 91 %

$[\alpha]^{25}_{D}$ +5,0 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, MeOD) δ (ppm) 8,80 – 8,70 (m, 2H, H2-6), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H4), 8,04 – 7,91 (m, 1H, H5), 4,41 – 4,25 (m, 2H, H9), 3,97 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H, H11), 2,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H7), 2,42 – 2,22 (m, 1H, H17), 2,22 – 2,02 (m, 2H, H8), 1,08 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H, H18).

^{13}C NMR (50 MHz, MeOD) δ (ppm) 170,1 (C12), 146,2 (C2), 143,9 (C6), 142,5 (C4), 142,1 (C3), 127,8 (C5), 66,2 (C9), 59,4 (C11), 31,0 (C17), 30,3 (C8), 29,9 (C7), 18,3 (C18).

MS-ESI (pos) $[M+H]^{+}$ *m/z* 236,2.

$C_{14}H_{22}N_2O_2$ (Composé **47**)

Rendement : 93 %

$[\alpha]^{25}_{D}$ +3,3 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, MeOD) δ (ppm) 8,85 – 8,63 (m, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 7,8, 5,8 Hz, 1H), 4,43 – 4,21 (m, 2H, H9), 4,06 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, H11), 3,04 – 2,89 (m, 2H, H7), 2,20 – 2,02 (m, 2H, H8), 1,85 – 1,66 (m, 3H, H17-18), 1,06 – 0,91 (m, 6H, H19).

^{13}C NMR (50 MHz, MeOD) δ (ppm) 171,0 (C12), 145,0 (C2), 144,8 (C6), 143,0 (C4), 142,0 (C3), 127,5 (C5), 66,3 (C9), 52,5 (C11), 40,7 (C17), 30,3 (C8), 29,9 (C7), 25,6 (C18), 22,6 (C19), 22,3 (C19).

MS-ESI (pos) $[M+H]^{+}$ *m/z* 251,2.

$C_{16}H_{18}N_2O_2$ (Composé **48**)

Rendement : 95 %

$[\alpha]^{25}_{D}$ +3,3 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, MeOD) δ (ppm) 8,68 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H, H6), 8,59 (s, 1H, H2), 8,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H4), 7,91 (dd, *J* = 8,0, 5,7 Hz, 1H, H5), 7,52 (s, 5H, H17-21), 5,24 (s, 1H, H11), 4,29 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, H9), 2,81 – 2,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H, H7), 2,09 – 1,93 (m, 2H, H8).

^{13}C NMR (50 MHz, MeOD) δ (ppm) 169,7 (C12), 145,1 (C2), 144,3 (C6), 143,3 (C4), 141,5 (C3), 133,5 (C22), 131,3 (C19), 130,7 (C18-20), 129,2 (C17-21), 127,2 (C5), 66,4 (C9), 57,6

(C11), 30,2 (C8), 29,6 (C7).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 271,2.

$C_{15}H_{18}N_2O_2S$ (Composé **49**)

Rendement : 95 %

$[\alpha]^{25}_D$ +2,8 (*c* 0,02, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, MeOD) δ (ppm) 8,80 – 8,69 (m, 2H, H2-6), 8,49 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H4), 8,00 (dd, *J* = 8,0, 5,8 Hz, 1H, H5), 7,41 – 7,34 (m, 1H, H20), 7,02 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H, H21-19), 4,39 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H, H11), 4,31 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, H9), 3,51 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, H17), 2,99 – 2,85 (m, 2H, H7), 2,17 – 2,00 (m, 2H, H8).

^{13}C NMR (50 MHz, MeOD) δ (ppm) 169,7 (C12), 146,2 (C2), 143,8 (C6), 142,6 (C4), 142,1 (C3), 136,4 (C18), 129,2 (C19), 128,6 (C20), 127,8 (C21), 127,0 (C5), 66,5 (C9), 55,1 (C11), 31,4 (C17), 30,1 (C8), 29,9 (C7).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 291,2.

$C_{18}H_{19}N_3O_3S$ (Composé **62**)

Rendement : 94 %

^{1}H NMR (200 MHz, MeOH-d4) δ (ppm) 8,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H, H6), 8,14 (s, 1H, H2), 7,96 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 2H, H20-23), 7,56 – 7,22 (m, 4H, H4-5, H21-22), 4,75 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H, H11), 4,41 – 4,11 (m, 2H, H9), 4,00 – 3,70 (m, 2H, H17), 2,62 – 2,44 (m, 2H, H7), 1,98 – 1,79 (m, 2H, H8).

^{13}C NMR (50 MHz, MeOH-d4) δ (ppm) 169,3 (C12), 166,6 (C18), 153,8 (C19), 142,7 (C2), 139,9 (C6), 138,2 (C3), 136,5 (C24), 131,36 (C4), 127,7 (C5), 127,6 (C22), 126,9 (C21), 123,8 (C20), 123,0 (C23), 66,5 (C9).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 358,2.

$C_{16}H_{18}N_2O_3$ (Composé **61**)

Rendement : 94 %

^{1}H NMR (200 MHz, MeOH-d4) δ (ppm) 8,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H, H6), 8,11 (s, 1H, H2), 7,51 (s, 5H, H17-21), 7,47 – 7,31 (m, 2H, H4-5), 5,22 (s, 1H, H11), 4,33 – 4,18 (m, 2H, H9), 2,63 – 2,47 (m, 2H, H7), 1,99 – 1,85 (m, 2H, H8).

^{13}C NMR (50 MHz, MeOH-d4) δ (ppm) 169,7 (C12), 142,6 (C2), 140,0 (C6), 138,3 (C3), 133,5 (C22), 131,5 (C4), 131,4 (C19), 130,7 (C18-20), 129,2 (C17-21), 127,8 (C5), 66,3 (C9), 57,6 (C11), 30,0 (C8), 29,4 (C7).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 287,2.

$C_{15}H_{18}N_2O_3S$ (Composé **67**)

Rendement : 91 %

^{1}H NMR (200 MHz, MeOH-d4) δ (ppm) 8,35 – 8,20 (m, 2H, H2-6), 7,63 – 7,47 (m, 2H, H4-

5), 7,38 (m, 1H, H20), 7,09 – 6,93 (m, 2H, H19-21), 4,37 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H, H11), 4,28 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H9), 3,49 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, H17), 2,80 – 2,63 (m, 2H,H7), 2,12 – 1,90 (m, 2H, H8).

^{13}C NMR (50 MHz, MeOH-d4) δ (ppm) 169,7 (C12), 142,9 (C2), 140,1 (C6), 138,3 (C3), 136,4 (C18), 131,6 (C4), 129,2 (C21), 128,6 (C20), 127,9 (C5), 127,1 (C19), 66,5 (C9), 55,1 (C11), 31,4 (C17), 30,1 (C8), 29,7 (C7).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 307,2.

$C_{18}H_{19}N_3O_2S$ (Composé **60**)

Rendement : 95 %

^{1}H NMR (200 MHz, MeOH-d4) δ (ppm) 8,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H6), 8,55 (s, 1H, H2), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H,H4), 8,01 – 7,92 (m, 2H,H20-23), 7,87 (dd, *J* = 8,0, 5,7 Hz, 1H, H5), 7,56 – 7,35 (m, 2H, H21-22), 4,76 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H, H11), 4,46 – 4,16 (m, 2H, H9), 3,87 (qd, *J* = 17,4, 5,4 Hz, 2H, H17), 2,80 – 2,63 (m, 2H, H7), 2,05 – 1,87 (m, 2H, H8).

^{13}C NMR (50 MHz, MeOH-d4) δ (ppm) 169,3 (C12), 166,7 (C18), 153,8 (C19), 146,1 (C2), 143,5 (C6), 142,4 (C4), 141,9 (C3), 136,5 (C24), 127,7 (C5), 127,6 (C22), 126,9 (C21), 123,8 (C20), 123,01 (C23), 66,5 (C9), 52,7 (C11), 34,0 (C17), 30,0 (C8), 29,7 (C7).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 342,2.

$C_{11}H_{16}N_2O_2$ (Composé **69**)

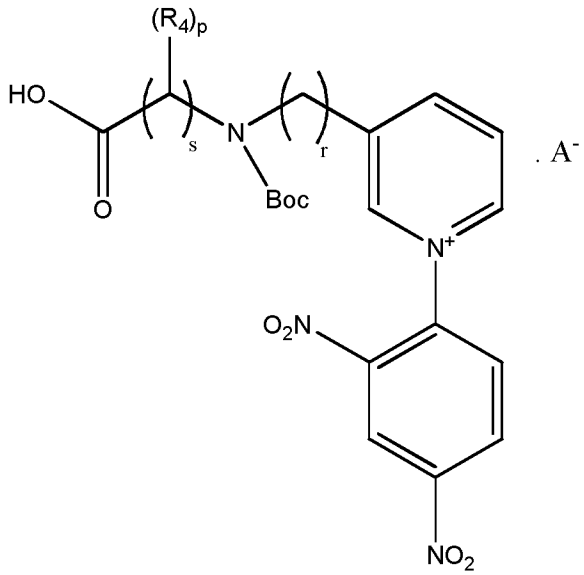
Rendement : 91 %

^{1}H NMR (200 MHz, MeOH-d4) δ (ppm) 8,79 (s, 1H, H2), 8,73 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H6), 8,53 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H4), 8,01 (dd, *J* = 8,1, 5,8 Hz, 1H, H5), 4,22 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H9), 3,21 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, H12), 3,03 – 2,90 (m, 2H, H7), 2,76 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H11), 2,10 (m, 2H, H8).

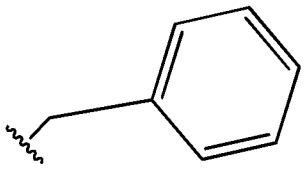
^{13}C NMR (50 MHz, MeOH-d4) δ (ppm) 172,2 (C12), 147,4 (C2), 143,4 (C6), 142,9 (C4), 141,1 (C3), 128,2 (C5), 65,0 (C9), 36,3 (C12), 32,1 (C11), 30,2 (C8), 30,0 (C7).

MS-ESI (pos) $[M+H]^+$ *m/z* 209,2.

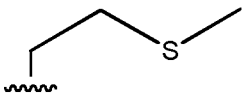
Exemple 1d : Synthèse du composé de Formule B3 :



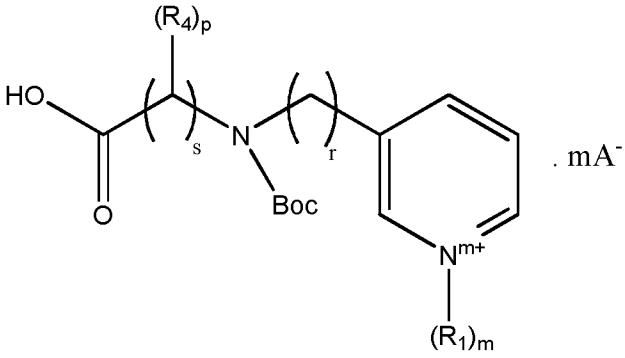
Dans 20 mL de MeOH sont introduits, 1 éq. de pyridine (Composés **14**, **15**, **16**) et 1 éq. de 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (1 éq.). Le mélange est porté à reflux pendant 18 heures puis évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est solubilisé dans du dichlorométhane puis extrait par de l'eau. La phase aqueuse est lyophilisée pour conduire au composé de Formule B3, aussi nommé sel de Zincke (Composés **50-52**) sous la forme d'une huile orange. Après contrôle de la pureté par HPLC, le composé est directement engagé dans l'Etape 4 du schéma A.

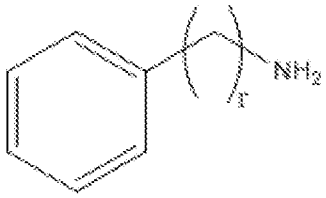
Composé **50** (obtenu à partir du Composé **14**) : Formule B3 dans laquelle p = 1, r = 3, s = 1, $A = Cl^-$, R_4 =  ;

Composé **51** (obtenu à partir du Composé **15**) : Formule B3 dans laquelle p = 1, r = 3, s = 1, $A^- = Cl^-$, R_4 = *sec*-butyle;

Composé **52** (obtenu à partir du Composé **16**) : Formule B3 dans laquelle p = 1, r = 3, s = 1, $A^- = Cl^-$, R_4 =  ;

Exemple 1e : Synthèse du composé de Formule B4 :



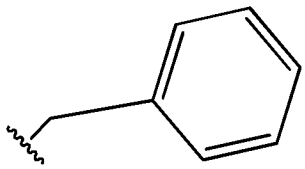


12 : r = 3
13 : r = 13
r est tel que défini dans la demande

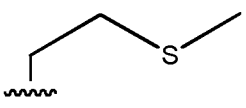
Dans du *n*-butanol sont introduits, 1,1 éq. de 3-(aminoalkyl)pyridine (Composés **12** et **13)** et 1 éq. du sel de Zincke **(**Composés **50-52)**. Les composés **12** et **13** sont obtenus à partir des composés **7** et **8** selon l'enchainement suivant de réactions**.** Dans 5 mL de diméthylformamide,

préalablement refroidi à 0°C, sont introduits 3 éq. de diisopropylphosphorazyde, 1 éq. de *n*-hydroxyalkylpyridine (Composé **7** ou Composé **8**) puis au goutte à goutte 3 éq. de 1,8-diazabiCyclohexaneundec-7-ène. Le mélange est agité à 0°C pendant 30 min puis sont introduits 3 éq. d'azoture de sodium. La solution obtenue est agitée à 100°C pendant 18 heures puis au mélange refroidi est ajouté de l'ether diéthylique. La solution obtenue est lavée avec de l'eau et une solution aqueuse de chlorure de sodium saturée, puis séchée sur sulfate de sodium. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie liquide sur gel de silice (Cyclohexane-AcOEt : 3:7) pour conduire à un 3-(azide-n-alkyl)pyridine. Dans 5 mL d'éthanol sont placés 0,03 éq. de palladium sur charbon, 1,1 éq. de Di-*tert*-butyl dicarbonate puis le 3-(azide-n-alkyl)pyridine (1 éq.). Le mélange est agité sous atmosphère de dihydrogène à température ambiante pendant 18 heures. La solution est filtrée sur Celite®. Le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie liquide sur gel de silice (Cyclohexane-AcOEt : 1:9). Finalement, le composé obtenu est déprotégé par de l'acide trifluoroacétique pour donner l'amine pure (Composés **12** et **13**) sous la forme d'une huile orange.

