

(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
14 janvier 2010 (14.01.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/004231 A2

(51) Classification internationale des brevets :

C07C 257/14 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
C07C 271/16 (2006.01) A61P 33/00 (2006.01)
C07C 279/08 (2006.01) C07C 277/00 (2006.01)
C07C 279/12 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
C07C 279/24 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2009/051388

(22) Date de dépôt international :

10 juillet 2009 (10.07.2009)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

08/03940 10 juillet 2008 (10.07.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ NANCY 1
[FR/FR]; 24-30, rue Lionnois, BP 60120, F-54003 Nancy
Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DUVAL,
Raphaël, Emmanuel [FR/FR]; 7, rue du Baron Nicolas
Charles de Vincent, F-57170 Bioncourt (FR). GRARE,
Marion [FR/FR]; 23, rue de la Grange aux Belles,
F-75010 Paris (FR). MOURER, Maxime [FR/FR]; 19,
rue de Montrichard, Bâtiment 1, entrée 2, F-54700 Pont A

Mousson (FR). REGNOUF-DE-VAINS, Jean-Bernard
[FR/FR]; 12, allée Pierre de Coubertin, F-54420
Saulxures-les-Nancy (FR).

(74) Mandataire : GROSSET-FOURNIER, Chantal; 54,
rue Saint-Lazare, F-75009 Paris (FR).

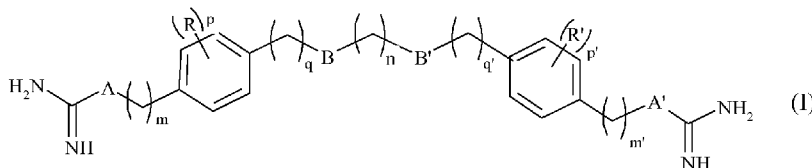
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasienn (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (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, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : NOVEL COMPOUNDS, USE THEREOF AS MEDICAMENTS, AND METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF

(54) Titre : NOUVEAUX COMPOSES, LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENTS, ET LEUR PROCÉDE DE PREPARATION



(57) Abstract : The invention relates to novel compounds having the following formula (I) in which: n is an integer from 1 to 12, in particular from 1 to 8, m and m' are, independently of one another, integers from 0 to 8, - q and q' are, independently of one another, integers from 0 to 2, p and p' are, independently of one another, integers from 0 to 4, A and A' are, independently of one another, a CH₂ group, (in the particular case of amidines) an NH group or an NR" group, in which R" is a linear or branched alkyl group containing from 1 to 3 carbon atoms, - B and B' are, independently of one another, an oxygen atom or a CH₂ group, and R and R' are, independently of one another, a halogen, such as chlorine, bromine, iodine or fluorine atoms, or a linear or branched alkyl group containing from 1 to 3 carbon atoms, to the use thereof as medicaments and to the method for the preparation thereof.

(57) Abrégé : L' invention concerne de nouveaux composés de formule (I) dans laquelle : n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8; m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 8; q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2; p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4; A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, (cas particulier des amidines) un groupe NH ou un groupe NR", dans lequel R" est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié; B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂; R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, leur utilisation comme médicaments et leur procédé de préparation.



WO 2010/004231 A2

Publiée :

- *sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)*

Nouveaux composés, leur utilisation comme médicaments, et leur procédé de préparation.

L'invention concerne de nouveaux composés, leur utilisation comme médicaments et leur
5 procédé de préparation.

De nombreuses molécules ayant une activité anti-infectieuse (antiseptiques et/ou
antibiotiques) sont connues et commercialisées, par exemple l'hexamidine et la chlorhexidine.
Cependant, l'apparition de phénomènes de résistance à ces molécules a été constatée, et par
10 conséquent, à terme, il est plus que probable que ces produits deviennent non utilisables car
inefficaces.

Actuellement, les infections nosocomiales (IN) constituent un problème majeur de santé
publique. Les agents responsables d'IN peuvent être des bactéries, des virus ou des
15 champignons.

On désigne par IN toute infection survenant dans un délai d'au moins 48 h (pour les
infections bactériennes) ou dans un délai correspondant à la période d'incubation du germe
(pour les infections virales et fongiques) après l'admission ou à la suite d'une hospitalisation,
20 et si elle était absente à l'admission à l'hôpital. Le caractère nosocomial d'une infection du
site opératoire est affirmé si elle survient dans les 30 jours suivant l'intervention, ou dans
l'année s'il s'agit de l'implantation de matériel étranger (prothèse, implant), et ceci bien que
le malade ne soit plus hospitalisé.

25 Les IN sont préoccupantes de part leur morbidité importante, de la mortalité associée, du
surcoût hospitalier non négligeable et de l'émergence de bactéries résistantes à plusieurs
familles d'antibiotiques (BMR : Bactéries Multi-Résistantes).

Les IN les plus fréquemment rencontrées sont les infections urinaires (30%), les infections
30 respiratoires (15%), les infections du site opératoire (14%) et les infections de la peau et des
tissus mous (10%).

Parmi les germes responsables d'IN, les bactéries apparaissent en première ligne. Les plus souvent en cause sont *Escherichia coli* (25%) (bactérie de la flore commensale intestinale, responsable d'infections urinaires), *Staphylococcus aureus* (19%) (bactérie de la flore commensale cutanée et nasale, responsable d'infections cutanées et du site opératoire),
5 *Pseudomonas aeruginosa* (10%) (bactérie opportuniste, responsable de pneumonies graves et d'infections cutanées), *Enterococcus spp* (6%) (bactérie de la flore commensale intestinale et responsable essentiellement d'infections urinaires).

De façon globale, le taux de résistance aux antibiotiques des bactéries responsables d'IN
10 est élevé et la proportion de BMR observée en France est parmi les plus importantes d'Europe ; les pays d'Europe du Nord (Danemark, Pays Bas, Norvège...) étant caractérisés par un très faible taux de multi-résistance aux antibiotiques. Cette situation préoccupante est liée à un usage excessif et souvent inadapté des antibiotiques : prescriptions inappropriées, doses inadéquates, durée de traitement inadaptée, ...

15

A l'heure actuelle, 52% des *Staphylococcus aureus* isolés à l'hôpital au cours d'IN sont résistants à la méticilline (on parle de SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méticilline), cet antibiotique de la famille des pénicillines constituant le traitement de référence des staphylocoques. A cela s'ajoute l'émergence de souches de SARM résistantes à
20 de nombreuses autres familles d'antibiotiques : macrolides, aminosides, fluoroquinolones, voire glycopeptides (antibiotiques de choix dans le traitement des infections à staphylocoques, souvent dernier recours en cas d'infection sévère). D'autres germes hospitaliers multi-résistants posent problème :

- (i) les entérobactéries résistantes aux β lactamines (15%) (on parle de EBLSE : Entérobactéries à β -Lactamase à Spectre Etendu, les β lactamases étant des enzymes responsables de la dégradation des β -Lactamines),
25
- (ii) les entérocoques résistants aux glycopeptides (10%) (on parle d'ERV : Entérocoques Résistants à la Vancomycine, la vancomycine étant avec la teicoplanine un des membres de la famille des glycopeptides),
- (iii) *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux céphalosporines de 3^{ème} génération
30 (25%),...

Le danger est de se retrouver face à une impasse thérapeutique :

- soit aucun composé n'est plus disponible à des fins de traitement d'infections nosocomiales, généralement graves puisque touchant des patients fragilisés,
- soit les composés restant à disposition présentent une toxicité telle que leur usage est limité, voire non envisageable.

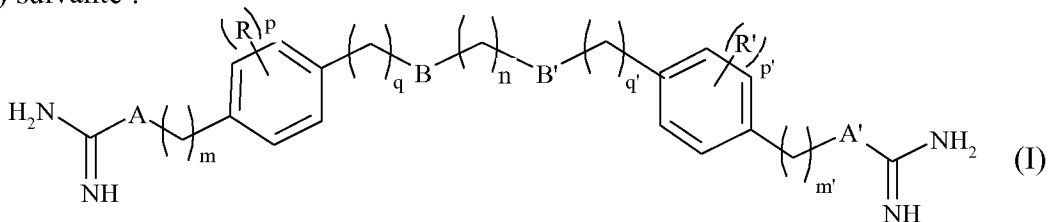
5

Par conséquent, il est essentiel de proposer de nouvelles molécules alternatives ayant une activité anti-infectieuse.

Un des aspects de l'invention est de fournir de nouveaux composés pour lutter contre les infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires.

Un des aspects de l'invention concerne l'utilisation de composés pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires.

De façon générale, l'invention concerne l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) suivante :



20

dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 8, notamment 1 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂,
- R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

30

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (I) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies associées à des infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires.

Par « groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié », on désigne les groupes méthyle, éthyle, n-propyle et isopropyle.

10 L'expression « sel d'acide physiologiquement acceptable » signifie que les composés de la formule (I), définie ci-dessus, peuvent exister sous forme d'amidinium (lorsque A et/ou A' représente(nt) -CH₂-) ou de guanidinium (lorsque A et/ou A' représente(nt) NH ou NR'') par réaction d'un acide inorganique ou d'un acide organique, sur un composé de formule (I).

Des exemples d'acides inorganiques permettant l'obtention de sels physiologiquement acceptables incluent sans être limités à ceux-ci, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, 15 l'acide nitrique, l'acide carbonique, l'acide formique, l'acide monohydrogencarbonique, l'acide phosphorique, l'acide monohydrogénophosphorique, l'acide dihydrogénophosphorique, l'acide perchlorique, l'acide sulfurique, l'acide monohydrogénosulfurique, l'acide iodhydrique.

20 Des exemples d'acides organiques permettant l'obtention de sels physiologiquement acceptables incluent sans être limités à ceux-ci, l'acide acétique, l'acide lactique, l'acide propionique, l'acide butyrique, l'acide isobutyrique, l'acide palmique, l'acide maléique, l'acide glutamique, l'acide hydroxymaléique, l'acide malonique, l'acide benzoïque, l'acide succinique, l'acide glycolique, l'acide subérique, l'acide fumarique, l'acide mandélique, 25 l'acide phthalique, l'acide salicylique, l'acide benzènesulfonique, l'acide *p*-toluènesulfonique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide hydroxynaphthoïque.

Les sels d'acides aminés, tels que les arginates et leurs équivalents sont également inclus ainsi que les sels d'acides organiques tels que l'acide glucuronique ou l'acide galacturonique et leurs équivalents (voir, par exemple, Berge et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of* 30 *Pharmaceutical Science*, **1977**, 66, 1-19).

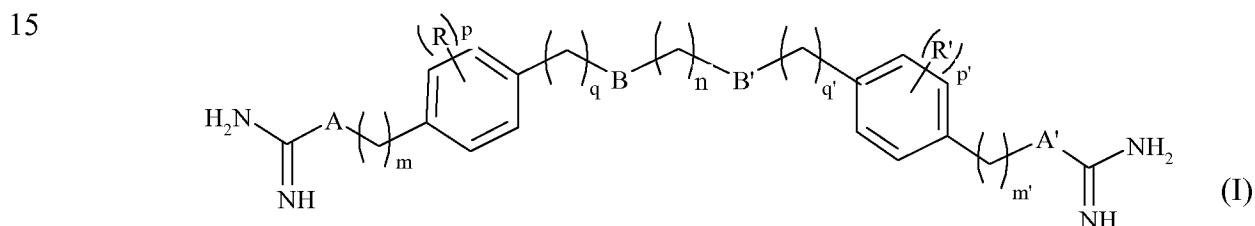
Les termes « n représente un nombre entier compris de 1 à 12 » désignent tous les nombres entiers 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 et 12. Cette définition s'applique à la formule (I) mais également aux autres formules ci-dessous.

Les termes « m et m' » représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 8 » désignent tous les nombres entiers 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 et 8. Cette définition s'applique à la formule (I) mais également aux autres formules ci-dessous.

5 Les termes « q et q' » représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2 » désignent les nombres entiers 0, 1 et 2. Cette définition s'applique à la formule (I) mais également aux autres formules ci-dessous.

10 Les termes « p et p' » représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4 » désignent les nombres entiers 0, 1, 2, 3 et 4. Cette définition s'applique à la formule (I) mais également aux autres formules ci-dessous.

L'invention concerne également l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) suivante :



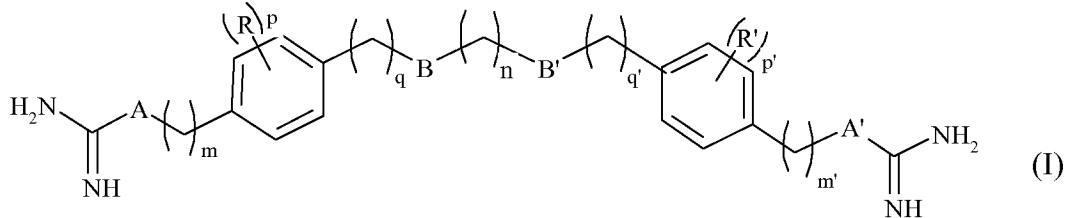
20 dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- 25 - A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂,
- 30 - R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (I) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies associées à des infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires.

L'invention concerne également l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) suivante :



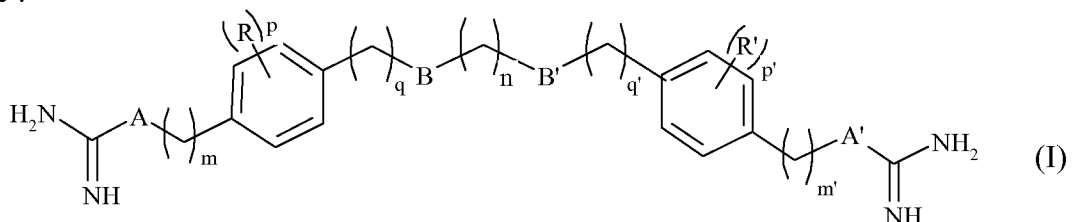
dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' sont égaux à 2,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂,
- R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (I) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies associées à des infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires.

L'invention concerne également l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) suivante :



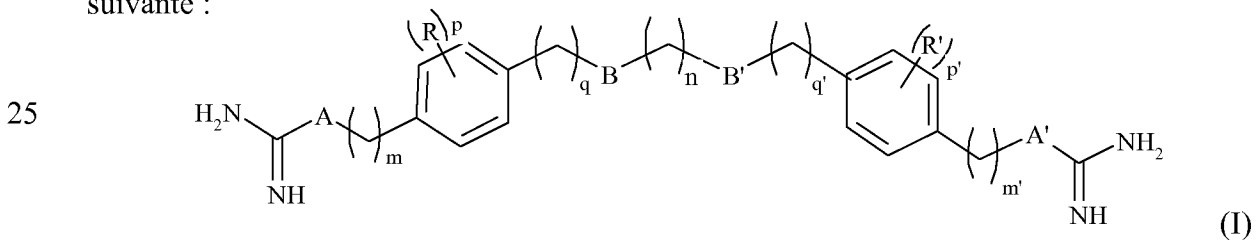
dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 8,
5 notamment 1 à 8,
- q et q' sont égaux à 0,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, un groupe NH
ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,
10 linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un
groupe CH₂,
- R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore,
brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou
15 ramifié,

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (I) tel
qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies associées à des
20 infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires.

L'invention concerne également l'utilisation d'au moins un composé de formule (I)
suivante :



dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 8,
30 notamment 1 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' sont égaux à 0,

- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un

5

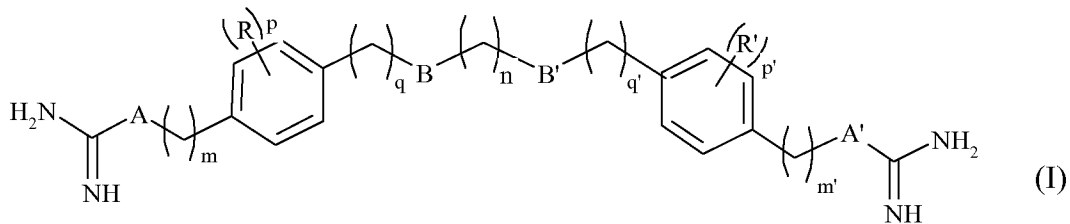
ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (I) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies associées à des infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires.

10

L'invention concerne également l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) suivante :

15



dans laquelle :

20

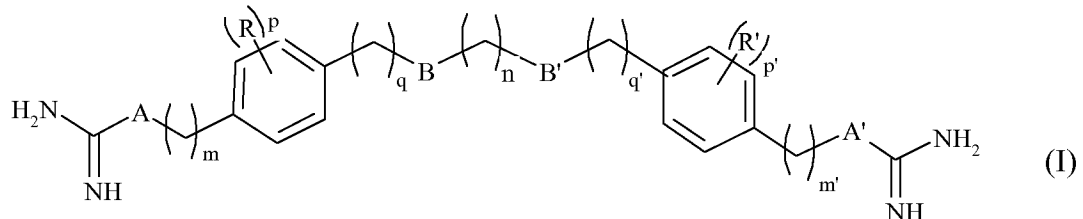
- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' sont égaux à 2,
- q et q' sont égaux à 0,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un
- R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou

30

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (I) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies associées à des infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires.

L'invention concerne également l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) suivante :

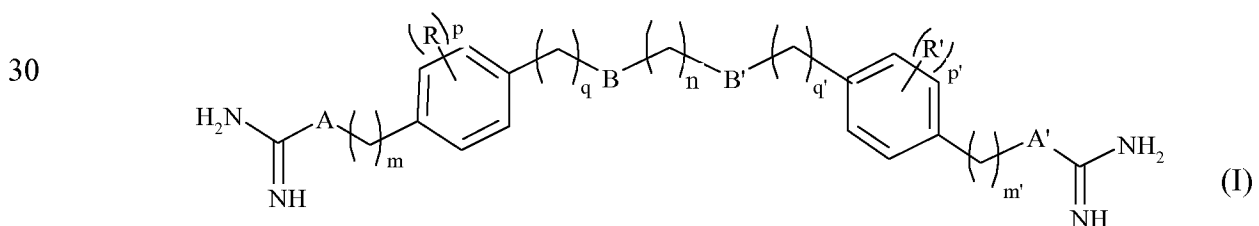


dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
 - m et m' sont égaux à 2,
 - q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
 - 15 - p et p' sont égaux à 0,
 - A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
 - B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un
 - 20 groupe CH₂,
- ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (I) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies associées à des infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires.

L'invention concerne également l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) suivante :



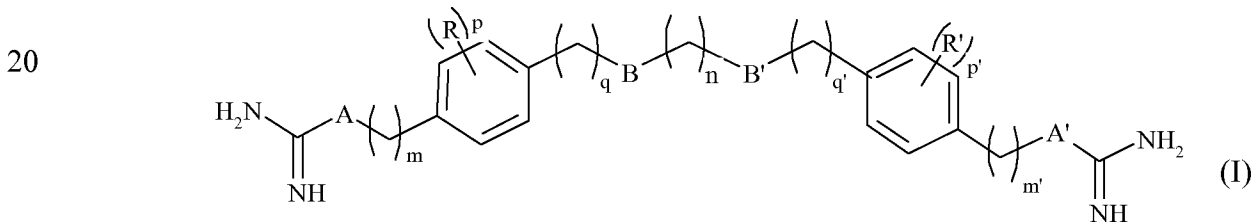
dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
 - m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 8, notamment 1 à 8,
 - q et q' sont égaux à 0,
 - 5 - p et p' sont égaux à 0,
 - A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
 - B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un
 - 10 groupe CH₂,
- ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (I) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies associées à des

15 infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires.

L'invention concerne également l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) suivante :



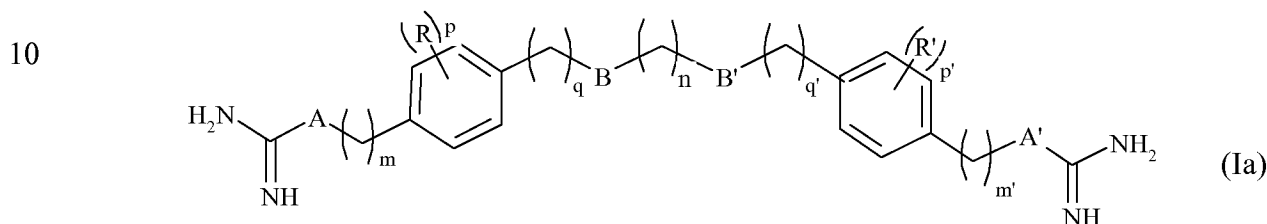
dans laquelle :

- 25 - n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' sont égaux à 2,
- q et q' sont égaux à 0,
- p et p' sont égaux à 0,
- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, un groupe NH
- 30 ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un
- groupe CH₂,

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (I) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies associées à des infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires.

L'invention concerne également l'utilisation d'au moins un composé de formule (Ia) suivante :



dans laquelle :

- 15
- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
 - m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 8, notamment 1 à 8,
 - q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
 - p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,

20

 - A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
 - B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂,

25

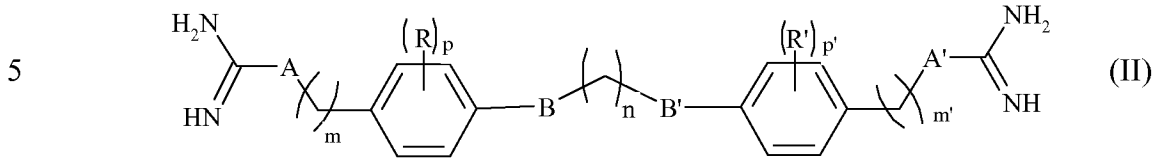
 - R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (I) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies associées à des infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires.

Les composés de formule (Ia) correspondent aux composés de formule (I) dans lesquels A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR''.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, la formule des composés pour l'utilisation telle que définie ci-dessus est la formule (II) suivante :



dans laquelle :

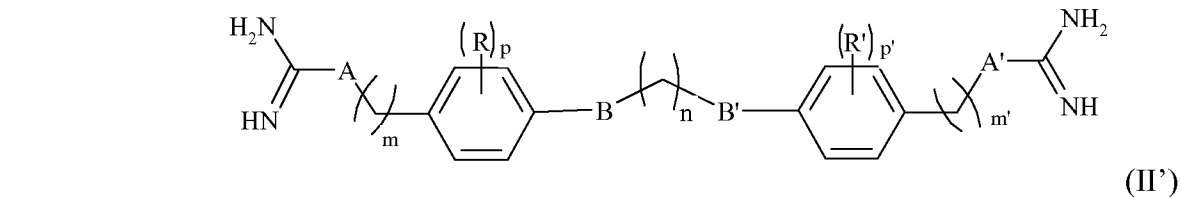
- B, B', R, R', m, m', n, p, p' sont tels que définis ci-dessus, et,
- 10 - A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (II) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

15

La formule des composés de formule (II) correspond à la formule (I), dans laquelle q et q' sont égaux à 0.

20 Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, la formule des composés pour l'utilisation telle que définie ci-dessus est la formule (II') suivante :



25

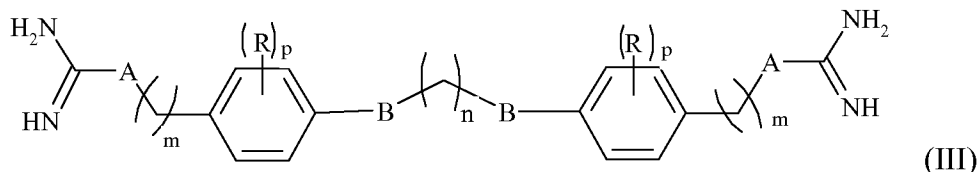
dans laquelle :

- B, B', R, R', m, m', n, p, p' sont tels que définis ci-dessus, et,
- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- 30

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (II') tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

La formule des composés de formule (II') correspond à la formule (Ia), dans laquelle q et q' sont égaux à 0.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, la formule des composés pour l'utilisation telle que définie ci-dessus est la formule (III) suivante :



10

dans laquelle :

- B, R, m, n, p sont tels que définis ci-dessus, et,
- A représente un groupe CH₂, un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (III) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

15

La formule des composés de formule (III) correspond à la formule (II), dans laquelle :

- m et m' d'une part, et p et p' d'autre part, sont égaux, et,
- A et A' d'une part, et B et B' d'autre part, représentent le même atome ou groupe.

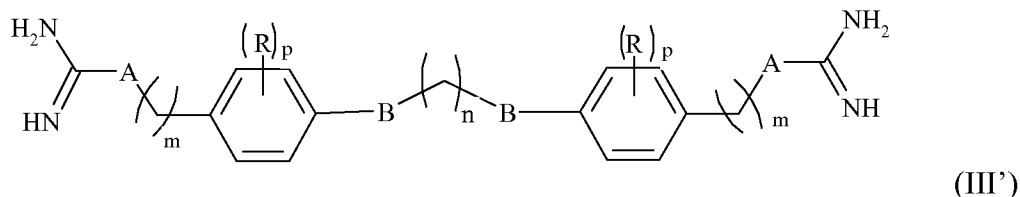
20

Dans ce mode de réalisation, les composés de formule (III) sont symétriques.