La solution obtenue est chauffée à reflux pendant 18 heures jusqu'à disparition de la coloration rouge. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie liquide sur gel de silice pour conduire au produit souhaité (Composés **53-55**) sous forme d'une huile jaune.

Composé **53** (obtenu à partir des Composés **12** et **50**) : Formule B4 dans laquelle m = 1, p = 1,r = 3, s = 1, A^- = Cl^-, R_1 = 3-propylepyridine, R_4 =  ;

Composé **54** (obtenu à partir des Composés **12** et **51**) : Formule B4 dans laquelle m = 1, p = 1, r = 3, s = 1, A^- = Cl^-, R_1 = 3-propylepyridine, R_4 = *sec*-butyle;

Composé **55** (obtenu à partir des Composés **12** et **52**) : Formule B4 dans laquelle m = 1, p= 1, r = 3, s = 1, A^- = Cl^-, R_1 = 3-propylepyridine, R_4 =  ;

$C_{30}H_{38}N_3O_4^+$ (Composé **53**)

$[\alpha]^{25}_D$ -0,2 (*c* 0,003, MeOH)

^{1}H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (m, 2H, H14', H13'), 8,89 (se, 1H, H2'), 8,46 (d, 1H, *J* = 8,0, H6'), 8,04 (t, 2H, *J* = 7,6, H11', H4'), 7,92 (d, 2H, *J* = 7,8, 2xCHar), 7,70 (d, 1H, CHar),

7,27 (m, 4H, 4xCHar), 4,71 (t, 2H, *J*= 7,4, H7'), 4,30 (t, 1H, *J*= 9,4, Hb), 4,17 (m, 2H, H1), 2,98 (d, 2H, *J*= 7,8, H3), 2,85 (m, 4H, H9', Hc), 2,03 (m, 4H, H8', H2), 1,40 (s, 9H, Hf).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 172,0 (Ca), 155,2 (C2'), 150,0 (C14'), 147,8 (Cd), 136,1 (C6'), 135,9 (C13'), 129,4-120,6 (CHar), 80,1 (Ce), 64,4 (C7'), 57,9 (Cb), 36,9 (C1), 33,4 (C9'), 31,5 C3), 29,8 (C8'), 29,3 (C2), 28,5 (Cf).

HRMS : $C_{30}H_{38}O_4N_3^+$ à 504,2862 (Δ= 0,59 ppm).

$C_{26}H_{38}N_3O_4S^+$ (Composé **54**)

$[\alpha]^{25}_D$ -68 (*c* 0,001, MeOH).

^{1}H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ 9,0 (se, 1H, H14'), 8,92 (te, *J*=4,6, 1H, H2'), 8,53 (te, *J*=6,4, 1H, H13'), 8,07 (te, *J*=6,6, 1H, H6'), 7,97-7,27 (m, 8H, H12', H11', H5', H4'), 4,75 (t, *J*= 6,2, 2H, H7'), 4,25 (m, 1H, Hb), 3,65 (m, 2H, H1), 3,02 (t, *J*= 7,6, 4H, H9', H3), 2,87 (t, *J*= 8,8, 4H, Hg, Hc), 2,19 (s, 3H, Hh), 2,03 (m, 4H, H8', H2,), 1,47 (s, 9H, CH_3).

^{13}C NMR (50 MHz, CD_3OD) δ 174,2 (Ca), 149,6 (C2'), 149,6 (C14'), 149,5 (Cd), 147,6 (C6'), 143,9 (C13'), 139,2 (C10'), 138,9 (C3'), 125,6-129,1 (C12', C11', C5', C4'), 75,8 (Ce), 70,0 (Cb), 60,6 (C7'), 42,5 (C1'), 35,4 (C3), 31,9 (C9'), 28,6-31,2 (C8', C2', Cg, Cc), 26,1 (Cf), 15,6 (Ch).

HRMS : $C_{26}H_{38}O_4N_3S^+$ à 488,2583 (Δ= 0,25 ppm).

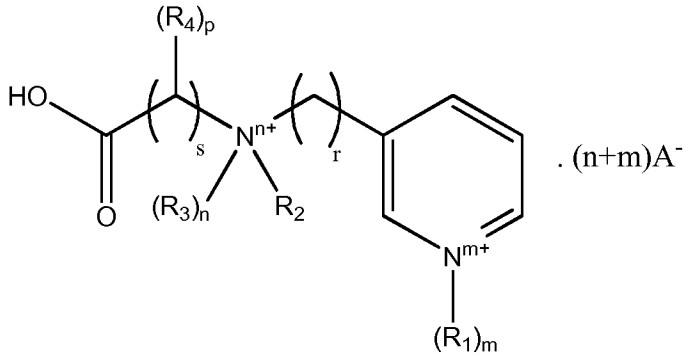
$C_{27}H_{40}N_3O_4^+$ (Composé **55**)

$[\alpha]^{25}_D$ +6.4 (*c* 0,02, MeOH)

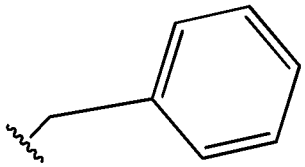
^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (se, 2H, H14', H13'), 8,51 (d, 1H, *J*= 7.8, CH), 8,0 (t, 1H, *J* = 6,2, CH), 4,35 (t, 2H, *J*=6,6, CH_2), 4,07 (d, 1H, *J*= 3,6, CH), 2,99 (t, 2H, *J*= 8,6, CH_2), 2,14 (q, 2H, *J* = 8, CH_2), 2,06 (m, 1H, CH), 1,54 (sept, 1H, *J* = 6,4, CH_2), 1,43 (sept, 1H, *J* = 6,4, CH_2), 1,05 (t, 3H, *J*= 6,2, CH_3), 0,98 (d, 3H, *J*= 7,8, CH_3).

HRMS : $C_{27}H_{40}O_4N_3^+$ à 470,3018 (Δ= -0,32 ppm).

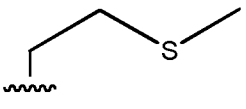
Exemple 1f : Synthèse du composé de Formule B5 :



Dans de l'acide trifluoroacétique sont introduits les composés **53-55**. Le mélange obtenu est agité à température ambiante pendant 4 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris à plusieurs reprises, est solubilisé dans de l'eau (20 mL) puis lyophilisé pour conduire aux composés **56-58**.

Composé **56** (obtenu à partir du Composé **53**) : Formule B5 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 1, r = 3, s = 1, A^- = CF_3COO^- et Cl^-, R_1 = 3-propylepyridinium, R_2 = H, R_3 = H, R_4 =  ;

Composé **57** (obtenu à partir du Composé **54**) : Formule B5 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 1, r = 3, s = 1, A^- = CF_3COO^- et Cl^-, R_1 = 3-propylepyridinium, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = *sec*-butyle;

Composé **58** (obtenu à partir du Composé **55**) : Formule B5 dans laquelle m = 1, n = 1, p = 1, r = 3, s = 1, A^- = CF_3COO^- et Cl^-, R_1 = 3-propylepyridinium, R_2 = H, R_3 = H, R_4 =  ;

$C_{22}H_{32}O_2N_3^+$ (Composé **57**)

$[\alpha]^{25}_D$ -11,0 (*c* 0,02, MeOH).

HRMS : $C_{22}H_{32}O_2N_3^+$ à 370,2489 (Δ= 0,08 ppm).

$C_{26}H_{38}N_3O_4S^+$ (Composé **58**)

$[\alpha]^{25}_D$ -0,4 (*c* 0,02, MeOH).

^{1}H NMR (200 MHz, CD_3OD) ***δ*** 8,99 (se, 1H, H14'), 8,82 (m, 1H, H2'), 8,44 (m, 1H, H13'), 8,00 (m, 1H, H6'), 7,90-7,27 (m, 8H, H12', H11', H5', H4'), 4,74 (t, *J* = 6,2, 2H, H7'), 4,23 (m, 1H, Hb), 3,55 (m, 2H, H1), 3,02 (m, 4H, H9', H3), 2,85 (m, 4H, Hg, Hc), 2,20 (s, 3H, Hh), 2,00 (m, 4H, H8', H2,).

^{13}C NMR (50 MHz, CD_3OD) ***δ*** 173,1 (Ca), 148,5 (C2'), 148,3 (C14'), 147,2 (C6'), 143,9 (C13'), 139,6 (C10'), 137,9 (C3'), 125,0-129,8 (C12', C11', C5', C4'), 70,5 (Cb), 60,6 (C7'), 43,1 (C1'), 35,6 (C3), 31,9 (C9'), 28,6-31,5 (C8', C2', Cg, Cc), 15,6 (Ch).

HRMS : $C_{21}H_{30}O_2N_3S^+$ à 388,2053 (Δ= -1,50 ppm).

Exemple 2 : Evaluation des propriétés biocides de différents composés synthétisés

Les propriétés biocides de différents composés synthétisés précédemment ont été évaluées sur 14 souches bactériennes, treize bactéries marines (*Vibrio harveyi, Vibrio proteolyticus, Vibrio*

natriegens, Vibrio aestuarianus, Vibrio carchariae, Halomonas aquamarina, Polaribacter irgensii, Roseobacter litoralis, Shewanella putreficiens, Vibrio aestuarianus, *Pseudoalteromonas elyakovii*, *Halomonas aquamarina*, *Roseobacter litoralis*), trois bactéries terrestres (*Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa*) et cinq micro-algues (*Cylindrothecca closterium, Halamphora coffeaeformis Porphyridium purpureum*, *Exanthemachrysis gayraliae* et *Pleurochrysis roscoffensis*).

Les propriétés biocides des composés synthétisés sont aussi comparées à une substance active de référence 4,5-dichloro-2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (DCOIT), composé biocide du produit Sea-Nine™ 211N, "produit antisalissure marin" de Rohm et Hass.

Mode opératoire

Préparation des solutions

Pour chaque composé, une solution mère à 1 mg/mL dans le méthanol est préparée. Différentes solutions filles sont préparées par dilution en cascade des solutions mères (0,01 µg/mL, 0,1 µg/mL, 1 µg/mL et 10 µg/mL). 100 µL de chaque solution sont placés dans les puits d'une plaque 96 puits. Le solvant est évaporé à température ambiante puis la plaque est stérilisée sous irradiation UV.

Souches

Treize souches de bactéries marines [*Halomonas aquamarina* (ATCC 14400), *Polaribacter irgensii* (ATCC 700398), *Shewanella putrefaciens* (ATCC 8071), *Roseobacter litoralis* (ATCC 49566), *Vibrio aestuarianus* (ATCC 35048), *Vibrio harveyi* (ATCC 700106), *Vibrio natriegens* (ATCC 14058), *Vibrio proteolyticus* (ATCC 53559), *Vibrio carchariae* (ATCC 35084), *Vibrio aestuarianus* (ATCC 35048), *Pseudoalteromonas elyakovii* (ATCC 700519), *Halomonas aquamarina* (ATCC 14400), *Roseobacter litoralis* (49566)] et 3 souches bactéries terrestres [*Escherichia coli* (ATCC 11775), *Staphylococcus aureus* (ATCC 12600) et *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145)] ont été utilisées pour l'évaluation des propriétés biocides des composés synthétisés (Inhibitions de la croissance et de l'adhésion bactérienne). Les souches de bactéries marines ont été maintenues en milieu solide (eau de mer autoclavée, 0,5% de peptone (oxoid) et 1% d'agar). Avant l'évaluation des propriétés biocides, les souches bactériennes ont été cultivées en milieu liquide (eau de mer autoclavée, 0,5% de peptone (oxoid)). Les souches terrestres ont été maintenues en milieu solide (2,5% de milieu nutritif (oxoid) et 1% d'agar). Avant l'évaluation des propriétés antisalissure, les souches bactériennes ont été cultivées en milieu liquide (eau purifiée et 2,5% de milieu nutritif (oxoid)).

Inhibition de la croissance bactérienne

100 µL d'une suspension bactérienne (2.10^8 cellules/mL) sont incubés avec les composés à tester pendant 48h à 25°C pour les souches marines et à 37°C pour les souches terrestres. Afin d'éviter les contaminations croisées une souche unique est utilisée par plaque 96 puits. Le milieu de culture est utilisé pour réaliser une expérience contrôle. Chaque expérience est répétée à 6 reprises. Les concentrations minimales inhibitrices (CMIs) sont obtenues par mesure de la densité optique à 620 nm au moyen d'un spectrophotomètre (Apollo LB912, Berthold Technologies).