L'avantage des molécules de formule (III) est que le procédé de préparation est facilité du fait que ces molécules sont symétriques.

25

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, la formule des composés pour l'utilisation telle que définie ci-dessus est la formule (III') suivante :



30

dans laquelle :

- B, R, m, n, p sont tels que définis ci-dessus, et,
- A représente un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

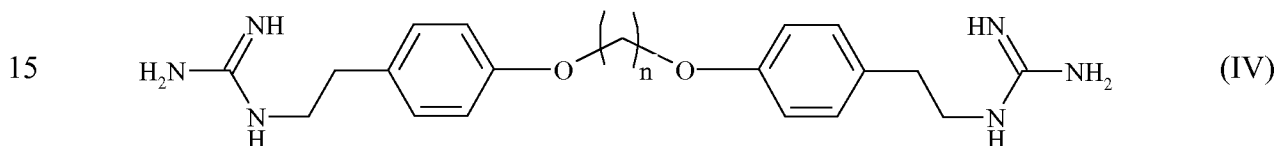
ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (III) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

La formule des composés de formule (III') correspond à la formule (II'), dans laquelle :

- m et m' d'une part, et p et p' d'autre part, sont égaux, et,
- A et A' d'une part, et B et B' d'autre part, représentent le même atome ou groupe.

Dans ce mode de réalisation, les composés de formule (III') sont symétriques.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, la formule du composé pour l'utilisation telle que définie ci-dessus est la formule (IV) suivante :



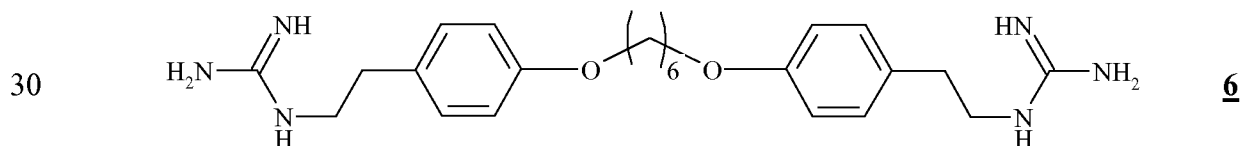
dans laquelle n représente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12,

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (IV)

20 La formule des composés de formule (IV) correspond à la formule (III), dans laquelle A représente un groupe NH, B un atome d'oxygène, p est égal à 0 et m est égal à 2. Dans ce mode de réalisation, les composés de formule (IV) sont symétriques.

25 L'avantage des molécules de formule (IV) est que le procédé de préparation est facilité du fait que ces molécules sont symétriques.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, la formule du composé pour l'utilisation telle que définie ci-dessus est la formule 6 suivante :



ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule 6 tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

La formule des composés de formule 6 correspond à la formule (IV), dans laquelle n est égal à 6. Dans ce mode de réalisation, le composé de formule 6 est symétrique.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, la formule du composé pour
5 l'utilisation telle que définie ci-dessus est la formule (II) telle que définie ci-dessus dans laquelle :

- m est différent de m', et/ou,
- p est différent de p', et/ou,
- R est différent de R', et/ou,
- 10 - A est différent de A', et/ou,
- B est différent de B'.

Dans ce mode de réalisation, les composés ayant une telle formule ne sont pas
symétriques.

15

Selon un mode de réalisation particulier, les composés de l'invention sont impliqués dans le traitement de pathologies causées par les bactéries du tableau 1.

Bactéries aérobies / aérobies-anaérobies facultatives		Anaérobies	Autres
à Gram positif	à Gram négatif		
<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Clostridium spp.</i> dont <i>C. difficile</i>	<i>Mycobacterium spp.</i> dont <i>M. tuberculosis</i>
<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Salmonella spp.</i>	<i>Bacteroides spp.</i>	<i>Treponema spp.</i> dont <i>T. pallidum</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Shigella spp.</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Legionella spp.</i> dont <i>L. pneumophila</i>
<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Prevotella spp.</i>	<i>Listeria spp.</i> dont <i>L. monocytogenes</i>
<i>Bacillus spp.</i> dont <i>B. anthracis</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Porphyromonas spp.</i>	<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Corynebacterium spp.</i> dont <i>C. diphtheriae</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>	<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Erysipelothrix rhusopathiae</i>	<i>Citrobacter spp.</i>	<i>Bifidobacterium spp.</i>	<i>Borrelia spp.</i>
	<i>Serratia spp.</i>	<i>Eubacterium spp.</i>	<i>Brucella spp.</i>
	<i>Providencia spp.</i>	<i>Peptococcus spp.</i>	<i>Mycoplasma spp.</i>
	<i>Morganella spp.</i>	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	<i>Ureaplasma spp.</i>
	<i>Yersinia spp.</i>	<i>Veillonella spp.</i>	<i>Leptospira spp.</i>
	<i>Vibrio spp.</i> dont <i>V. cholerae</i>	<i>Actinomyces spp.</i>	<i>Rickettsia spp.</i>
	<i>Campylobacter spp.</i>		<i>Francisella tularensis</i>
	<i>Pasteurella spp.</i>		<i>Nocardia spp.</i>
	<i>Haemophilus spp.</i>		<i>Coxiella burnetii</i>
	<i>Bordetella spp.</i> dont <i>B. pertussis</i>		<i>Bartonella spp.</i>
	<i>Neisseria spp.</i> dont <i>N. gonorrhoeae</i> et <i>N. meningitidis</i>		
	<i>Moraxella catarrhalis</i>		
	<i>Helicobacter pylori</i>		
	<i>Pseudomonas spp.</i>		
	<i>Burkholderia spp.</i>		
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
	<i>Acinetobacter spp.</i>		
	<i>Aeromonas spp.</i>		

Tableau 1 : Bactéries à l'origine de pathologies traitées par les composés selon l'invention.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont impliqués dans le traitement de pathologies dues à des bactéries multirésistantes (BMR) responsables d'infections nosocomiales et/ou communautaires.

5 Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont impliqués dans le traitement de pathologies causées par des virus appartenant à différentes familles, telles que :
hépatites virales A, B & D, C (Familles des *Picornaviridae*, *Hepadnaviridae*, *Flaviviridae*) ;
le SIDA, leucémie, cancer... (Famille des *Retroviridae*) ; la variole... (Famille des
10 *Poxviridae*) ; l'herpès buccal et/ou génital, varicelle, zona, mononucléose, roséole,
lymphome... (Famille des *Herpesviridae*) ; le SRAS, rhume... (Famille des *Coronaviridae*) ;
l'érythème infectieux (Famille des *Parvoviridae*) ; certains cancers... (Familles des
Papovavirus, *Polyoviridae* & *Papillomaviridae*) ; la poliomyélite et méningite, hépatite virale
A (Famille des *Picornaviridae*) ; la grippe (Famille des *Orthomyxoviridae*) ; des arboviroses
15 (Familles des *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Rhabdoviridae*, *Reoviridae*) ; la fièvre de Lassa...
(Famille des *Arenaviridae*), les fièvres hémorragiques (Famille des *Bunyaviridae*)...

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont impliqués dans le traitement de pathologies causées par des champignons, en particulier les champignons
suivants: *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp.,
20 *Microsporium* spp. et *Pneumocystis jiroveci*.

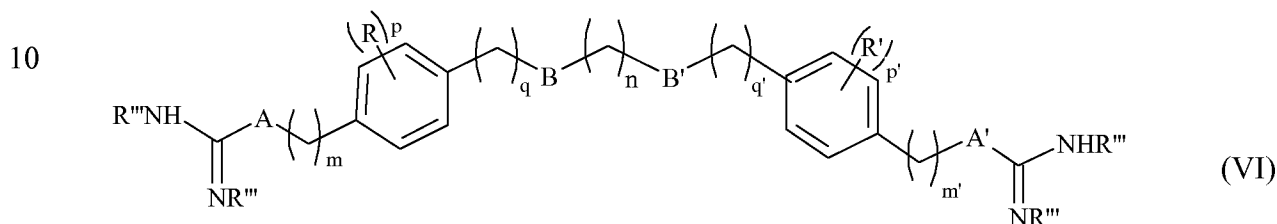
Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont impliqués dans le traitement de pathologies causées par les parasites du tableau 2.

Zoonoses	Plathelminthes	Némathelminthes
<i>Entamoeba spp.</i>	<i>Fasciola hepatica</i>	<i>Ancylostoma duodenalis</i>
<i>Pseudolimax spp.</i>	<i>Dicrocoelum dendriticum</i>	<i>Necator americanus</i>
<i>Endolimax spp.</i>	<i>Schistosoma spp.</i>	<i>Ascaris lumbricoïdes</i>
<i>Dientamoeba spp.</i>	<i>Echinococcus spp.</i>	<i>Trichuris trichiura</i>
<i>Balantidium coli</i>	<i>Taenia spp.</i>	<i>Trichocephalus trichiurus</i>
<i>Giardia intestinalis</i>		<i>Anisakis spp.</i>
<i>Trichomonas spp.</i>		<i>Toxocara spp.</i>
<i>Trypanosoma spp.</i>		<i>Wuchereria spp.</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>		<i>Brugia spp.</i>
<i>Plasmodium spp.</i>		<i>Loa loa</i>
<i>Leishmania spp.</i>		<i>Onchocerca volvulus</i>
<i>Cryptosporidium spp.</i>		<i>Dracunculus medinensis</i>
<i>Encephalitozoon spp.</i>		<i>Mansonella spp.</i>
<i>Enterocytozoon spp.</i>		<i>Strongyloïdes spp.</i>
<i>Cyclospora cayetanensis</i>		<i>Trichinella spp.</i>
<i>Isospora belli</i>		<i>Enterobius vermicularis</i>
<i>Sarcocystis spp.</i>		
<i>Babesia spp.</i>		

Tableau 2 : Parasites à l'origine de pathologies traitées par les composés selon l'invention.

- 5 Les dites pathologies causées par des parasites peuvent par exemple être les maladies parasitaires dues à des protozoaires ou à des vers, la gale, les myases et les pédiculoses.

Selon un autre aspect, l'invention concerne le composé de formule (VI) suivante :



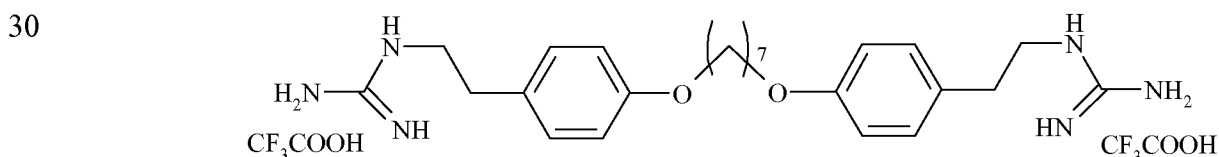
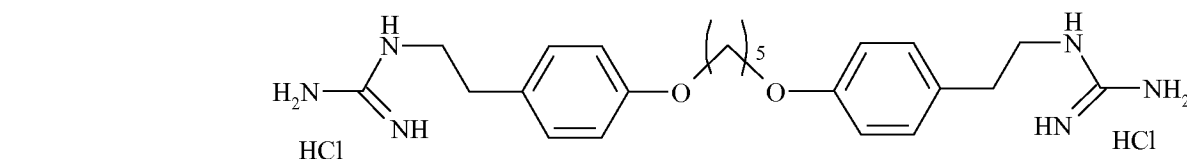
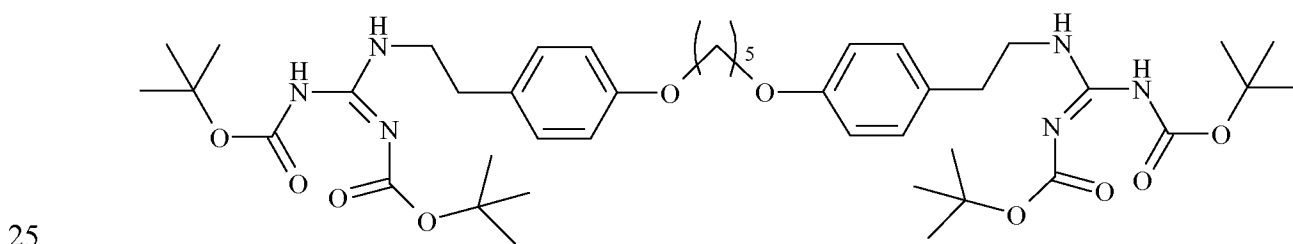
dans laquelle :

- 15 - n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,

- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂,
- 5 - R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- R''' représente un hydrogène ou un groupe protecteur de la fonction amine notamment choisis parmi les groupes Boc, Fmoc, Bn, Z,
- 10 - si A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, alors m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 1 à 8,
- si A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, alors m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres
- 15 entiers de 2 à 8,

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (VI) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

20 les composés de formules suivantes étant exclus:



Les nouveaux composés définis ci-dessus peuvent être utilisés selon la présente invention.

Les composés de formule (VI), à l'exclusion des deux composés ci-dessus, sont nouveaux.

5 Par « groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié », on désigne les groupes méthyle, éthyle, n-propyle et isopropyle.

L'expression « sel d'acide physiologiquement acceptable » signifie que les composés de la formule (I), définie ci-dessus, peuvent exister sous forme d'amidinium (lorsque A et/ou A' représente(nt) -CH₂-) ou de guanidinium (lorsque A et/ou A' représente(nt) NH ou NR'') par réaction d'un acide inorganique ou d'un acide organique, sur un composé de formule (I).

Des exemples d'acides inorganiques permettant l'obtention de sels physiologiquement acceptables incluent sans être limités à ceux-ci l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide nitrique, l'acide carbonique, l'acide formique, l'acide monohydrogencarbonique, l'acide phosphorique, l'acide monohydrogénophosphorique, l'acide dihydrogéné-
15 phosphorique, l'acide perchlorique, l'acide sulfurique, l'acide monohydrogénosulfurique, l'acide iodhydrique.

Des exemples d'acides organiques permettant l'obtention de sels physiologiquement acceptables incluent sans être limités à ceux-ci l'acide acétique, l'acide lactique, l'acide propionique, l'acide butyrique, l'acide isobutyrique, l'acide palmique, l'acide maléique, l'acide glutamique, l'acide hydroxymaléique, l'acide malonique, l'acide benzoïque, l'acide succinique, l'acide glycolique, l'acide subérique, l'acide fumarique, l'acide mandélique, l'acide phthalique, l'acide salicylique, l'acide benzènesulfonique, l'acide *p*-toluènesulfonique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide hydroxynaphthoïque.

25 Les sels d'acides aminés, tels que les arginates et leurs équivalents sont également inclus ainsi que les sels d'acides organiques tels que l'acide glucuronique ou l'acide galacturonique et leurs équivalents (voir, par exemple, Berge et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, 66, 1-19).

30 Rappelons que les groupes « Boc » (ou boc), « Fmoc, Bn, Z » représentent respectivement les groupes t-butoxycarbonyle, fluorenyl-9-methoxycarbonyle, benzyle et benzyloxycarbonyle.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne le composé de formule (VI) définie ci-dessus, dans laquelle :

m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8.

5 Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne le composé de formule (VI) définie ci-dessus, dans laquelle :

m et m' sont égaux à 2.

10 Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne le composé de formule (VI) définie ci-dessus, dans laquelle :

q et q' sont égaux à 0.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne le composé de formule (VI) définie ci-dessus, dans laquelle :

15 p et p' sont égaux à 0.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne le composé de formule (VI) définie ci-dessus, dans laquelle :

20 m et m' sont égaux à 2, et
q et q' sont égaux à 0 à 2.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne le composé de formule (VI) définie ci-dessus, dans laquelle :

25 m et m' sont égaux à 2, et
p et p' sont égaux à 0.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne le composé de formule (VI) définie ci-dessus, dans laquelle :

30 q et q' sont égaux à 0, et
p et p' sont égaux à 0.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne le composé de formule (VI) définie ci-dessus, dans laquelle :

m et m' sont égaux à 2,

q et q' sont égaux à 0, et
p et p' sont égaux à 0.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne le composé de formule
5 (VI) définie ci-dessus, dans laquelle :
n représente un nombre entier compris de 6 à 12, notamment de 8 à 10.

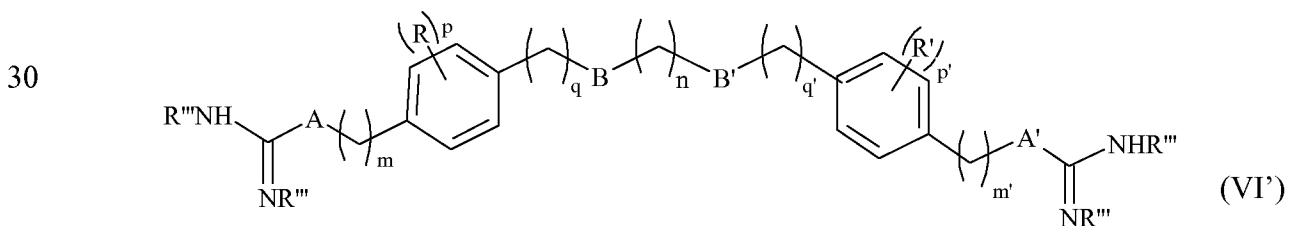
Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne le composé de formule
(VI) définie ci-dessus, dans laquelle :
10 R, R' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de
carbone, linéaire ou ramifié.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne le composé de formule
(VI) définie ci-dessus, dans laquelle :
15 p et p' sont égaux à 0.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne le composé de formule
(VI) définie ci-dessus, dans laquelle :
20 n représente un nombre entier compris de 6 à 12, notamment de 8 à 10, et
R, R' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de
carbone, linéaire ou ramifié.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne le composé de formule
(VI) définie ci-dessus, dans laquelle :
25 n représente un nombre entier compris de 6 à 12, notamment de 8 à 10, et
p et p' sont égaux à 0.

L'invention concerne également le composé de formule (VI') suivante :



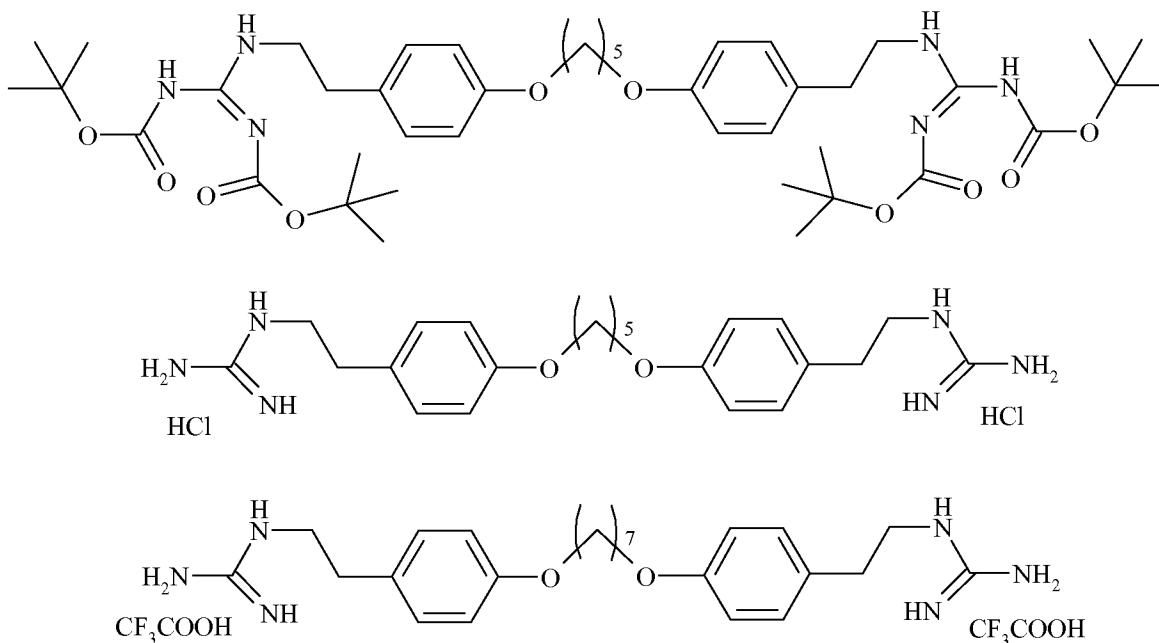
dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂,
- R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- R''' représente un hydrogène ou un groupe protecteur de la fonction amine notamment choisis parmi les groupes Boc, Fmoc, Bn, Z,
- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, alors m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,

15

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (VI) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

les composés de formules suivantes étant exclus :

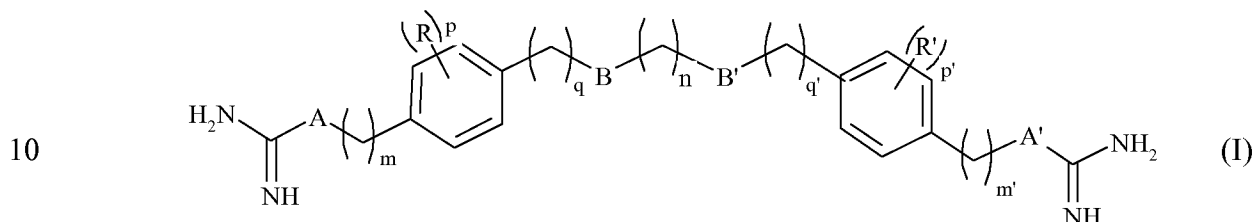


20

Les nouveaux composés définis ci-dessus peuvent être utilisés selon la présente invention.

La formule des composés de formule (VI') correspond à la formule (VI) avec A et A' représentant indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR''.

5 Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne des composés de formule (I) suivante :



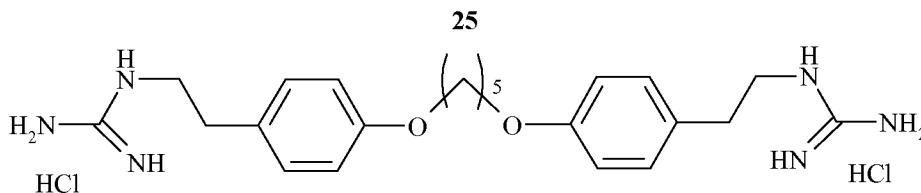
dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- 15 - p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂,
- R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,
- 20 - si A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, alors m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 1 à 8,
- si A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- 25 - alors m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,

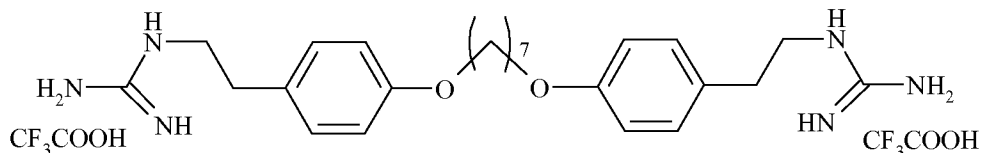
ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (I) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

30

les composés de formules suivantes étant exclus :



5



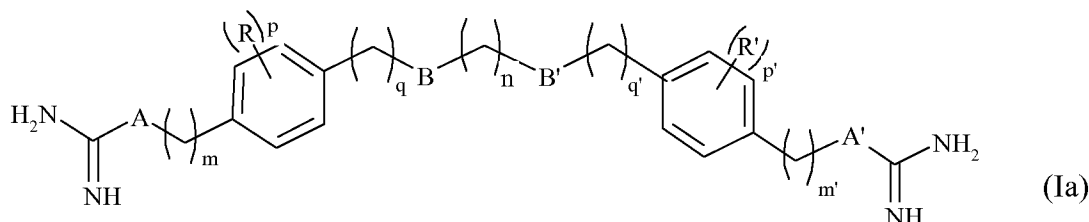
10

La formule des composés de formule (I) correspond à la formule (VI), dans laquelle R'' représente un hydrogène. Les composés de formule (I) ci-dessus, à l'exclusion des deux composés ci-dessus, sont nouveaux.

Les nouveaux composés définis ci-dessus peuvent être utilisés selon la présente invention.