Inhibition de l'adhésion bactérienne

La plaque 96 puits utilisée pour évaluer l'inhibition de la croissance bactérienne est vidée. 100 µL d'eau de mer stérile sont utilisés pour rincer chaque puits puis séché avec de l'air à température ambiante. Chaque puits est marqué avec 100µl d'une solution aqueuse à 0,3 % de crystal violet. Les plaques sont ensuite lavées à trois reprises avec de l'eau stérile déionisée, séchées avec du papier filtre puis avec de l'air à température ambiante. Le crystal violet est ensuite solubilisé par addition de 100 µL d'éthanol à 95% dans chaque puits. Les concentrations minimales inhibitrices (CMIs) sont obtenues par mesure de la densité optique à 595 nm au moyen d'un lecteur de plaque (PolarSTAR Optima, BMG Labtech).

Inhibition de la croissance et de l'adhésion de micro-algues

Cinq souches microphytobentiques obtenues auprès de l'Algobank-Caen ont été étudiées : *Cylindrotheca closterium* AC170 (Ehrenberg) Reimann & Lewin (Bacillariophyta, Bacillariophyceae, Bacillariales, Bacillariaceae), *Halamphora coffeaeformis* AC713 (Agardh) Levkov (Bacillariophyta, Bacillariophyceae, Naviculales, Amphipleuraceae), *Porphyridium purpureum* AC122 , *Exanthemachrysis gayraliae* AC15 et *Pleurochrysis roscoffensis* AC32 .

Les micro-algues sont maintenues dans un milieu liquide F / 2 sous un flux de lumière constant (140 µmol.m^{-1}.s^{-2}) à une température de 20°C. La quantité de *chlorophyll a* de la suspension microalgale est déterminée. 5 mL de la suspension est collectée au moyen d'un filtre GF/F (Whatman) qui sont immédiatement transférés dans un vial contenant 5 mL de méthanol de qualité analytique. Le vial est placé à une température de 4°C pendant 30 minutes puis l'excitation à 485 nm et l'émission à 645 nm sont mesurés au moyen d'un fluorimètre (PolarSTAR Optima BMG Labtech). Une suspension à 0,1 mg de *chlorophyll a* par mL est alors préparée. 100 µL de cette dernière solution sont placés dans chaque puits de la plaque 96 puits pendant 96h à une température de 20°C sous un flux constant de lumière (140 µmol.m^{-1}.s^{-2}). Le milieu de culture est utilisé en tant que contrôle. Chaque expérience est réalisée 6 fois. Les concentrations minimales inhibitrices (CIMs) sont obtenues par mesure de la fluorescence

(excitation à 485 nm et émission à 645 nm) au moyen d'un fluorimètre (PolarSTAR Optima BMG Labtech).

Phénol-oxydase

L'enzyme purifiée a été incubée à 25°C en présence de 10 mM de L-DOPA dans un tampon phosphate à 50 mM (pH 6,8). L'activité phénol-oxydase a été déterminée par spectrophotométrie avec le suivi de l'augmentation de l'absorbance à 475 nm selon le protocole décrit dans l'article de H. Niemann et al « SAR of Sponge-Inspired Hemibastadin Congeners Inhibiting Blue Mussel PhenolOxidase », *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 3061-3071. Une unité de l'activité enzymatique est définie par la quantité d'enzyme qui catalyse la formation de 1 μmol de dopachrome par minute dans les conditions expérimentales définies ci-dessus. Les différents dérivés ont été testés à une concentration supérieure à 50 μg/mL. Des aliquots de l'enzyme pure ont été incubés pendant 2 h avec les dérivés synthétisés puis l'activité de l'enzyme a été mesurée avec la L-DOPA ou du catéchol (10 mM) en tant que substrats. Toutes les mesures ont été réalisées en triple. Les résultats sont présentés comme la concentration des composés qui permettent de réduire la vitesse de l'enzyme de 50% (valeurs IC_{50}).

Résultats

Les résultats sont présentés dans les Tableaux 5, 6 et 7.

Le Tableau 5 met en évidence les propriétés biocides des composés synthétisés **14, 15, 17, 19, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 53, 54, 55, 57 et 58** vis-à-vis de neuf bactéries marines, trois bactéries terrestres et deux micro-algues. En particulier, le Tableau 5 met en évidence les propriétés d'inhibition de croissance, ou d'adhésion, ou des deux en même en temps de ces différents composés.

En effet, en fonction de la souche bactérienne, certains composés ont des Concentrations Minimales d'Inhibition (CMI) de la croissance, ou de l'adhésion ou des deux, comprises de 0,001 à 1 ppm. Pour certains composés ces résultats sont même meilleurs que ceux de la substance active 4,5-dichloro-2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (DCOIT), composé biocide du produit Sea-Nine™ 211N en particulier pour l'inhibition de l'adhésion.

Spectre d'activité des composés synthétisés 14, 15, 17, 19, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 53, 54, 55, 57 et 58 :

Ces composés synthétisés sont particulièrement efficaces pour inhiber la croissance des micro-algues *Cylindrotheca closterium* et *Halamphora coffeaeformis*, pour inhiber l'adhésion des bactéries marines *Polaribacter irgensii* (Gram -) et *Shewanella putrefaciens* (Gram -), et pour

inhiber l'adhésion des bactéries terrestres *Staphylococcus aureus* (Gram +) et *Pseudomonas aeruginosa* (Gram -). Ces organismes vivants sont spécifiques du phénomène de salissures.

En particulier, le composé 15 est particulièrement efficace pour inhiber la croissance de *Cylindrotheca closterium.*

Le composé 17 est, quant à lui, particulièrement efficace pour inhiber la croissance de *Cylindrotheca closterium* et *Halamphora coffeaeformis.*

Le Tableau 6 met en évidence les propriétés biocides des composés synthétisés 14, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 43 et 44 vis-à-vis de cinq bactéries marines. En particulier, le Tableau 6 met en évidence les propriétés d'inhibition de croissance et/ou d'adhésion de ces différents composés.

En effet, en fonction de la souche bactérienne, certains composés ont des Concentrations Minimales d'Inhibition (CMI) de la croissance, ou de l'adhésion ou des deux, comprises de 0,01 à 1 ppm. Pour certains composés ces résultats sont du même ordre de grandeur que ceux de la substance active 4,5-dichloro-2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (DCOIT), composé biocide du produit Sea-Nine™ 211N en particulier pour l'inhibition de l'adhésion.

Ces composés synthétisés sont particulièrement efficaces pour inhiber la croissance et l'adhésion de *Halomonas aquamarina* et pour inhiber l'adhésion des quatre autres bactéries marines testées.

En particulier, les composés 14, 22, 25, 26, 27, 31, 32, 34 et 35 présentent une activité inhibitrice sur la croissance et l'adhésion de bactéries marines.

En mélangeant les composés testés, il est possible d'obtenir un produit qui soit efficace contre une large gamme de souches bactériennes marines et terrestres.

Le Tableau 7 met en évidence les propriétés biocides des composés synthétisés 14, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 32, 35, 43, 44, 47 et 50 vis-à-vis de cinq micro-algues. En particulier, le Tableau 7 met en évidence les propriétés d'inhibition de croissance et/ou d'adhésion de ces différents composés.

En effet, en fonction de la micro-algue, certains composés ont des Concentrations Minimales d'Inhibition (CMI) de la croissance, ou de l'adhésion ou des deux, comprises de 0,01 à 1 ppm.

En particulier, les composés 14, 20, 21, 22, 25, 32, 35, 43, 44 et 47 présentent une activité inhibitrice sur la croissance et l'adhésion des micro-algues.

Tableau 5 : Propriétés Biocides de 15 Composés Synthétisés et du composé biocide du produit Sea-Nine™ 211N (notée Seanine).

Souche	Marine																Terrestrial						micro-algue			
	V. harveyi		*V. proteolyticus*		*V. natrigens*		*V. aesturiens*		*V. carchair*		*H. aquamarina*		*P. irgensii*		*R. litoralis*		*S. putreficiens*		*E. coli*		*S. aureus*		*P. aeruginosa*		*Cylindrothec a closterium*		*Halamphora coffeaformis*	
Inhibition ID Molecule	IC	IA	IC	IA	IC	IA	IC	IA	IC	IA	IC	IA	IC	IA	IC	IA	IC	IA	IC	IA	IC	IA	IC	IA	IC	IA	IC	IA
Composé 14	10	*	*	*	*	0,01	*	*	*	*	*	10	0,1	0,01	*	*	*	*	*	*	*	0,01	10	*	0,01	0,1	0,01	0,01
Composé 15	*	*	*	*	*	*	*	*	*	10	0,1	*	*	*	*	*	*	0,1	*	10	*	10	*	*	0,01	0,1	0,001	1
Composé 17	*	*	*	0,01	*	*	*	*	*	*	*	0,1	*	0,01	*	*	0,1	0,01	0,1	*	*	0,01	*	0,01	0,001	0,1	0,001	0,01
Composé 19	*	*	*	*	*	*	1	*	*	*	*	10	*	0,01	*	10	*	0,01	*	0,1	*	10	*	*	0,01	*	*	*
Composé 37	0,01	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	10	0,1	0,01	*	*	*	0,01	1	*	*	0,01	*	0,1	0,01	0,1	0,01	0,1
Composé 38	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	10	*	*	*	*	*	10	10	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Composé 39	*	10	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0,1	*	10	*	*	*	0,1	*	0,1	1	*	*	*	10	0,1	0,1	10
Composé 40	*	*	*	0,01	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0,01	0,01	0,01	0,1	0,01	0,1	*	*	0,01	0,01	*	1	10	0,1	1
Composé 41	0,1	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0,1	0,01	*	*	*	0,01	*	0,01	*	*	*	*	*	0,1	*	*	*	*
Composé 42	*	*	*	*	*	*	*	*	10	*	0,1	*	*	*	*	0,1	*	*	*	*	*	0,01	*	*	*	*	*	*
Composé 53	*	1	0,1	*	*	0,01	*	0,01	*	*	*	*	1	0,01	*	0,01	*	0,01	*	*	*	0,01	*	0,1	*	*	*	*
Composé 54	*	*	*	0,01	*	0,1	*	*	*	*	*	10	*	0,01	*	0,01	*	0,01	*	*	*	0,01	*	*	*	*	*	*
Composé 55	*	10	*	1	*	0,01	*	*	*	*	*	10	*	0,1	*	0,01	*	0,01	*	*	*	0,01	*	0,01	*	*	*	*
Composé 57	10	10	*	*	*	*	10	10	0,01	10	*	10	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0,01	0,1	0,1	10
Composé 58	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	10	*	*	*	*	*	0,01	*	10	*	*	*	*	*	*	*	*
Seanine	1	1	0,1	0,1	1	1	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	1	1	0,01	0,01	1	1	*	*	0,01	0,01	0,01	0,01	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Légende:**IC** = Inhibition de la Croissance, **IA** = Inhibition de l'Adhesion

0,001; 0,01; 0,1; 1; 10 : valeur de la Concentration Minimum d'Inhibition en ppm (CMI) * = inhibition supérieuré à 10 ppm

Tableau 6 : Propriétés Biocides de 19 Composés Synthétisés et du composé biocide du produit Sea-Nine™ 211N (notée Seanine) vis-à-vis de cinq bactéries marines.

	Inhibition de l'Adhesion Bactérienne Concentration Minimum d'Inhibition (CMI) µg/ml					Inhibition de la Croissance Bactérienne Concentration Minimum d'Inhibition (CMI) µg/ml				
	Bactéries marines					Bactéries marines				
	P.e	*V.a*	*H.a*	*R.I*	*S.p*	*P.e*	*V.a*	*H.a*	*R.I*	*S.p*
SeaNine	/	<0,01	<0,01	<0,01	1	/	1	0,1	1	/
Composé 14	0,1	0,01	0,01	1	0,1	1	0,1	0,01	10	1
Composé 20	0,1	1	0,1	1	0,1	1	10	0,1	10	0,1
Composé 21	1	1	0,1	1	0,01	1	10	0,1	10	0,1
Composé 22	0,1	0,01	0,01	10	0,1	1	1	0,01	10	1
Composé 23	1	0,1	0,1	10	0,01	10	1	0,01	>10	1
Composé 24	1	1	0,1	1	0,1	10	10	0,1	>10	0,1
Composé 25	0,1	0,1	0,01	0,1	0,1	1	0,1	0,01	1	1
Composé 26	0,1	0,1	0,01	0,01	0,1	10	0,1	0,1	1	10
Composé 27	0,01	0,01	0,1	0,1	0,1	10	0,1	0,1	1	10
Composé 28	1	10	>10	10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
Composé 30	1	10	>10	10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
Composé 31	0,1	0,1	0,01	0,1	1	1	0,1	0,1	0,1	10
Composé 32	0,1	0,01	0,1	0,01	1	1	0,1	0,1	0,1	10
Composé 33	1	0,1	0,01	0,01	1	1	10	0,1	0,1	10
Composé 34	0,01	0,01	0,01	0,1	10	10	0,1	1	0,1	1
Composé 35	0,1	0,1	0,01	0,1	1	10	0,1	0,1	0,1	1
Composé 36	1	0,1	0,1	0,01	10	>10	10	0,1	0,01	10
Composé 43	>10	1	0,1	0,1	10	>10	>10	1	0,1	1
Composé 44	>10	1	0,1	0,01	1	>10	>10	1	0,01	10

Bactéries marines			
V.a	*Vibrio aestuarianus*	***H.a***	*Halomonas aquamarina*
P.e	*Pseudoalteromonas elyakovii*	***R.I***	*Roseobacter litoralis*
		S.p	*Shewanella putreficiens*

Tableau 7 : Propriétés Biocides de 14 Composés Synthétisés vis-à-vis de cinq micro-algues.

CMI (µg/ml)	micro-algues										PO
	Cylindrotheca closterium		*Halamphora coffeaformis*		*Porphyridium purpureum*		*Exanthemachrysis gayraliae*		*Pleurochrysis roscoffensis*		
	AI	**GI**	**AI**	**GI**	**AI**	**GI**	**AI**	**GI**	**AI**	**GI**	
Composé 14	0,01	0,1	0,01	0,01	0,1	0,1	0,1	0,1	0,01	0,1	1,8
Composé 20	1	10	0,1	0,1	0,1	1	1	10	0,01	0,1	10,3
Composé 21	0,01	1	1	1	0,1	1	0,1	1	0,1	1	5,5
Composé 22	1	0,1	0,01	1	0,01	0,1	0,01	0,1	0,1	0,1	1,1
Composé 23	10	>10	10	>10	>10	>10	1	>10	>10	>10	6,7
Composé 24	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	13,1
Composé 25	0,1	1	0,01	1	0,1	1	0,01	0,1	0,01	1	0,8
Composé 26	0,1	>10	1	>10	10	>10	1	>10	10	>10	1,5
Composé 32	0,1	0,1	0,1	1	0,1	0,1	0,1	0,1	1	1	28,7
Composé 35	0,1	0,1	0,1	0,1	0,01	0,1	0,01	0,1	0,1	1	11,9
Composé 43	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	>50
Composé 44	0,01	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,01	1	0,1	0,1	>50
Composé 47	0,1	1	0,1	10	0,1	1	0,1	1	0,1	10	>50
Composé 50	1	10	1	1	10	10	1	1	10	10	>50

GI = inhibition de la croissance ; **AI** = inhibition de l'adhesion; **PO** = Phenol-oxydase

Comme indiqué par les valeurs de phénol-oxydase dans le Tableau 7, l'IC_{50} de certains composés est faible, en particulier pour les composés 14, 22, 25, 32 et 35 elle est inférieure à 10. Cette valeur d'IC_{50} est particulièrement intéressante car plus la valeur est faible et plus la molécule est potentiellement efficace sur la dernière étape du phénomène de fouling à savoir l'adhésion de macroorganismes marins.

En mélangeant les composés testés, il est possible d'obtenir un produit qui soit efficace contre une large gamme de micro-algues.

Exemple 3 : Evaluation des propriétés biocides de 16 composés synthétisés dans le domaine cosmétique et dans le domaine de la construction.

Les propriétés biocides de 16 des composés synthétisés précédemment ont été évaluées sur cinq souches de microorganismes dont trois bactéries terrestres (*Escherichia coli, Staphylococcus aureus*, et *Pseudomonas aeruginosa*), une levure (*Candida albicans*) et une moisissure (*Aspergillus Brasiliensis*) d'intérêt dans le domaine cosmétique conformément à la norme ISO 11930 :2012, et sur cinq microorganismes d'intérêt dans le domaine de la construction (une levure *(Saccharomyces cerevisiae*), une moisissure (*Penicillium purpurogenum),* et trois bactéries terrestres (*Pseudomonas fluorescens, Alcaligenes faecalis, Burkholderia cepacia*)). Pour les tests réalisés dans le domaine de la construction, les bactéries d'une part et les moisissures/levures d'autre part ont été regroupées en « pool ».

Mode opératoire

Préparation des solutions de composé testé

Pour chaque composé, une solution à 0,1 mg/mL et une solution à 0,01 mg/ml de composé dans le DMSO sont préparées.

Souches

Comme indiqué ci-dessous, six souches de bactéries terrestres, deux souches de levures et deux souches de moisissures ont été utilisées. Les souches de bactéries ont été maintenues dans un milieu de culture Trypcase Soja (TSA) à 30°C +/- 2°C. Les souches de levure et de moisissure sont maintenues dans un milieu de culture Sabouraud + Chloramphénicol à 22°C+/- 2°C. La force de l'inoculum varie en fonction de la souche.

Souches utilisées	Force de l'inoculum en CFU/ml
Staphylococcus aureus (ATCC 6538)	1,26E+09
Escherichiacoli (ATCC 8739)	9,60E+08
Pseudomonas aeruginosa (ATCC 9027)	2,99E+09
Candida albicans (ATCC 10231)	2,20E+07
Aspergillusbrasiliensis (DSM 16404)	8,60E+06
Pseudomonas fluorescens (DSM 50090)	5,60E+08

Alcaligenes faecalis (DSM 30030)	3,26E+09
Burkholderia cepacia (ATCC 25416)	7,40E+08
Saccharomyces cerevisiae (ATCC 2601)	1,50E+07
Penicillium purpurogenum (DSM 62866)	5,00E+06

Mesure de l'activité anti-microbienne des échantillons vis-à-vis des microorganismes d'intérêt dans le domaine cosmétique.

Chacune des deux solutions comprenant les composés testés est mise en contact avec un milieu de culture comprenant une souche bactérienne, une souche de levure et une souche de moisissures. Après 7 jours, le milieu est étalé sur une boite et le nombre de bactéries ou de levures et de moisissures est compté après incubation.

Mesure de l'activité anti-microbienne des échantillons vis-à-vis des microorganismes d'intérêt dans le domaine de la construction.

Chacune des deux solutions comprenant les composés testés est mise en contact avec un milieu de culture comprenant soit les souches bactériennes (Pool Bactéries) soit la souche de levure et la souche de moisissure (Pool Moisissure/Levure). Après 7 jours, le milieu est étalé sur une boite et le nombre de bactéries ou de levures et de moisissures est compté après incubation.

Résultats

Les résultats des tests menés sur les microorgansimes d'intérêt dans le domaine cosmétique sont présentés dans le Tableau 8 ci-dessous. Les résultats des tests menés sur microorganismes d'intérêt dans le domaine de la construction sont présentés dans le Tableau 9 ci-dessous.

Les composés 14 et 25 présentent une bonne efficacité contre les levures testées. Le composés 25 présente un effet biostatique (*i.e.* un effet inhibiteur de la prolifération de l'organisme) important contre *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* et un effet biocide (*i.e.* un effet entrainant la mort de l'organisme) sur *Staphylococcus aureus, Candida albicans* et *Aspergillus brasiliensis.*

Le composé 22 présente une efficacité élevée contre les moisissures et les levures testées, ainsi qu'un effet biostatique remarquable contre *Staphylococcus aureus et Pseudomonas aeruginosa.*

Les composés 28 et 29 présentent une bonne efficacité contre les moisissures et levures testées. Le composé 28 présente également un effet biostatique contre *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa.*

Les composés 27, 30, 33, 35, 45, 48, 50, 59, 60, 61 et 62 présentent une bonne efficacité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus*. Les composés 30, 45 et 37 présentent également

une bonne efficacité contre *Candida albicans*. Le composé 48 présente un effet biostatique contre toutes les souches testées.

Tableau 8 :

Composé n°	Nom	*Staphylococcus aureus*		*Escherichia coli*		*Pseudomonas aeruginosa*		*Candida albicans*		*Aspergillus brasiliensis*	
		0,1	0,01	0,1	0,01	0,1	0,01	0,1	0,01	0,1	0,01
22	N-(Boc)Ala-OH	-	/	/	0	/	0	-	-	-	-
14	N-(Boc)Phe-OH	-	/	/	0	/	/	-	/	/	+
25	N-(Boc)Phg-OH	-	-	/	/	/	0	-	/	-	/
27	N-(Boc)Trp-OH	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0
28	N-(Boc)Trp(Boc)-OH	-	-	/	/	/	/	-	-	-	/
29	N-(Boc)His-OH	-	-	/	0	/	0	-	-	-	/
30	N-(Boc)His(Boc)-OH	-	-	0	0	0	0	-	/	0	0
59	N-(Boc)Ala(Bth)-OH	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0
33	N-(O)-(Boc)Phg-OH	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0
35	N(O)-(Boc)Ala(Bth)-OH	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0
45	N-Ala-OH	-	-	0	0	0	0	-	/	0	0
50	N-Phe-OH	-	-	0	0	0	0	-	/	0	0
48	N-Phg-OH	-	-	/	0	/	0	/	0	-	-
60	N-Ala(Bth)-OH	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0
61	N(O)-Phg-OH	-	/	0	0	0	0	0	0	0	0
62	N(O)-Ala(Bth)-OH	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0

Légende des tableaux 8,9, 10 et 11 :

« / » signifie pas d'évolution de la population de microorganismes; la molécule inhibe le développement des microorganismes mais ne les tuent pas ; l'effet est dit **«biostatique»**

«- » **s**ignifie une diminution de la population de microorganismes; la molécule tue les microorganismes **effet «biocide»**.

« **0** » signifie que le composé ne présente ni d'effet biostatitique ni biocide.

Dans les exemples, contrairement au reste de la description, le terme « biocide » doit être compris au sens strict, comme renvoyant à un effet « tueur ».

Tableau 9 :

n°	Nom	Pool Bactéries		Pool Moisissure/Levure	
		0,1	0,01	0,1	0,01
22	**N-(Boc)Ala-OH**	/	/	-	-
14	**N-(Boc)Phe-OH**	/	/	-	/
25	**N-(Boc)Phg-OH**	/	/	-	-
27	**N-(Boc)Trp-OH**	**0**	**0**	-	/
28	**N-(Boc)Trp(Boc)-OH**	/	/	-	/

29	**N-(Boc)His-OH**	/	**0**	-	/
30	**N-(Boc)His(Boc)-OH**	**0**	**0**	**0**	**0**
59	**N-(Boc)Ala(Bth)-OH**	**0**	**0**	-	-
33	**N-(O)-(Boc)Phg-OH**	**0**	**0**	**0**	**0**
35	**N(O)-(Boc)Ala(Bth)-OH**	**0**	**0**	**0**	**0**
45	**N-Ala-OH**	**0**	**0**	**0**	**0**
50	**N-Phe-OH**	**0**	**0**	**0**	**0**
48	**N-Phg-OH**	/	**0**	-	/
60	**N-Ala(Bth)-OH**	**0**	**0**	**0**	**0**
61	**N(O)-Phg-OH**	**0**	**0**	-	-
62	**N(O)-Ala(Bth)-OH**	**0**	**0**	**0**	**0**

Exemple 4 : Evaluation des propriétés biocides de 17 composés synthétisés dans le domaine cosmétique et dans le domaine de la construction.

Les propriétés biocides de 17 autres composés synthétisés précédemment ont été évaluées sur cinq souches de microorganismes dont trois bactéries terrestres (*Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa*), une levure (*Candida albicans*) et une moisissure (*Aspergillus Brasiliensis*) d'intérêt dans le domaine cosmétique conformément à la norme ISO 11930 :2012, et sur cinq microorganismes d'intérêt dans le domaine de la construction : (une levure *(Saccharomyces cerevisiae*), une moisissure (*Penicillium purpurogenum),* et trois bactéries terrestres (*Pseudomonas fluorescens, Alcaligenes faecalis, Burkholderia cepacia*)). Pour les tests réalisés dans le domaine de la construction, les bactéries d'une part et les moisissures/levures d'autre part ont été regroupées en « pool ».

Mode opératoire

Le mode opératoire est le même que celui de l'Exemple 3, la différence étant la souche utilisée et la force de l'inoculum, qui sont telles qu'indiquées ci-dessous.

Souches utilisées	**Force de l'inoculum en CFU/ml**
Staphylococcusaureus (ATCC6538)	1,26E+09
Escherichiacoli (ATCC8739)	8,00E+09
Pseudomonasaeruginosa (DSM939)	5,40E+09
Candidaalbicans (ATCC10231)	5,90E+08
Aspergillusbrasiliensis (DSM16404)	1,70E+07
Pseudomonasfluorescens (DSM5000)	2,90E+08
Alcaligenesfaecalis (DSM30030)	1,10E+10
Burkholderiacepacia (ATCC25416)	1,80E+08
Saccharomycescerevisiae (ATCC2601)	2,90E+08
Penicilliumpurpurogenum (DSM62866)	1,90E+07

Résultats

Les résultats des tests menés sur les microorganismes d'intérêt dans le domaine cosmétique sont présentés dans le Tableau 10 ci-dessous. Les résultats des tests menés sur les microorganismes d'intérêt dans le domaine de la construction sont présentés dans le Tableau 11 ci-dessous.

Tableau 10 :

N°	Nom	*Staphylococcus aureus*		*Escherichia coli*		*Pseudomonas aeruginosa*		*Candida albicans*		*Aspergillus brasiliensis*	
		0,1	0,01	0,1	0,01	0,1	0,01	0,1	0,01	0,1	0,01
20	N-(Boc)Abu-OH	-	-	0	0	0	0	0	-	0	-
21	N-(Boc)Aib-OH	-	-	0	0	0	0	0	-	0	0
23	N-(Boc)Val-OH	-	-	0	0	0	0	-	0	-	0
24	N-(Boc)Leu-OH	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0
26	N-(Boc)Thi-OH	-	-	0	0	0	0	-	0	-	/
63	N-(Boc)Tpi-OH	-	-	0	0	0	0	/	/	-	-
64	N-(Boc)Gly-OH	-	-	0	0	0	0	-	0	-	/
15	N-(Boc)Met-OH	-	+	0	0	0	0	0	0	-	-
65	N-(Boc)Met(O)-OH	-	-	0	0	0	0	-	/	-	-
34	N(O)-(Boc)Thi-OH	-	-	-	0	0	0	-	/	-	-
47	N-Leu-OH	-	+	0	0	0	0	0	-	/	0
49	N-Thi-OH	-	-	0	0	0	0	/	-	-	/
66	N-(Boc)-D-Phe-OH	/	/	0	0	0	0	/	/	-	-
67	N(O)-Thi-OH	+	/	0	0	0	0	/	0	-	0
16	N-(Boc)Ile-OH	-	+	0	0	0	0	-	-	-	-
68	N-(Boc)β-Ala-OH	/	+	0	0	0	0	-	-	-	-
69	N-β-Ala-OH	/	+	0	0	0	0	-	-	-	-

Les composés 20, 23, 26, 65, 49, 16, 68 et 69 présentent des propriétés biocides efficaces contre *Candida albicans* et *Aspergillus brasiliensis*, souches d'intérêt dans le domaine cosmétique.