L'invention concerne également des composés de formule (Ia) suivante :

15



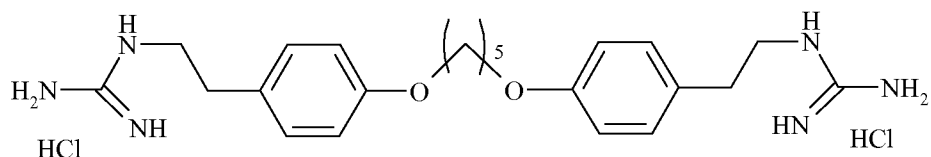
dans laquelle :

- 20
- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
 - m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,
 - q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
 - p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
 - A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
 - B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂, - R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- 25
- 30

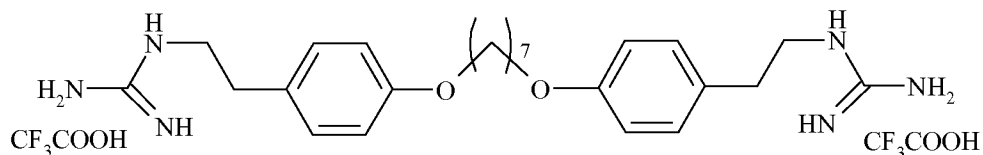
ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (Ia) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

les composés de formules suivantes étant exclus :

26



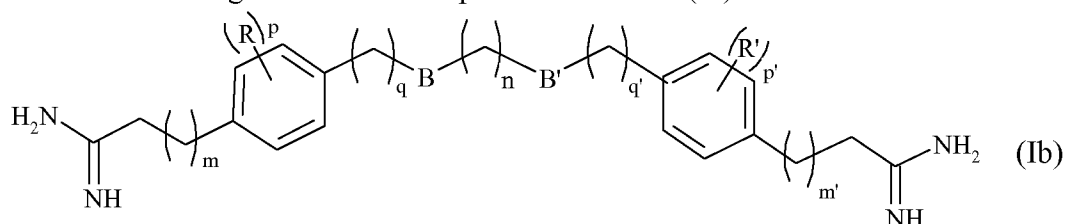
5



La formule des composés de formule (Ia) correspond à la formule (VI'), dans laquelle R'' représente un hydrogène. La formule des composés de formule (Ia) correspond à la formule (I), dans laquelle A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR''.

Les nouveaux composés définis ci-dessus peuvent être utilisés selon la présente invention.

L'invention concerne également des composés de formule (Ib) suivante :



20

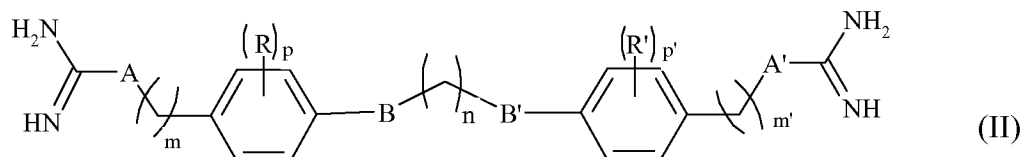
dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
 - m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 1 à 8,
 - q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
 - p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
 - B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂, - R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (Ib) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

La formule des composés de formule (Ib) correspond à la formule (I), dans laquelle A et A' représentent un groupe CH₂.

Les nouveaux composés définis ci-dessus peuvent être utilisés selon la présente invention.

5 Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne des composés de formule (II) suivante :



10 dans laquelle :

- B, B', R, R', n, p, p' sont tels que définis ci-dessus, et,
 - si A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, alors m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 1 à 8,
 - si A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, alors m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,
- 15

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (II) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

20

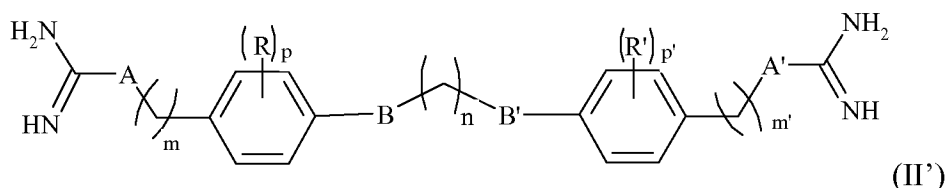
La formule des composés de formule (II) correspond à la formule (I), dans laquelle q et q' sont égaux à 0. Les composés de formule (II) ci-dessus, à l'exclusion des deux composés ci-dessus, sont nouveaux.

25

Les nouveaux composés définis ci-dessus peuvent être utilisés selon la présente invention.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne des composés de formule (II') suivante :

30



dans laquelle :

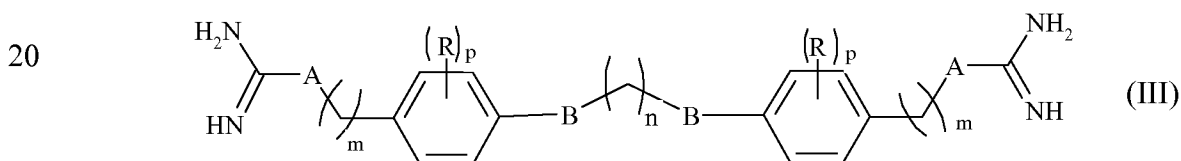
- B, B', R, R', n, p, p' sont tels que définis ci-dessus, et,
- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (II') tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

La formule des composés de formule (II') correspond à la formule (Ia), dans laquelle q et q' sont égaux à 0. La formule des composés (II') correspond à la formule (II), dans laquelle A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR''.

Les nouveaux composés définis ci-dessus peuvent être utilisés selon la présente invention.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne des composés de formule (III) suivante :



dans laquelle :

- B, R, n, p sont tels que définis ci-dessus, et,
- si A représente un groupe CH₂, alors m représente un nombre entier de 1 à 8,
- si A un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, alors m représente un nombre entier de 2 à 8,

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (III) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

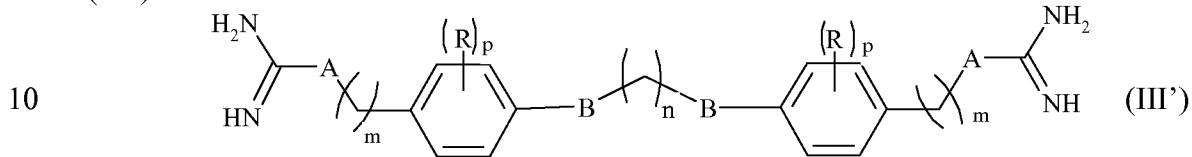
La formule des composés de formule (III) correspond à la formule (II), dans laquelle :

- m et m' d'une part, et p et p' d'autre part, sont égaux, et,
- A et A' d'une part, et B et B' d'autre part, représentent le même atome ou groupe.

Dans ce mode de réalisation, les composés de formule (III) sont symétriques. Les composés de formule (III) ci-dessus (à l'exclusion des deux composés ci-dessus) sont nouveaux.

5 Les nouveaux composés définis ci-dessus peuvent être utilisés selon la présente invention.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne des composés de formule (III') suivante :



dans laquelle :

- B, R, n, p sont tels que définis ci-dessus, et
 - A représente un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, et
 - m représente un nombre entier de 2 à 8,
- ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (III') tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

20 La formule des composés de formule (III') correspond à la formule (II'), dans laquelle :

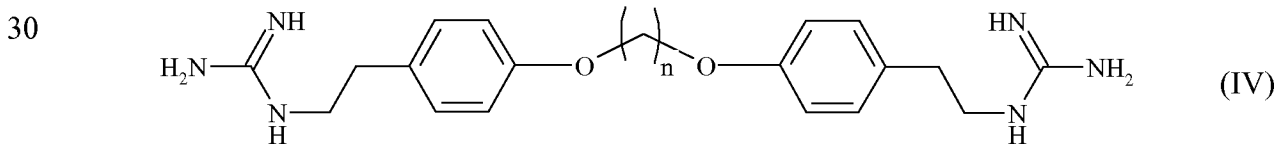
- m et m' d'une part, et p et p' d'autre part, sont égaux, et,
- A et A' d'une part, et B et B' d'autre part, représentent le même atome ou groupe.

La formule des composés (III') correspond à la formule (III), dans laquelle A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR''.

25

Les nouveaux composés définis ci-dessus peuvent être utilisés selon la présente invention.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne des composés de formule (IV) suivante :



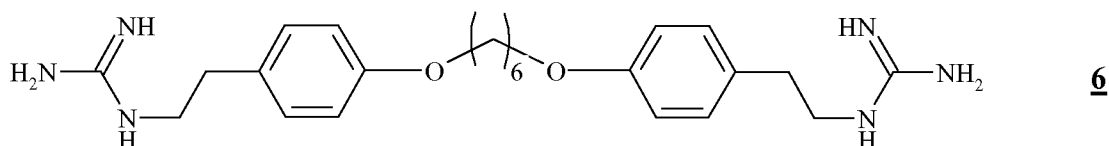
dans laquelle n représente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12,

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (IV) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

La formule des composés de formule (IV) correspond à la formule (III), dans laquelle A représente un groupe NH, B un atome d'oxygène, p est égal à 0 et m est égal à 2. Dans ce mode de réalisation, les composés de formule (IV) sont symétriques. Les composés de formule (IV) ci-dessus (à l'exclusion des deux composés ci-dessus) sont nouveaux.

Les nouveaux composés définis ci-dessus peuvent être utilisés selon la présente invention.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne des composés de formule 6 suivante :



ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule 6 tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

La formule des composés de formule 6 correspond à la formule (IV), dans laquelle n est égal à 6. Dans ce mode de réalisation, le composé de formule 6 est symétrique. Le composé de formule 6 ci-dessus est nouveau.

Les nouveaux composés définis ci-dessus peuvent être utilisés selon la présente invention.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne des composés de formule (II) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

- m est différent de m', et/ou,
- p est différent de p', et/ou,
- R est différent de R', et/ou,
- A est différent de A', et/ou,
- B est différent de B'.

Dans ce mode de réalisation, les composés ayant une telle formule ne sont pas symétriques. Les composés de formule (II) avec les caractéristiques définies ci-dessus sont nouveaux.

5 Les nouveaux composés définis ci-dessus peuvent être utilisés selon la présente invention.

Selon un autre aspect, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant comme substance active au moins un composé tel que défini ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

10

Dans un mode de réalisation particulier, la composition pharmaceutique comprend comme substance active :

- un composé tel que défini ci-dessus, pour lequel la somme $m + m' + n$ est inférieure ou égale à 10, ou,
- 15 - un composé tel que défini, pour lequel la somme $2m + n$ est inférieure ou égale à 10,
- la dite composition pharmaceutique étant formulée en solution aqueuse.

Le premier cas (somme $m + m' + n$) correspond aux composés de formules (VI), (I) et (II). Le second cas (somme $2m + n$) correspond aux composés de formules (III), (IV) et 6,
20 pour lesquelles m est égal à m' . Ces composés sont solubles en solution aqueuse.

Dans un autre mode de réalisation particulier, la composition pharmaceutique comprend comme substance active :

- un composé tel que défini ci-dessus, notamment pour lequel la somme $m + m' + n$ est
25 supérieure à 10, ou,
- un composé tel que défini ci-dessus, pour lequel la somme $2m + n$ est supérieure à 10, la dite composition pharmaceutique étant formulée en solution hydroalcoolique.

Le premier cas (somme $m + m' + n$) correspond aux composés de formules (VI), (I) et
30 (II). Le second cas (somme $2m + n$) correspond aux composés de formules (III), (IV) et 6, pour lesquelles m est égal à m' . Lorsque ces sommes sont supérieures à 10, les composés sont riches en carbone, donc peu solubles dans l'eau et plus lipophiles.

L'expression « solution hydroalcoolique » désigne un mélange d'eau et d'au moins un alcool, notamment choisi parmi l'éthanol, l'alcool isopropylique et l'alcool benzylique.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus est administrable par voie orale, et dans la dite composition pharmaceutique, la substance active est à la concentration d'environ 0,1 à environ 5 mg/kg de poids corporel.

Dans un autre mode de réalisation avantageux, la composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus est administrable par voie topique, et dans la dite composition pharmaceutique, la substance active est à la concentration d'environ 0,1% à environ 1% par rapport au poids total dans la composition pharmaceutique.

L'expression « par voie topique » signifie que la composition pharmaceutique est appliquée à des endroits localisés, par exemple la peau ou une muqueuse.

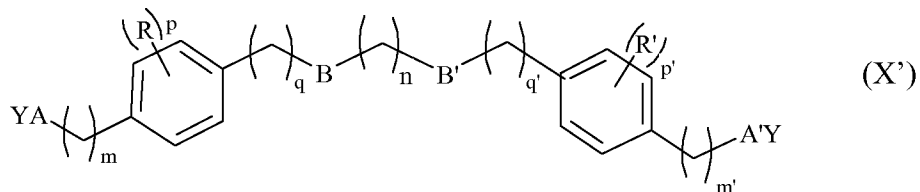
15

Diverses formulations sont possibles pour les dites compositions pharmaceutiques : sous forme de gélule, comprimé, poudre, crème, lotion, solution aqueuse ou hydroalcoolique, collutoire, collyre, lait, mousse, gel, spray ou poudre par exemple.