Le composé 34 est le seul à présenter une activité biocide efficace contre *Candida Albicans, Aspergillus brasiliensis* et *Escherichia coli*. Il présente également un effet biocide contre les bactéries ainsi que les souches de moisissures et de levures du mélange de souches d'intérêt du domaine de la construction.

Les échantillons 20, 21 et 23 présentent un effet biocide contre les souches de moisissures et de levures du mélange de souches d'intérêt du domaine de la construction.

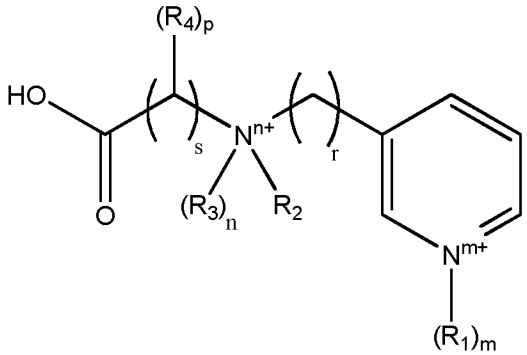
Tableau 11 :

n°	Nom	Pool Bacterie		Pool Moisissure/Levure	
		0,1	0,01	0,1	0,01
20	N-(Boc)Abu-OH	0	0	/	-
21	N-(Boc)Aib-OH	0	0	-	-
23	N-(Boc)Val-OH	0	0	-	/
24	N-(Boc)Leu-OH	0	0	/	/
26	N-(Boc)Thi-OH	0	0	/	/
63	N-(Boc)Tpi-OH	0	0	/	/
64	N-(Boc)Gly-OH	0	0	/	/
15	N-(Boc)Met-OH	0	0	/	/

65	N-(Boc)Met(O)-OH	0	0	/	/
34	N(O)-(Boc)Thi-OH	-	0	-	/
47	N-Leu-OH	0	0	/	/
49	N-Thi-OH	0	0	/	/
66	N-(Boc)-D-Phe-OH	0	0	/	/
67	N(O)-Thi-OH	0	0	/	/
16	N-(Boc)Ile-OH	0	0	/	/
68	N-(Boc)β-Ala-OH	0	0	/	/
69	N-β-Ala-OH	0	0	/	/

REVENDICATIONS

1. Composé représenté par la Formule 1 suivante :



. $(n+m)A^-$

Formule 1

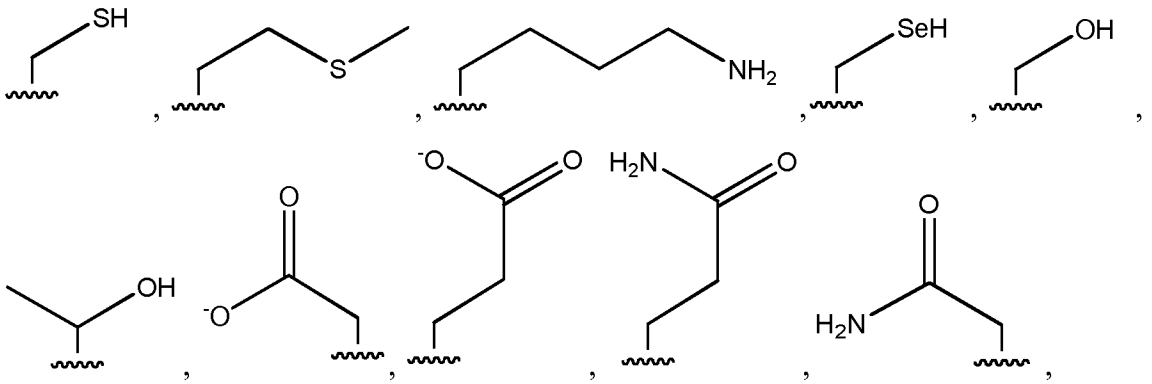
dans laquelle

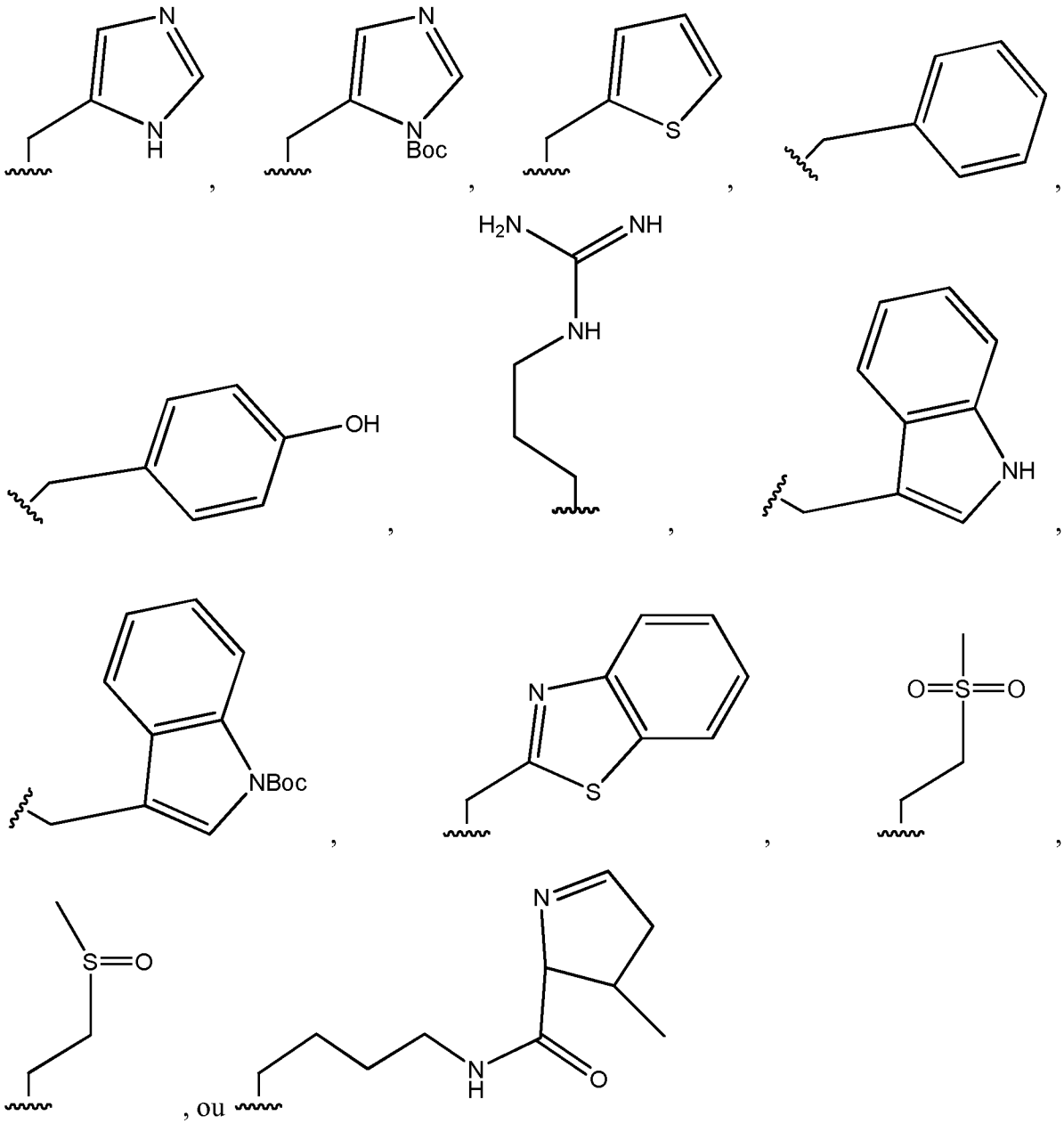
R_1 est un oxygène, un hydrogène ; un groupe alkyle éventuellement substitué ; un groupe alcényle éventuellement substitué ; un groupe aryle ; un groupe hétérocycloalkyle ; un groupe hétéroaryle ; un groupe hétérocycloalkylium ou un groupe hétéroarylium ;

R_2 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_3 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_4 est un méthyle ; un éthyle ; un *iso*-propyle ; un *sec*-butyle ; un *iso*-butyle ; un phényle ; un groupe représenté par les formules suivantes :





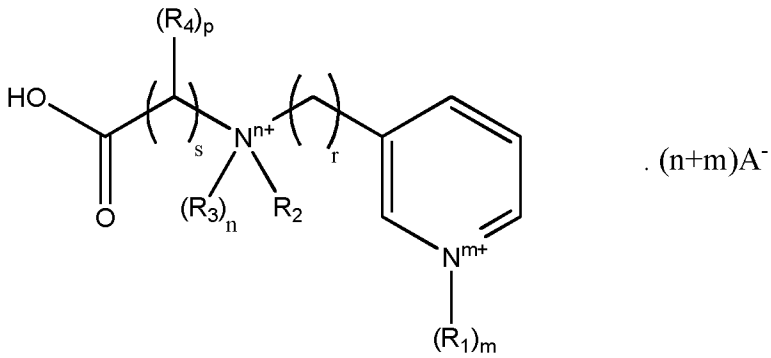
où le trait ondulé indique le site de fixation et Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle,
m et n sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;
p est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2;
r est un nombre entier de 1 à 12, de préférence choisi parmi 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11, et plus préférentiellement encore égal à 3 ;
s est un nombre entier choisi parmi 1, 2, 3, 4 et 5, de préférence 1 ou 2 ;
A^- est un anion choisi dans le groupe consistant en Cl^-, CF_3COO^-, $CF_3SO_3^-$, I^-, Br^-, ClO_4^- et leurs mélanges,
destiné à être utilisé en tant qu'agent biocide.

2. Composé selon la revendication 1 destiné à être utilisé pour inhiber la prolifération d'un organisme vivant, de préférence un organisme vivant choisi dans le groupe consistant en une

bactérie marine, une bactérie terrestre, une algue, et une micro-algue, en particulier une bactérie marine, une bactérie terrestre et une micro-algue.

3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 destiné à être utilisé en tant qu'agent antibactérien.

4. Utilisation d'un composé représenté par la Formule 1 suivante :



. (n+m)A-

Formule 1

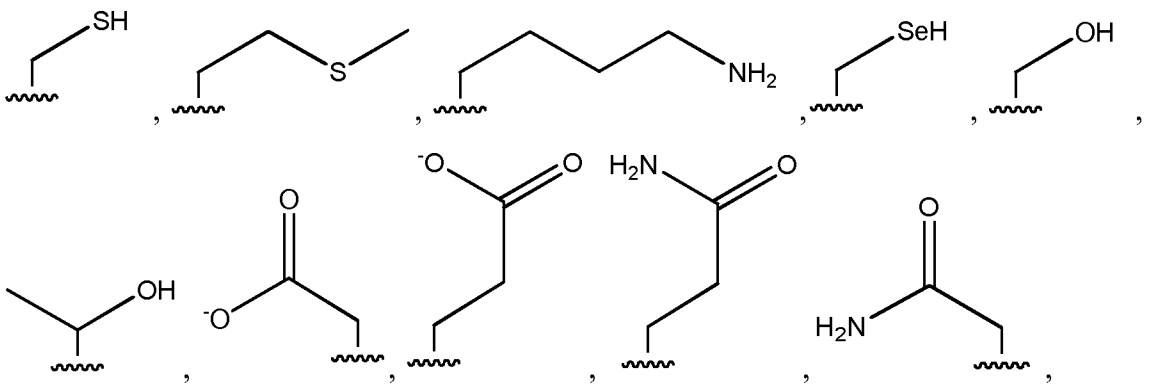
dans laquelle

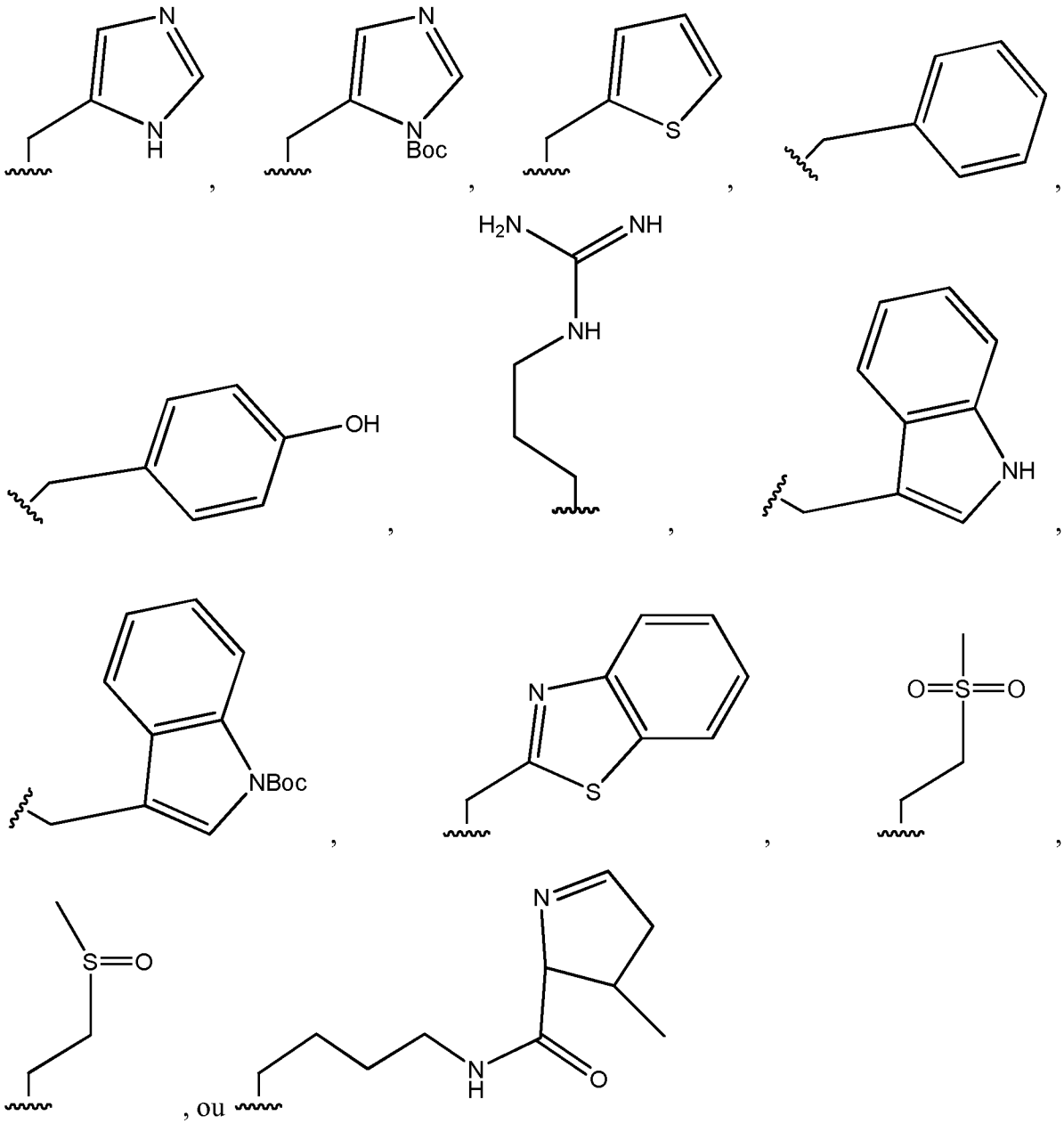
R_1 est un oxygène, un hydrogène ; un groupe alkyle éventuellement substitué ; un groupe alcényle éventuellement substitué ; un groupe aryle ; un groupe hétérocycloalkyle ; un groupe hétéroaryle ; un groupe hétérocycloalkylium ou un groupe hétéroarylium ;

R_2 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_3 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

R_4 est un méthyle ; un éthyle ; un *iso*-propyle ; un *sec*-butyle ; un *iso*-butyle ; un phényle ; un groupe représenté par les formules suivantes :





où le trait ondulé indique le site de fixation et Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle,

m et n sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;

p est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2 ;

r est un nombre entier de 1 à 12, de préférence choisi parmi 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11, et plus préférentiellement encore égal à 3 ;

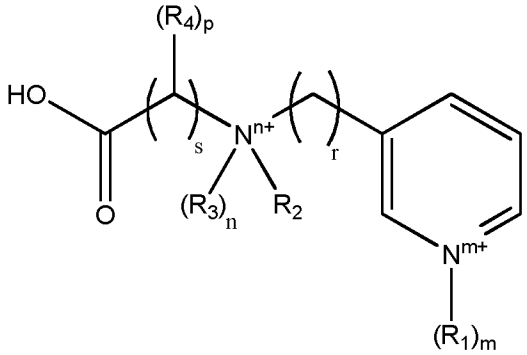
s est un nombre entier compris entre 1, 2, 3, 4 et 5, de préférence 1 ou 2 ;

A^- est un anion choisi dans le groupe consistant en Cl^-, CF_3COO^-, $CF_3SO_3^-$, I^-, Br^-, ClO_4^- et leur mélange,

en tant qu'agent biocide dans un produit destiné au domaine de la construction, dans une peinture antisalissure, en tant que conservateur dans un produit cosmétique,

5. Utilisation selon la revendication 4 en tant qu'agent antibactérien.

6. Composé représenté par la Formule 1 suivante :



. (n+m)A-

Formule 1

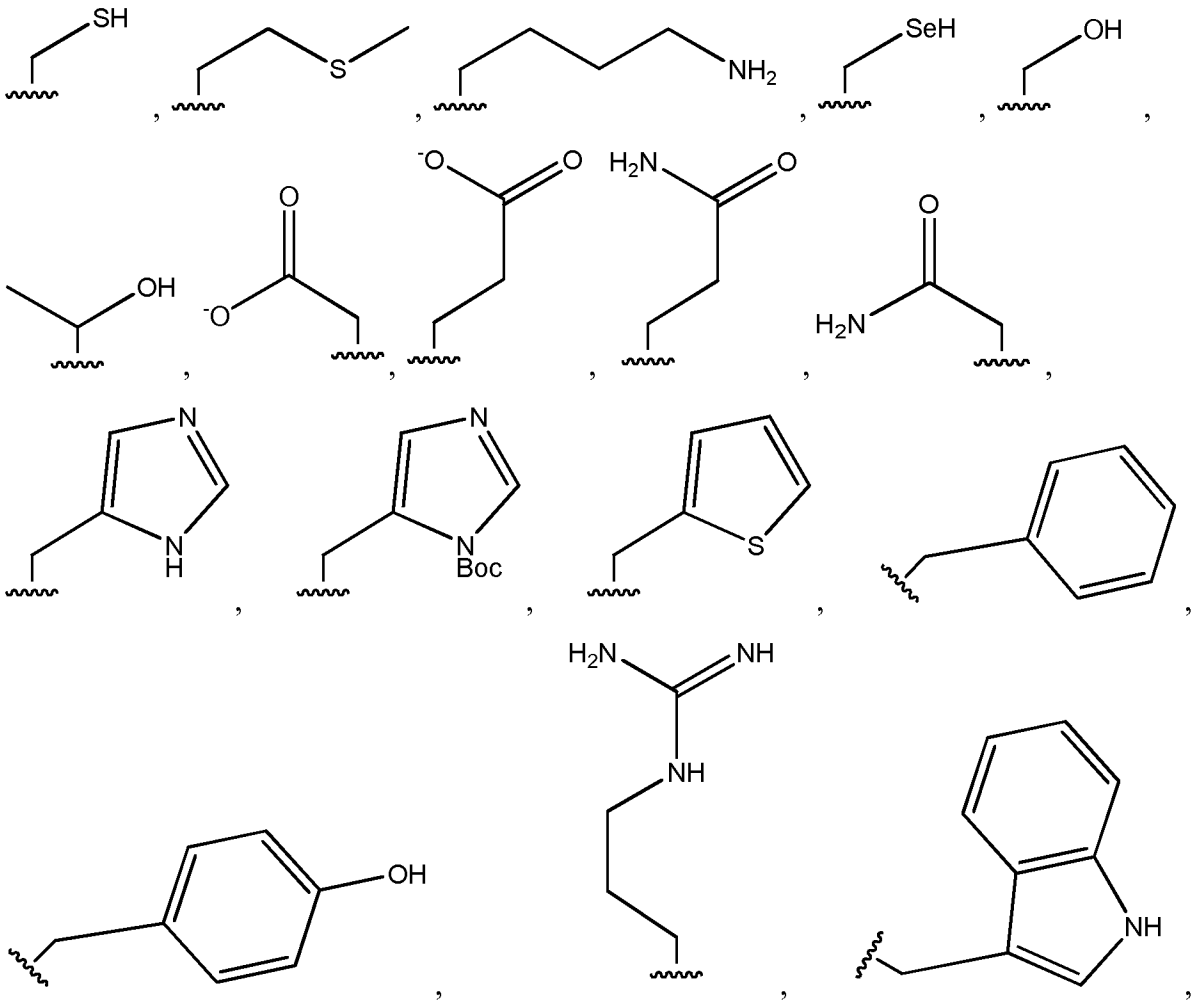
dans laquelle

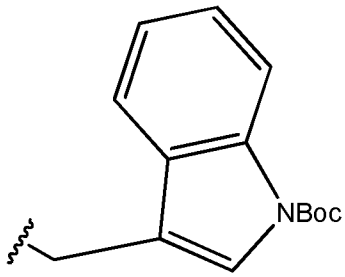
R_1 est un oxygène, un hydrogène ; un groupe alkyle éventuellement substitué ; un groupe alcényle éventuellement substitué ; un groupe aryle ; un groupe hétérocycloalkyle ; un groupe hétéroaryle ; un groupe hétérocycloalkylium ou un groupe hétéroarylium ;

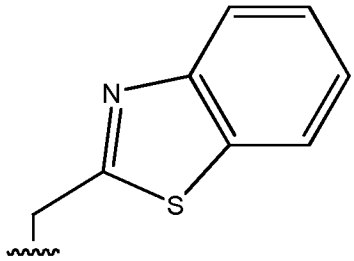
R_2 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

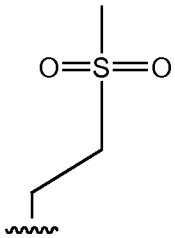
R_3 est un hydrogène ; un groupe alkoxycarbonyle ; un groupe alkyle ;

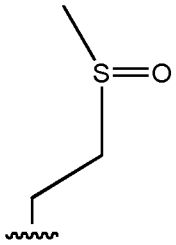
R_4 est un méthyle ; un éthyle ; un *iso*-propyle ; un *sec*-butyle ; un *iso*-butyle ; un phényle ;un groupe représenté par les formules suivantes :

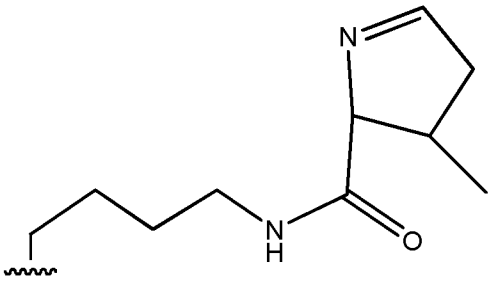




,


,


,


, ou


où le trait ondulé indique le site de fixation et Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle,

m et n sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;

p est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2 ;

r est un nombre entier compris entre 1 et 12, de préférence choisi parmi 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11, et plus préférentiellement encore égal à 3 ;

s est un nombre entier choisi parmi 1, 2, 3, 4 et 5, de préférence 1 ou 2 ;

A^- est un anion choisi dans le groupe consistant en Cl^-, CF_3COO^-, $CF_3SO_3^-$, I^-, Br^-, ClO_4^- et leurs mélanges;

avec la condition que si :

1) m = 0, n = 0, p = 0, r = 3, s = 2 alors R_2 n'est pas un hydrogène,
2) m = 0, n = 0, p = 0, r = 2, s = 2 alors R_2 n'est pas un hydrogène, et
3) m = 0, n = 0, p = 1, r = 3, s = 1 R_2 est Boc, alors R_4 n'est pas un méthyle.

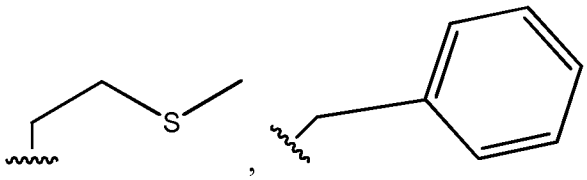
7. Composé selon la revendication 6 caractérisé en ce que

R_1 est un oxygène, un hydrogène; un groupe alkyle substitué par un groupe hétéroaryle ou par un groupe hétéroarylium, de préférence un hydrogène; un 3-propylpyridine ou un 3-propylpyridinium,

R_2 est un hydrogène; un groupe alkoxycarbonyle, de préférence un hydrogène ou un *tert*-butyloxycarbonyle,

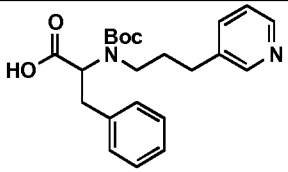
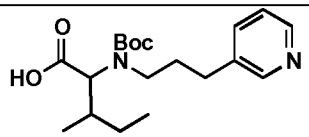
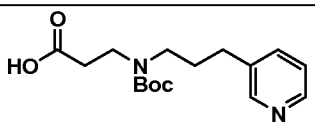
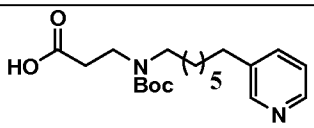
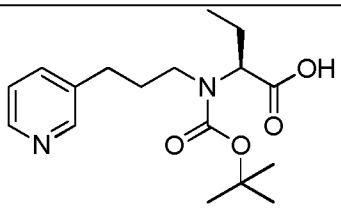
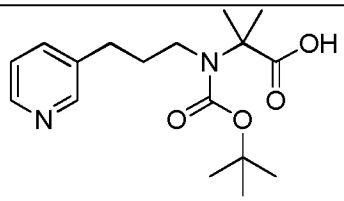
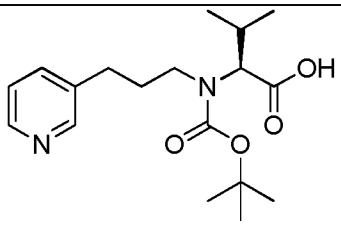
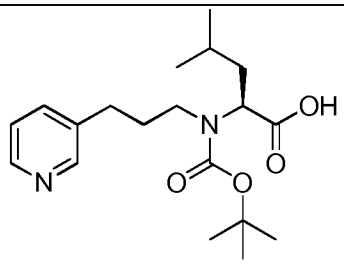
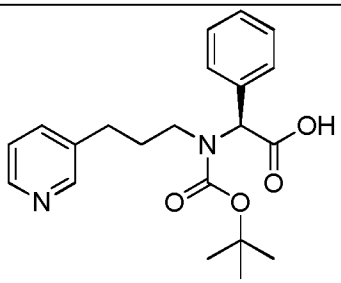
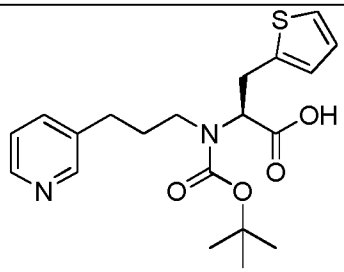
R_3 est un hydrogène; un groupe alkoxycarbonyle, de préférence un hydrogène, et