L'invention concerne également le procédé de préparation d'un composé de formule (Ia) comprenant les étapes suivantes de :

a) une étape de clivage des groupements protecteurs Y d'un composé de formule (X') suivante :

25



dans laquelle :

30

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,

- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂,
- R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc.

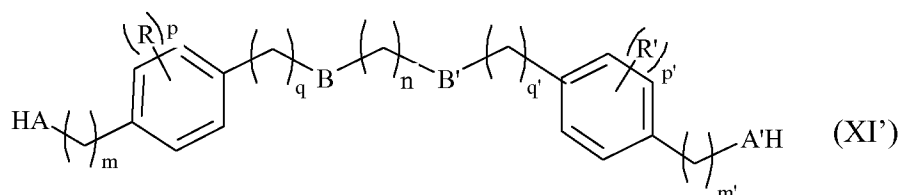
5

10

pour obtenir :

* un composé de formule (XI') suivante :

15



dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂,
- R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

20

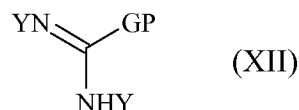
25

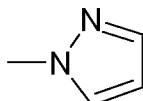
30

ou,

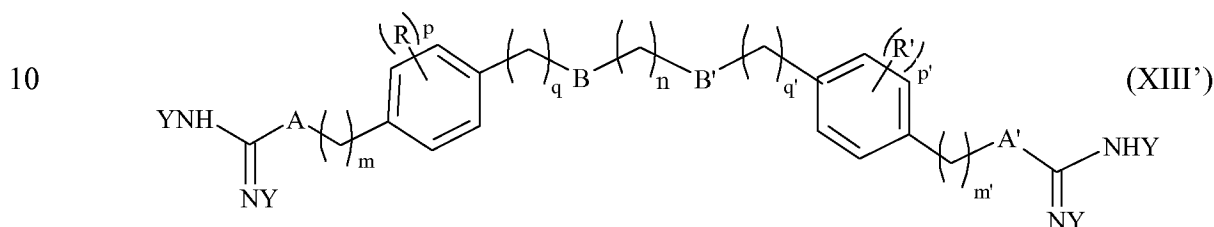
* un sel d'acide dérivé d'un composé de formule (XI') tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

b) une étape de réaction du composé de formule (XI') formé lors de l'étape a) avec un composé de formule (XII) suivante :



5 dans laquelle GP représente un Groupe Partant tel que -SR, -NTf ou  et Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc,

pour obtenir un composé de formule (XIII') suivante :

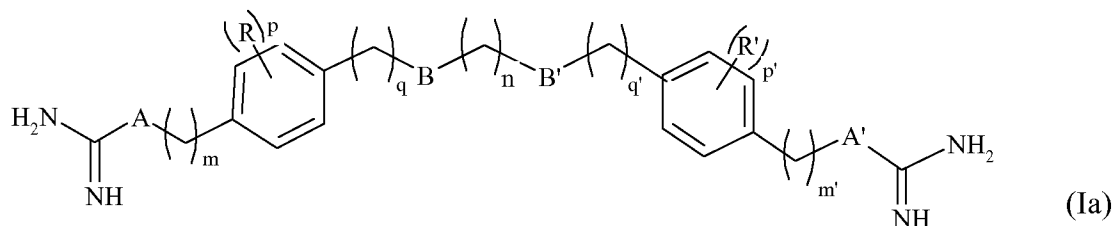


dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- 15 - m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou
- 20 ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂,
- R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,
- 25 linéaire ou ramifié,
- Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc.

c) une étape de déprotection des fonctions amines du composé de formule (XIII') obtenu à l'étape b) pour obtenir :

* un composé de formule (Ia) suivante :



5 dans laquelle n :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- 10 - A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂, - R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les
- 15 atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, ou,

* un sel d'acide dérivé d'un composé de formule (Ia) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOOC₂COOH).

20

Par « groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié », on désigne les groupes méthyle, éthyle, n-propyle et isopropyle.

25 Des procédures de clivage, ou déprotection, de groupements protecteurs des fonctions amines protégées tels que mis en œuvre dans les étapes a) et c) sont décrites dans « Greene's Protective Groups in Organic Synthesis Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, Wiley ». Le clivage des groupements boc peut en particulier être effectué en milieu acide, par exemple :

- avec de l'acide chlorhydrique en solution aqueuse ou en solvant organique (par exemple le dioxane ou l'éther) (dans ce cas, le composé est obtenu sous forme du
- 30 chlorhydrate), ou,
- avec de l'acide trifluoroacétique, en particulier dans le dichlorométhane (dans ce cas, le composé est obtenu sous forme de trifluoroacétate).

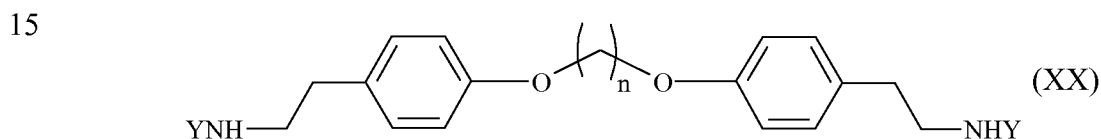
Lorsque ces étapes sont réalisées en milieu acide, la forme neutre du composé peut être obtenue en neutralisant le milieu après réaction. Cependant, l'isolement des composés est

facilité lorsque les composés de formule (Ia), et en particulier (XI'), sont sous la forme de sels d'acide.

L'étape b) permet de former de la fonction guanidine. Cette étape est généralement réalisée en présence d'une base, par exemple la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine, et en solvant organique, tel que le dichlorométhane, bien que l'utilisation d'autres solvants organiques soient également possible, par exemple le THF, le méthanol, l'acétonitrile, le dioxane, ou un mélange de ces solvants.

Selon un mode de réalisation avantageux, le procédé de préparation, tel que défini ci-dessus, d'un composé de formule (IV) comprend:

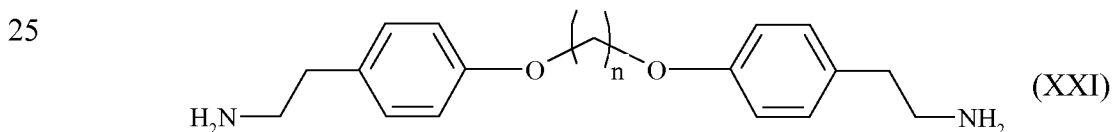
a) une étape de clivage des groupements protecteurs Y d'un composé de formule (XX) suivante :



dans laquelle n représente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, et Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc.

20 pour obtenir :

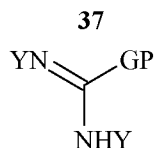
* un composé de formule (XXI) suivante :



dans laquelle n représente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, ou,

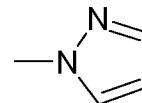
30 * un sel d'acide dérivé d'un composé de formule (XXI) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

b) une étape de réaction du composé de formule (XXI) formé lors de l'étape a) avec un composé de formule (XII) suivante :



(XII)

dans laquelle GP représente un Groupe Partant tel que -SR, -NTf ou

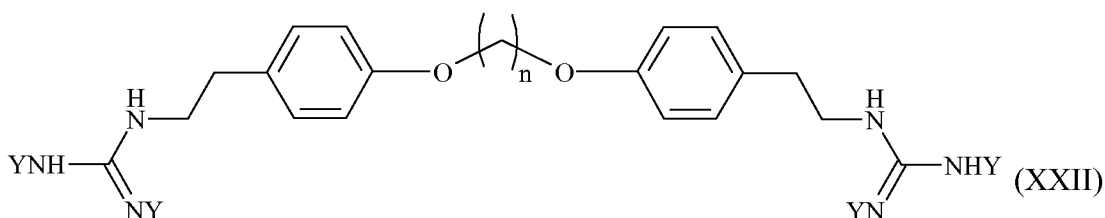


5

et Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc,

pour obtenir un composé de formule (XXII) suivante :

10



(XXII)

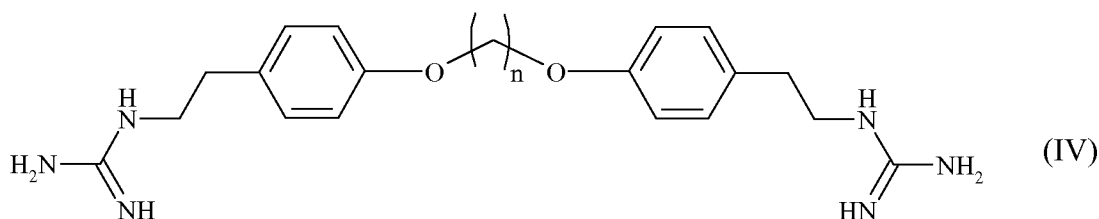
dans laquelle n représente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, et Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc.

15

c) une étape de déprotection des fonctions amines du composé de formule (XXII) obtenu à l'étape b) pour obtenir :

* un composé de formule (IV) suivante :

20



(IV)

25

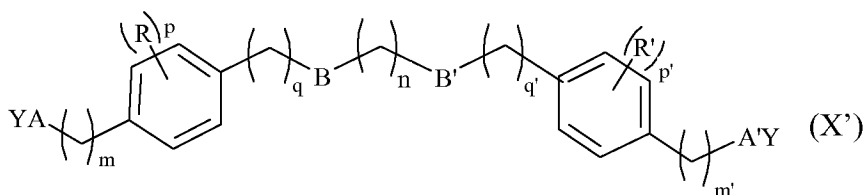
dans laquelle n représente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, ou,

* un sel d'acide dérivé d'un composé de formule (IV) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

30

Les procédures pour les étapes a), b) et c) et leurs caractéristiques sont telles que décrites ci-dessus pour la préparation des composés de formule (Ia).

Selon un autre aspect, l'invention concerne le composé de formule (X') suivante :

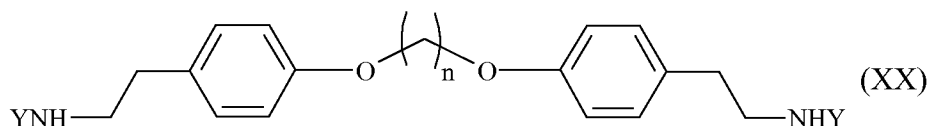


dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- 10 - p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un
- 15 - groupe CH₂,
- R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc.

20

en particulier un composé de formule (XX) suivante :



- 25 dans laquelle n représente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, et Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc.

Par « groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié », on désigne les groupes méthyle, éthyle, n-propyle et isopropyle.

30

Les composés de formule (X') et (XX) sont nouveaux.

Selon un mode de réalisation de l'invention, le composé de formule (X') telle que définie ci-dessus, est un intermédiaire pour la préparation des composés de formule (I) telle que

définie ci-dessus, et le composé de formule (XX) telle que définie ci-dessus est un intermédiaire pour la préparation des composés de formule (IV) telle que définie ci-dessus.