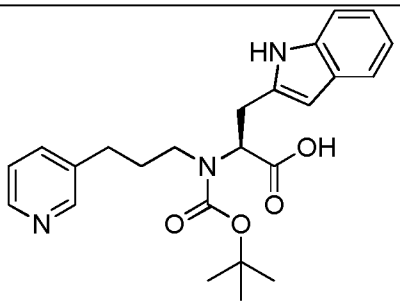
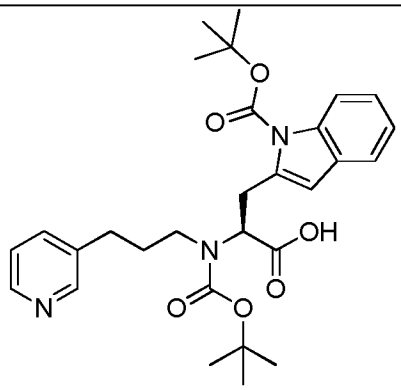
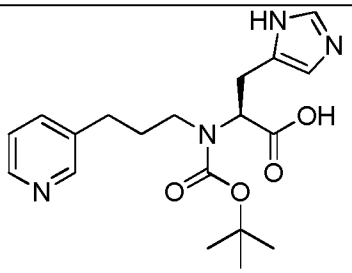
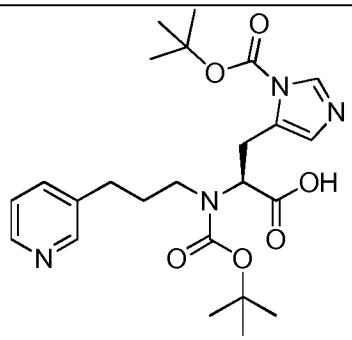
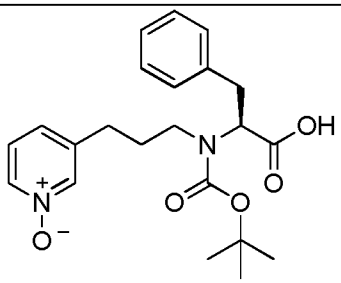
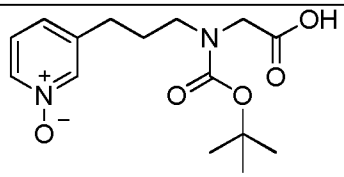
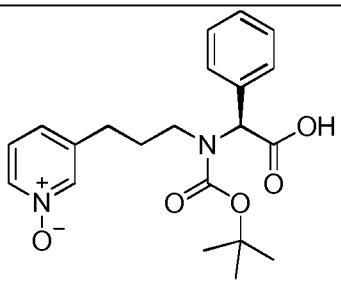
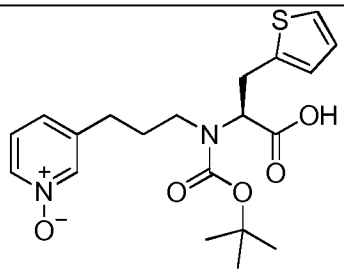
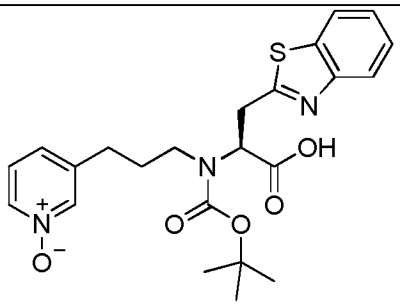
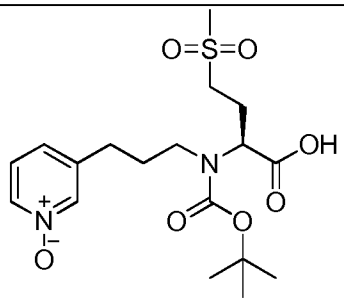
R_4 est un *sec*-butyle; un groupe représenté par les formules suivantes :

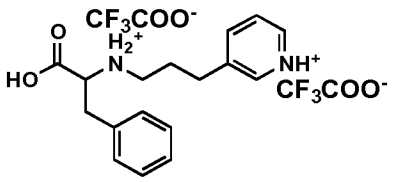
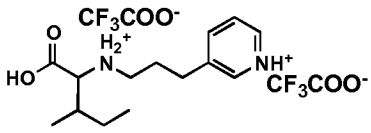
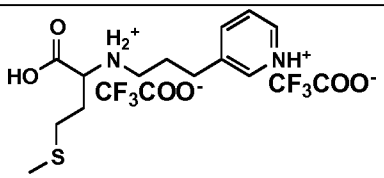
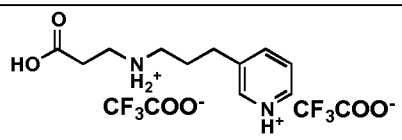
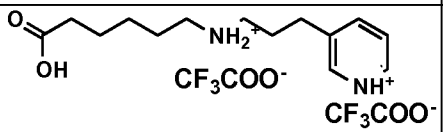
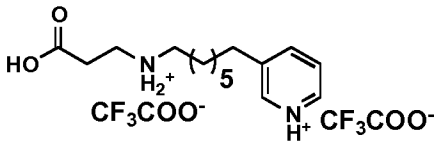
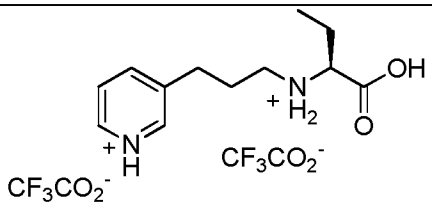
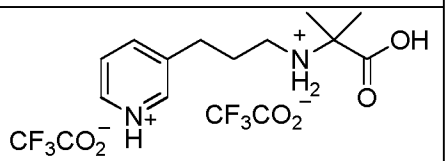
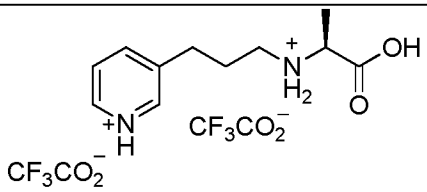
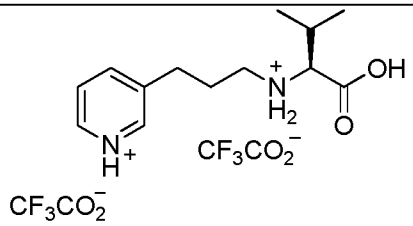
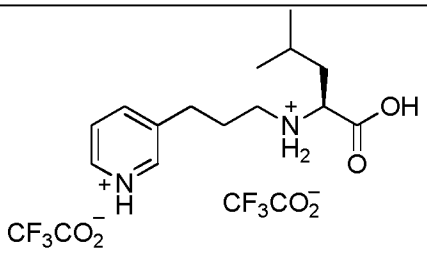
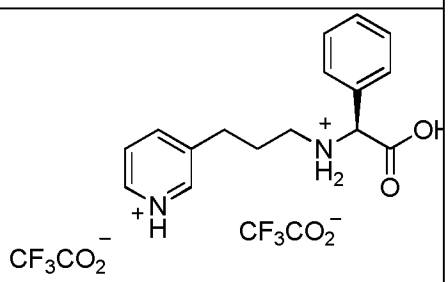
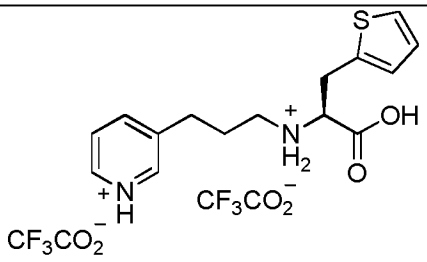
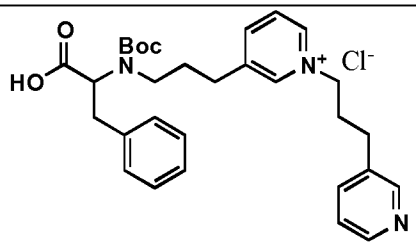


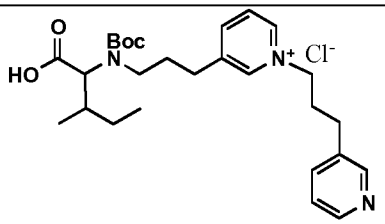
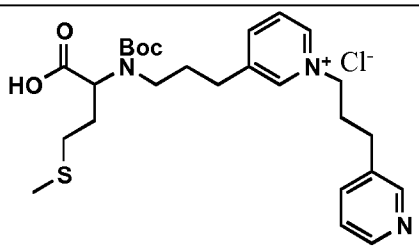
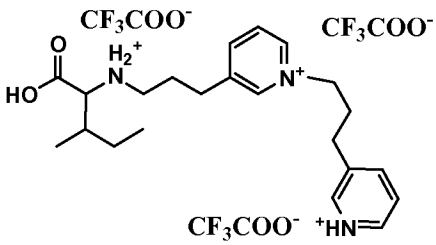
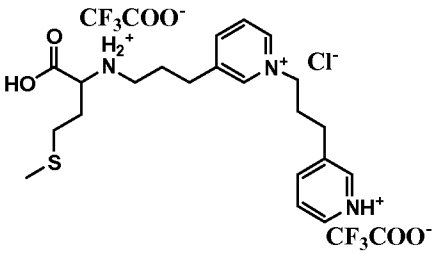
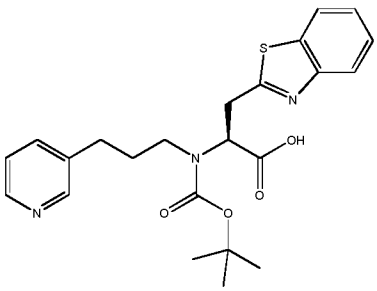
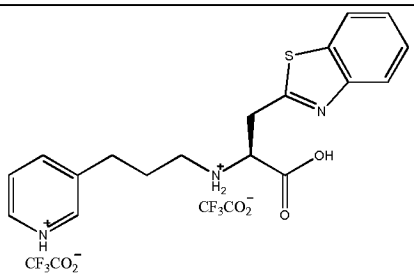
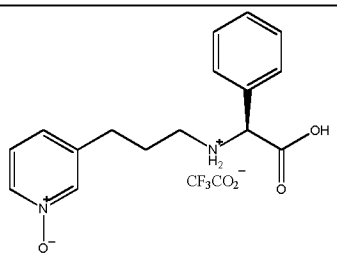
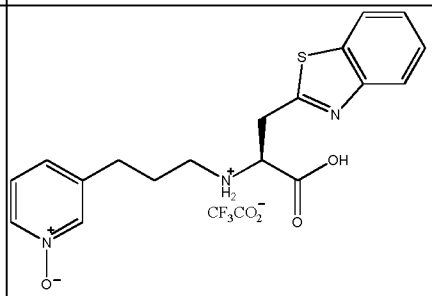
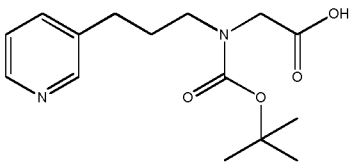
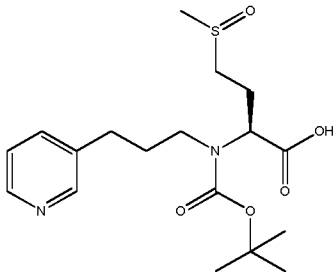
8. Composé selon la revendication 6 ou 7 choisi parmi les composés du Tableau 1 suivant :

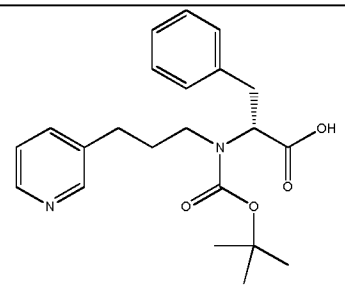
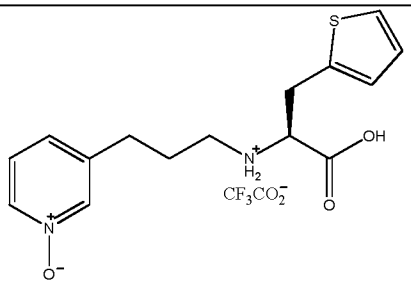
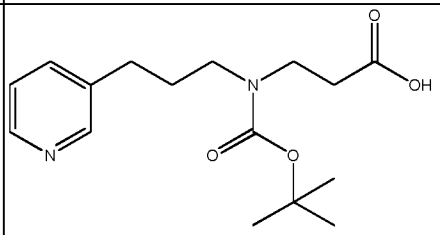
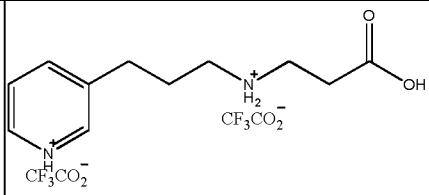
Tableau 1