L'invention concerne également le procédé de préparation d'un composé de formule (Ic), correspondant à la formule (I) dans laquelle $B = O$, comprenant:

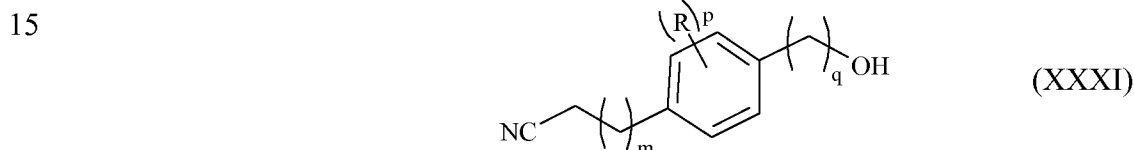
a) une étape de réaction entre un composé de formule (XXX) suivante :



dans laquelle :

- X et X' représentent indépendamment l'un de l'autre un halogène, notamment un chlore, un brome ou un iode,
- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,

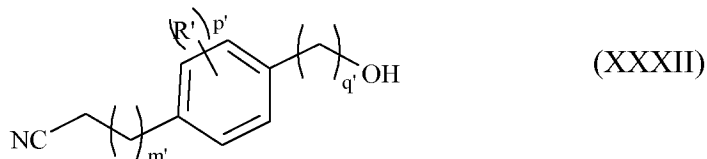
avec un composé de formule (XXXI) suivante :



dans laquelle :

- m représente un nombre entier de 1 à 8,
- q représente un nombre entier de 0 à 2,
- p représente un nombre entier de 0 à 4,
- R représente un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

b) suivie d'une étape de réaction avec un composé de formule (XXXII) suivante :

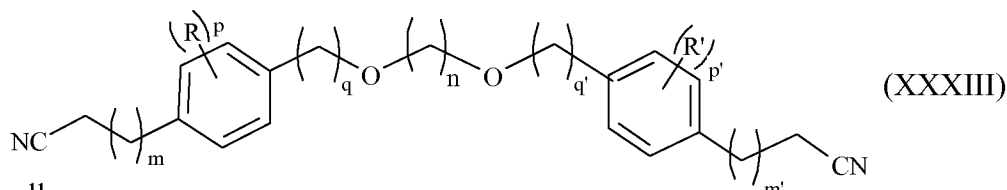


dans laquelle :

- m' représente un nombre entier de 1 à 8,
- q' représente un nombre entier de 0 à 2,
- p' représente un nombre entier de 0 à 4,
- R' représente un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

les étapes a) et b) pouvant être effectuées simultanément (réaction « one pot ») ou successivement,

5 pour obtenir le composé de formule (XXXIII) suivante :

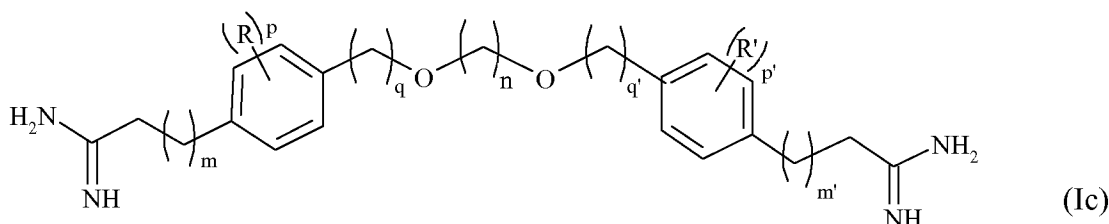


dans laquelle :

- 10
- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
 - m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 1 à 8,
 - q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
 - p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
 - R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore,
- 15 brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

c) suivie d'une étape de réaction de Pinner,

20 pour former un composé de formule (Ic) suivante :



25

dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
 - m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 1 à 8,
- 30
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
 - p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
 - R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (Ic) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOOC₂COOH).

5 Les étapes a) et b) ont notamment lieu en milieu basique.

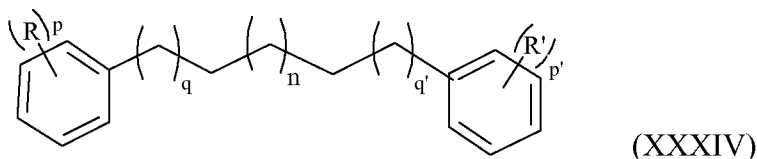
La réaction de Pinner comprend deux étapes : une réaction de la fonction nitrile avec l'éthanol en présence d'acide, en particulier l'acide chlorhydrique, suivie d'une réaction avec l'ammoniac, pour aboutir à la formation de la fonction amidine.

10

L'invention concerne également le procédé de préparation d'un composé de formule (Id) correspondant à la formule (I) dans laquelle B = CH₂, comprenant:

a) une étape d'alkylation d'un composé de formule (XXXIV) suivante :

15



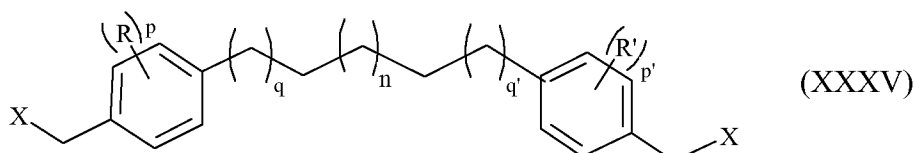
20 dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

25

pour obtenir un composé de formule (XXXV) suivante :

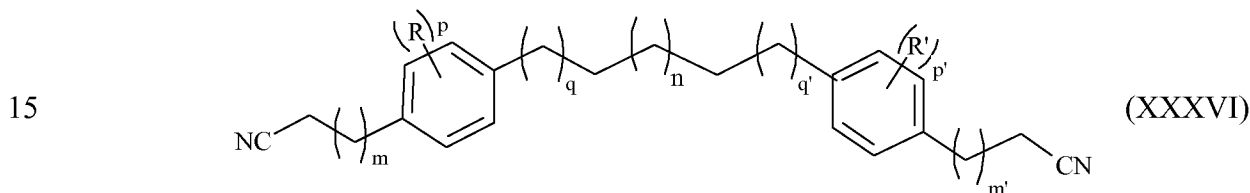
30



dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- X représente un groupe partant, notamment un atome halogène tel que les atomes de chlore, brome, iode

10 b) suivie d'une ou plusieurs étapes d'homologation pour obtenir le composé de formule (XXXVI) suivante :

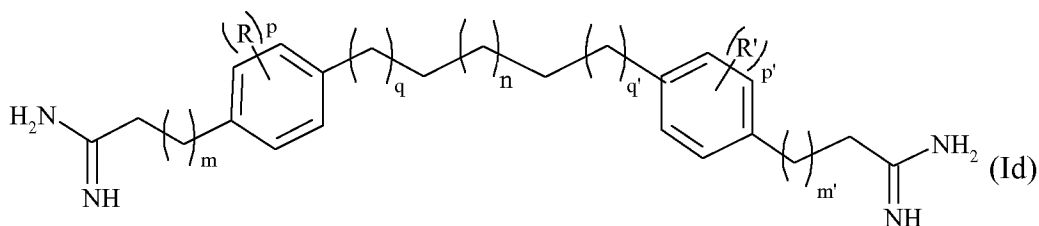


dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 1 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

c) suivie d'une étape de réaction de Pinner,

30 pour former un composé de formule (Id) suivante :



dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 1 à 8,
- 5 - q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

10

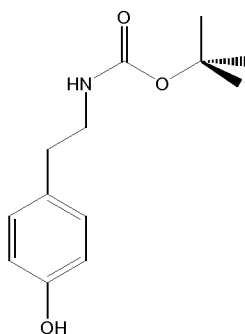
ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (Id) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

EXEMPLES

A. Synthèse des composés utilisés comme substances actives5 **Exemple 1 : Synthèse du 1,6-bis(4-(2-Boc-aminoéthyl) phénoxy)hexane**

a) Synthèse de la N-(t-butoxycarbonyl)-2-(4-hydroxyphényl)-éthylamine

10



15

La tyramine chlorhydrate (1,0 g ; 5,76 mmol ; 1 éq.) est mise en solution dans un mélange dioxane/H₂O distillée (25/12 mL), puis une solution de NaOH (0,46 g ; 11,5 mmol) dans 10 mL d'eau distillée est ajoutée. L'ensemble est agité 10 min avant l'ajout du di-tert-butyl-dicarbonat (Boc₂O) (1,26 g ; 5,76 mmol ; 2 éq.). La réaction est laissée une nuit sous agitation, sous argon et à température ambiante. Après évaporation du dioxane, la phase aqueuse résiduelle est additionnée de 40 mL d'AcOEt, et le pH du mélange est abaissé à 7-8 à l'aide d'une solution aqueuse de HCl 1 M. Les phases sont alors séparées et la phase aqueuse est lavée par AcOEt (2* 15 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. Le brut est ensuite purifié par colonne chromatographique (Al₂O₃, CH₂Cl₂/Hex, 85:15) pour donner la N-(t-butoxycarbonyl)-2-(4-hydroxyphényl)-éthylamine (0,98 g ; 73%).

25

F°: 61-62°C.

IR (KBr) : 3378.9 (-OH; -CONH-) 1686.6 (CO).

30 UV-Vis (CH₂Cl₂) : 277 (1803).

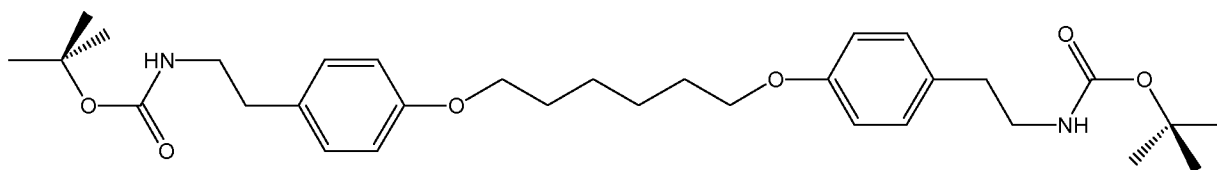
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.441 (s, 9 H, *tert*) ; 2.703 (t, *J* = 7.9 Hz; 2 H, CH₂CH₂N) ; 3.329 (m, 2 H, CH₂CH₂N) ; 4.602 (s large, 1 H, NH ou OH) ; 6.023 (s large, 1 H, NH ou OH) ; 6.774 (d, *J* = 8.3 Hz; 2 H; ArH) ; 7.013 (d, *J* = 8.3 Hz; 2 H; ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : 28.84 (CMe_3) ; 35.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 42.49 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 80.15 (CMe_3) ; 115.97 (C_m) ; 130.18 (C_o) ; 130.50 (C_p) ; 155.38 (C_{ipso}) ; 156.84 (CO).

Analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ (237.29): C : 65.80%; H : 8.07%; N : 5.90%;
trouvée : C : 65.77% ; H : 8.09% ; N : 5.90%.

5 **IE MS** : 181 [$\text{M} - (\text{Me})_3\text{CO} - \text{H} + \text{Na}$] $^+$; 107 [$\text{M} - (\text{Me})_3\text{COC}(\text{O})\text{NHCH}_2$]

b) Synthèse du 1,6-bis(4-(2-boc-aminoéthyl)phénoxy)hexane



10 La N-(t-butoxycarbonyl)-2-(4-hydroxyphényl)-éthylamine (1,5 g ; 6,32 mmol ; 1 éq.) est mise en solution dans CH_3CN (fraîchement distillée sur CaH_2) et additionnée de K_2CO_3 (1,74 g ; 12,64 mmol ; 2 éq.). Le mélange est chauffé à reflux sous argon pendant environ deux heures avant l'ajout du dichloro-hexane (0,55 mL ; 3,79 mmol ; 0,6 éq.). Après 24 heures à reflux, 0,3 équivalent de dichloro-hexane sont ajoutés. Après 48 h de réaction, le retour à température ambiante est suivi de l'évaporation du solvant. Le brut obtenu est solubilisé dans

15 le CH_2Cl_2 et filtré sur verre fritté afin d'éliminer les impuretés minérales. Le filtrat est alors concentré jusqu'à un minimum de solvant et subit une précipitation par addition de MeOH accompagné d'une évaporation à froid. Le solide obtenu est alors filtré, rincé au MeOH et séché sous vide. Il correspond au composé attendu sous forme d'une poudre blanche (0,52 g ; 30%).

20 Une variante utilisant le DMF ou un autre amide (diméthylacétamide, N-méthylpyrrolidone par exemple) comme solvant est applicable à température ambiante.

F°: 135-136°C.

IR (KBr) : 3367.7 (CONH) ; 1683.4 (HNCO) ; 1511.3 (NH).

25 **UV-Vis** (CH_2Cl_2): 230 (22884.6) ; 278 (5802.7).

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 1.43 (s, 18 H, *tert*) ; 1.54 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) ; 1.81 (t, $J = 6.0$ Hz, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) ; 2.73 (t, $J = 6.6$ Hz, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 3.34 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 3.95 (t, $J = 6.5$ Hz, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) ; 4.51 (s large, 2 H, NH) ; 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH).

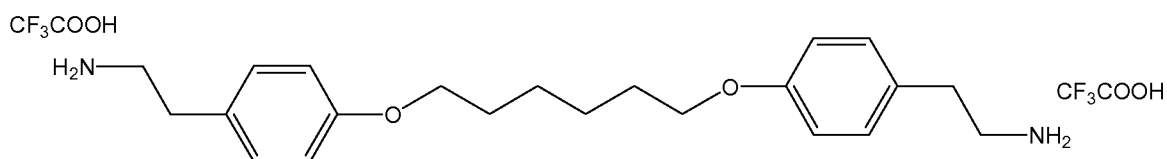
RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): 26.27 (OCH₂CH₂CH₂); 28.80 (CMe₃); 29.65 (OCH₂CH₂CH₂); 35.71 (CH₂CH₂N); 38.57 (CH₂CH₂N); 68.31 (OCH₂CH₂CH₂); 76.62 (CMe₃); 115.07 (C_o ou C_m); 130.06 (C_o ou C_m); 131.28 (C_p); 156.26 (C_{ipso}); 158.18 (C_{gua}).