Composé N°	Formules	Composé N°	Formules
14		15	
17		19	
20		21	
23		24	
25		26	

27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		53	

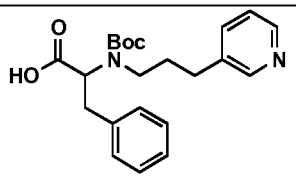
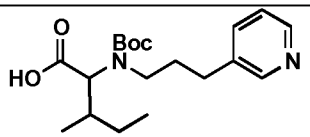
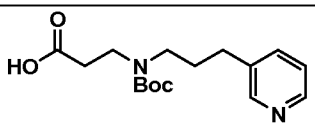
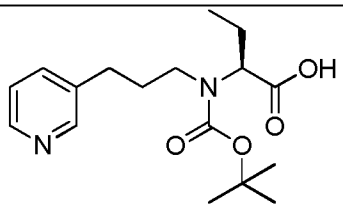
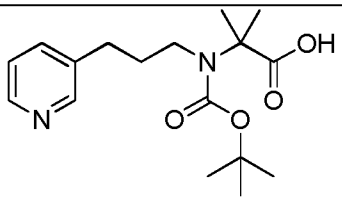
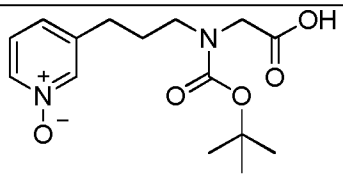
54		55	
57		58	
59		60	
61		62	
64		65	

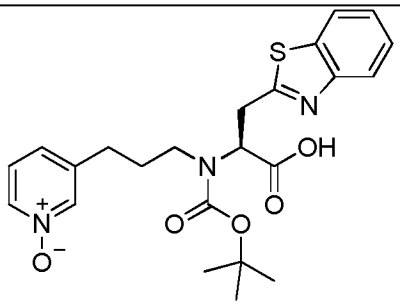
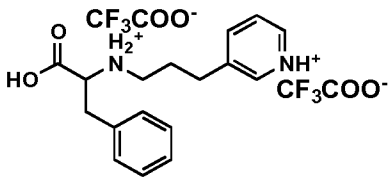
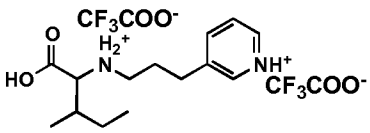
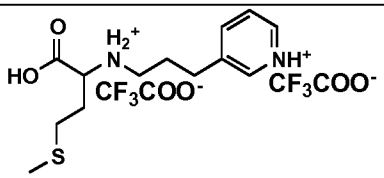
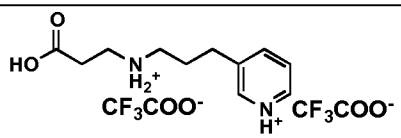
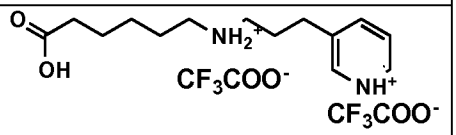
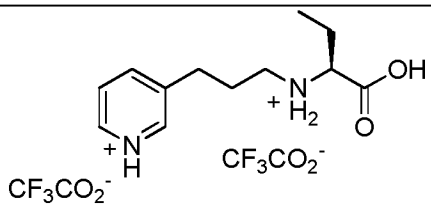
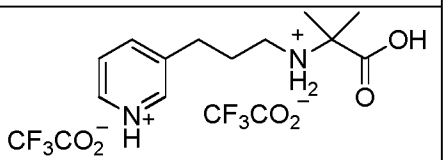
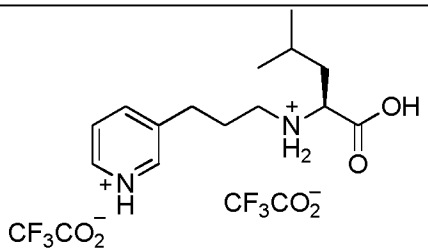
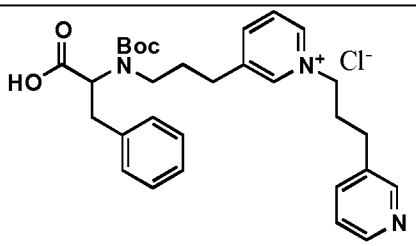
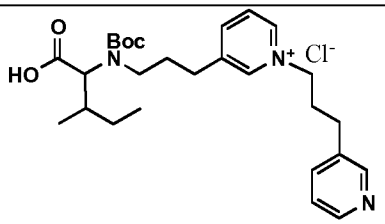
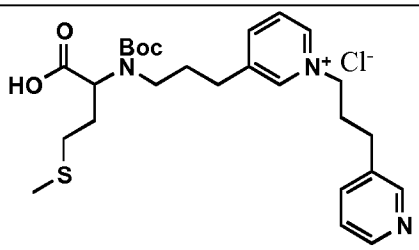
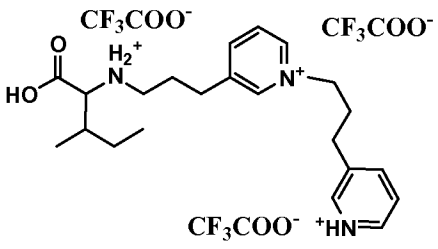
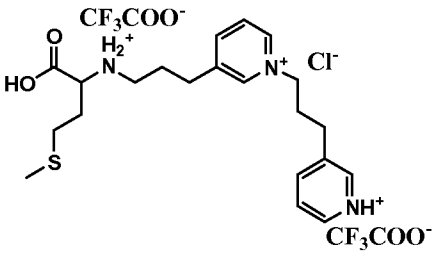
66		67	
68		69	

dans lesquelles Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 choisi parmi les composés du Tableau 2 suivant :

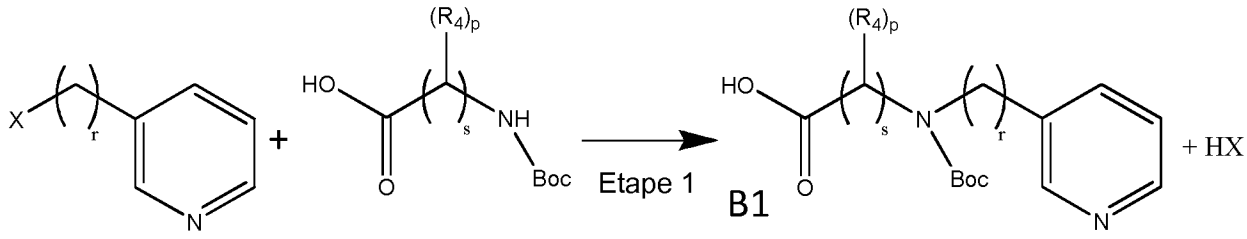
Tableau 2

Composé N°	Formules	Composé N°	Formules
14		15	
17		20	
21		32	

35		37	
38		39	
40		41	
43		44	
47		53	
54		55	
57		58	

dans lesquelles Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyle.

10. Procédé d'obtention d'un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 6 à 9, comprenant l'étape suivante :



dans lequel X est un halogène, par exemple le brome, le chlore, le fluor, l'iode, de préférence le chlore.

11. Composition comprenant au moins un composé de Formule 1 telle que définie dans la revendication 1 ou au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 6 à 9 ou obtenu par le procédé selon la revendication 10 et un excipient et/ou un solvant.

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une peinture antisalissure.

13. Composé de Formule 1 telle que définie dans la revendication 1 ou un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 6 à 9 ou obtenu par le procédé selon la revendication 10 destiné à être utilisé comme médicament.

14. Composé selon la revendication 13 destiné à être utilisé comme antibiotique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2015/052528

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/38 A61P31/04 A61K31/4406 A61K31/4425 C09D5/14
C09D5/16 C07D401/12 C07D409/12 C07D417/12 A61P31/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K C09D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ASHLEY C. GUCINSKI ET AL: "Structural Influences on Preferential Oxazolone versus Diketopiperazine b 2 + Ion Formation for Histidine Analogue-Containing Peptides", THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY A, vol. 116, no. 17, 3 May 2012 (2012-05-03), pages 4296-4304, XP055160967, ISSN: 1089-5639, DOI: 10.1021/jp300262d page 4297; compounds 3-pyridylalanine	6,11
X	WO 2008/003697 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; CHAMBERS LAURA J [GB]; GLEAVE ROBERT [GB]; SENGE) 10 January 2008 (2008-01-10) page 88, line 16 - line 20	6,11

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 November 2015	20/11/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fanni, Stefano

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HIROSHI SHIMENO ET AL: "Effect of combined administration of tryptophan with putative tryptophan pyrrolase inhibitors, DL-3-pyridylalanine, allopurinol or nicotinamide, on brain serotonin concentration", CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 32, no. 6, 1 January 1984 (1984-01-01), pages 2353-2363, XP055226545, compounds 3-PA ----- MARVIN J. KARTEN ET AL: "N-Substituted DL-Aspartic Acids and [beta]-Methyl Esters", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 3, 1 May 1966 (1966-05-01), pages 447-448, XP055160982, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm00321a060 compound 7 ----- KIMIAKI YAMANO ET AL: "New Amino Acids from Clifucybe Acromektafga. I^ Possible Intermediates in thi Biogenesis' Mushroom Toxins, Acromelic Acids bf", TETRAHEDRON, vol. 49, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 2427-2436, XP055160977, compound 7 ----- DESROY N ET AL: "Towards Gram-negative antivirulence drugs: New inhibitors of HldE kinase", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 17, no. 3, 1 February 2009 (2009-02-01), pages 1276-1289, XP025925755, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2008.12.021 [retrieved on 2009-01-31] the whole document -----	6,11,13 6,11 6,11 1-14

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2015/052528

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008003697 A1	10-01-2008	AR 061815 A1	24-09-2008
		AU 2007271182 A1	10-01-2008
		BR PI0714062 A2	18-12-2012
		CA 2655675 A1	10-01-2008
		CR 10545 A	27-01-2009
		CR 20140515 A	01-12-2014
		DK 2049478 T3	09-07-2012
		EA 200970085 A1	30-06-2009
		EP 2049478 A1	22-04-2009
		ES 2385505 T3	25-07-2012
		HK 1127604 A1	05-10-2012
		HR P20120505 T1	31-07-2012
		JP 5283620 B2	04-09-2013
		JP 2009542595 A	03-12-2009
		KR 20090028808 A	19-03-2009
		KR 20140016431 A	07-02-2014
		MA 30607 B1	01-07-2009
		PE 09972008 A1	02-10-2008
		PT 2049478 E	16-07-2012
		SI 2049478 T1	31-08-2012
		TW 200819127 A	01-05-2008
		US 2008009541 A1	10-01-2008
		US 2010144829 A1	10-06-2010
		WO 2008003697 A1	10-01-2008

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2015/052528

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D213/38 A61P31/04 A61K31/4406 A61K31/4425 C09D5/14
C09D5/16 C07D401/12 C07D409/12 C07D417/12 A61P31/00
ADD.
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D A61K C09D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ASHLEY C. GUCINSKI ET AL: "Structural Influences on Preferential Oxazolone versus Diketopiperazine b 2 + Ion Formation for Histidine Analogue-Containing Peptides", THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY A, vol. 116, no. 17, 3 mai 2012 (2012-05-03), pages 4296-4304, XP055160967, ISSN: 1089-5639, DOI: 10.1021/jp300262d page 4297; composés 3-pyridylalanine ----- WO 2008/003697 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; CHAMBERS LAURA J [GB]; GLEAVE ROBERT [GB]; SENGE) 10 janvier 2008 (2008-01-10) page 88, ligne 16 - ligne 20 ----- -/--	6,11
X		6,11

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
9 novembre 2015	20/11/2015

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fanni, Stefano

2

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	HIROSHI SHIMENO ET AL: "Effect of combined administration of tryptophan with putative tryptophan pyrrolase inhibitors, DL-3-pyridylalanine, allopurinol or nicotinamide, on brain serotonin concentration", CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 32, no. 6, 1 janvier 1984 (1984-01-01), pages 2353-2363, XP055226545, composés 3-PA	6,11,13
X	MARVIN J. KARTEN ET AL: "N-Substituted DL-Aspartic Acids and [beta]-Methyl Esters", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 3, 1 mai 1966 (1966-05-01), pages 447-448, XP055160982, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm00321a060 composé 7	6,11
X	KIMIAKI YAMANO ET AL: "New Amino Acids from Clifucybe Acromektafga. I^ Possible Intermediates in thi Biogenesis' Mushroom Toxins, Acromelic Acids bf", TETRAHEDRON, vol. 49, 1 janvier 1993 (1993-01-01), pages 2427-2436, XP055160977, composé 7	6,11
A	DESROY N ET AL: "Towards Gram-negative antivirulence drugs: New inhibitors of HldE kinase", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 17, no. 3, 1 février 2009 (2009-02-01), pages 1276-1289, XP025925755, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2008.12.021 [extrait le 2009-01-31] le document en entier	1-14

2

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2015/052528

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2008003697 A1	10-01-2008	AR 061815 A1	24-09-2008
		AU 2007271182 A1	10-01-2008
		BR PI0714062 A2	18-12-2012
		CA 2655675 A1	10-01-2008
		CR 10545 A	27-01-2009
		CR 20140515 A	01-12-2014
		DK 2049478 T3	09-07-2012
		EA 200970085 A1	30-06-2009
		EP 2049478 A1	22-04-2009
		ES 2385505 T3	25-07-2012
		HK 1127604 A1	05-10-2012
		HR P20120505 T1	31-07-2012
		JP 5283620 B2	04-09-2013
		JP 2009542595 A	03-12-2009
		KR 20090028808 A	19-03-2009
		KR 20140016431 A	07-02-2014
		MA 30607 B1	01-07-2009
		PE 09972008 A1	02-10-2008
		PT 2049478 E	16-07-2012
		SI 2049478 T1	31-08-2012
		TW 200819127 A	01-05-2008
		US 2008009541 A1	10-01-2008
		US 2010144829 A1	10-06-2010
		WO 2008003697 A1	10-01-2008