Analyse élémentaire calculée pour C₃₂H₄₈O₆N₂ (556.73): C : 69.03% ; H : 8.68% ; N : 5.03%; trouvée: C: 68.98%; H: 8.57% ; N: 5.07%.

SM (ES⁺) : 557.31 [M + H⁺]⁺.

Exemple 2 : Synthèse du 1,6-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)hexane 6.

a) Synthèse du 1,6-bis(4-(2-aminoéthyl) phénoxy)hexane



10

Le 1,6-bis(4-(2-boc-aminoéthyl) phénoxy)hexane (0,5 g ; 0,98 mmol) est mis en solution dans le CH₂Cl₂ anhydre (40 mL) et est additionné de TFA (5 mL). La réaction reste sous agitation et sous atmosphère inerte durant environ 3h30. Le mélange est alors concentré pour donner une huile translucide, laquelle est plusieurs fois reprise au dichlorométhane et concentrée pour éliminer le maximum de TFA résiduel. Le produit obtenu est ensuite trituré dans l'Et₂O pour donner un solide blanc qui est alors filtré, lavé à l'Et₂O et séché sous vide. Il s'agit du composé recherché sous forme de bis(trifluoroacétate) sous forme d'une poudre blanche (0,5 g ; 88%).

20 **F°**: 162-163°C.

IR (KBr) : 2956.5 (NH₃⁺) ; 1676.7 (NH₃⁺).

UV-Vis (H₂O) : 195 (9326.7) ; 221 (2238.7).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 1.46 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₂); 1.72 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₂); 2.77 (t, J = 8.4 Hz, 4 H, CH₂CH₂N); 2.98 (m, 4 H, CH₂CH₂N); 3.94 (t, J = 6.3 Hz, 4 H, OCH₂CH₂CH₂); 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 4 H, ArH); 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 4 H, ArH); 7.78 (s large, 4 H, NH₂).

RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-D₆): 25.68 (OCH₂CH₂CH₂); 29.04 (OCH₂CH₂CH₂); 32.56 (CH₂CH₂N); 40.59 (CH₂CH₂N); 67.79 (OCH₂CH₂CH₂); 115.00 (C_o ou C_m); 129.34 (C_p); 130.01 (C_o ou C_m); 157.95 (C_{ipso}).

25

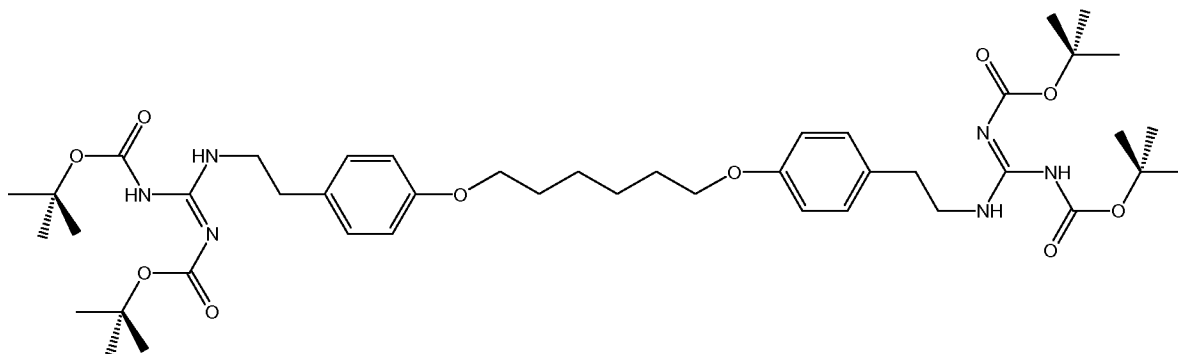
Analyse élémentaire calculée pour $C_{26}H_{34}O_6N_2F_6$, 0.5 H_2O (593.44) : C : 52.62% ; H : 5.94% ; N : 4.72% ; trouvée : C : 52.88% ; H : 6.06% ; N : 4.94%.

SM (ES^+) : 357.34 [$M - 2 CF_3COOH + H^+$] $^+$.

SM (ES^-) : 696.98 [$M + CF_3COOH - H^+$] $^-$.

5

b) Synthèse du 1,6-bis(4-(2-(*N,N'*-di-Boc)guanidinoéthyl) phénoxy)hexane.



Le bis(trifluoroacétate) du 1,6-bis(4-(2-aminoéthyl) phénoxy)hexane (0,3 g ; 0,51 mmol ; 1 équ.) est mis en suspension dans 20 mL de CH_2Cl_2 anhydre et solubilisé par l'ajout d'un minimum de MeOH. De la triéthylamine Et_3N (0,43 mL ; 3,07 mmol ; 6 équ.) est alors ajoutée, ainsi que la *N,N'*-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)-*N''*-triflylguanidine (0,4 g ; 1,02 mmol ; 2équ.) et le tout est placé à température ambiante, sous atmosphère inerte et sous agitation durant 3 h. Le solvant est alors éliminé par évaporation sous vide. Le brut obtenu est solubilisé par 30 mL de CH_2Cl_2 , lavé par une solution aqueuse de $NaHSO_4$ 2M, puis par une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$. La phase organique est alors séchée sur Na_2SO_4 , filtrée, concentrée et séchée sous vide pour donner le composé attendu sous forme d'une poudre blanche (0,43 g ; 100%).

F°: 105-106°C.

IR (KBr) : 3341.7 (CONH) ; 1725.6 (NHCO) ; 1572.0 (NH).

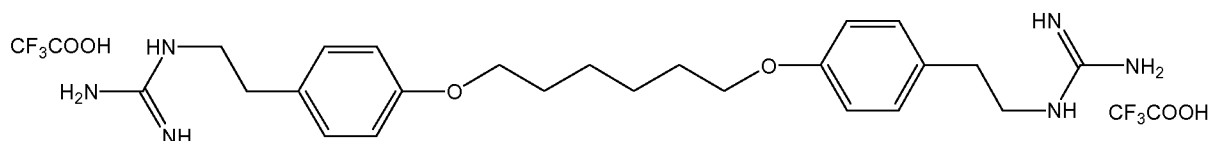
RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : 1.47 (s, 18 H, *tert*) ; 1.50 (s, 18 H, *tert*) ; 1.52 (m, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 1.80 (t, $J = 6.5$ Hz, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 2.80 (t, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_2N) ; 3.62 (q, $J = 7.3$ Hz, 4 H, CH_2CH_2N) ; 3.94 (t, $J = 6.4$ Hz, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 4 H, *ArH*) ; 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 4 H, *ArH*) ; 8.35 (m, 2 H, CH_2CH_2NH) ; 11.46 (s large, 2 H, *NH*).

RMN- ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 26.29 ($OCH_2CH_2CH_2$) ; 22.44 (CMe_3) ; 28.71 (CMe_3) ; 29.66 ($OCH_2CH_2CH_2$) ; 34.82 (CH_2CH_2N) ; 42.85 (CH_2CH_2N) ; 68.30 ($OCH_2CH_2CH_2$) ; 79.53 (CMe_3) ; 83.33 (CMe_3) ; 115.07 (C_o ou C_m) ; 130.08 (C_o ou C_m) ; 130.89 (C_p) ; 153.57, 156.51, 158.23, 164.03 (CO, C_{ipso} et C_{gua}).

Analyse élémentaire calculée pour $C_{44}H_{68}O_{10}N_6$ (841.05) : C : 62.83% ; H : 8.14% ; N : 9.99% ; trouvée : C : 61.26% ; H : 7.84% ; N : 9.99%.

SM (ES^+) : 841.11 $[M + H]^+$.

5 c) Synthèse du 1,6-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)hexane **6**.



Le composé 1,6-bis(4-(2-(N,N'-di-Boc)guanidinoéthyl)phénoxy)hexane (0,45 g ; 0,53 mmol) est mis en solution dans le CH_2Cl_2 anhydre (30 mL) et est additionné de TFA (3 mL). La réaction reste sous agitation et sous atmosphère inerte durant environ 3 h. Le mélange est
10 alors concentré pour donner une huile translucide, laquelle est plusieurs fois reprise au dichlorométhane et concentrée pour éliminer le maximum de TFA résiduel. Le produit obtenu est ensuite trituré dans l' Et_2O pour donner un solide blanc qui est alors filtré, lavé à l' Et_2O et séché sous vide. Il s'agit du composé recherché bis(trifluoroacétate) de 1,6-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)hexane sous forme d'une poudre blanche (0,28 g ; 79%).

15 **F°**: 99-100°C.

IR (KBr) : 2941.0 (NH_3^+) ; 1669.7 (NH_3^+).

UV-Vis (H_2O) : 196 (81810.5) ; 223 (19784.3).

RMN- 1H (400 MHz, D_2O) : 1.5 (m, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 1.78 (m, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 2.80 (t, $J = 6.8$ Hz, CH_2CH_2N) ; 3.42 (t, $J = 6.7$ Hz, 4 H, CH_2CH_2N) ; 3.94 (t, $J = 6.4$ Hz, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, ArH).

RMN- 1H (400 MHz, $DMSO-D_6$) : 1.47 (m, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 1.70 (m, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 2.70 (t, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_2N) ; 3.32 (m, 4 H, CH_2CH_2N) ; 3.9 (t, $J = 6.4$ Hz, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 4 H, ArH).

RMN- ^{13}C (100 MHz, $DMSO-D_6$) : 25.70 ($OCH_2CH_2CH_2$) ; 27.93 ($OCH_2CH_2CH_2$) ; 33.94 (CH_2CH_2N) ; 42.64 (CH_2CH_2N) ; 67.76 ($OCH_2CH_2CH_2$) ; 114.77 (C_o ou C_m) ; 130.09 (C_o ou C_m) ; 130.39 (C_p) ; 157.24, 157.74 (C_{ipso} et C_{gua}).

Analyse élémentaire calculée pour $C_{28}H_{38}O_6N_6F_6$, 0.5 H_2O (677.63) : C : 49.63% ; H : 5.80% ; N : 12.40% ; trouvée : C : 50.09% ; H : 5.50% ; N : 11.81%.

SM (ES^+) : 555.17 $[M - CF_3COOH + H]^+$; 442.31 $[M - 2 CF_3COOH + 2 H]^+$.

30 **SM** (ES^-) : 780.93 $[M + CF_3COOH - 2 H]^+$; 667.07 $[M - H]^+$.

Exemple 3 : Synthèse de 1,6-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)alcanes

Les composés suivants :

- 5 ▪ 1,1-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)méthane,
- 1,3-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)propane,
- 1,4-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)butane,
- 1,5-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)pentane,
- 1,7-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)heptane,
- 1,8-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)octane,
- 10 ▪ 1,9-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)nonane
- 1,10-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)décane,
- 1,12-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)dodécane

15 sont préparés selon en suivant les protocoles décrits ci-dessus pour aboutir au 1,6-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)hexane (en utilisant respectivement le diiodométhane, le dibromopropane, le dibromobutane, le dibromopentane, le dibromoheptane, le dibromooctane, le dibromononane, le dibromodécane et le dibromododécane à la place du dichloro-hexane), ou les dichloro-, dibromo-, diiodo ou di-para-toluènes sulfonyl alcanes correspondants.

20

Les caractéristiques de ces composés sont décrites ci-après.

1,1-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)méthane = composé **1**

25 **RMN-1H** (400 MHz, D₂O) : 2.81(t, J = 6.54 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂N) ; 3.39 (t, J = 6.54 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂N) ; 5.76 (s, 2 H, ArCH₂O) ; 7.05 (d, J = 8.32 Hz, 4 H, ArH) ; 7.21 (d, J = 8.28 Hz, 4 H, ArH).

Analyse élémentaire calculée pour C₁₉H₂₆N₆O₂, 2 CF₃COOH (598.5) : C 46.16, H 4.72, N 14.04 ; trouvée : C 45.95, H 4.46, N 13.69.

30 1,3-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)propane = composé **3**

RMN-1H (400 MHz, D₂O): 2.12 (t, J = 6.0 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂) ; 2.73 (t, J = 6.8 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂N) ; 3.32 (t, J = 6.8 Hz, 4 H, CH₂CH₂N) ; 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 4 H, ArOCH₂CH₂) ; 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 4 H, ArH) ; 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 4 H, ArH).

Analyse élémentaire calculée pour $C_{25}H_{32}O_6N_6F_6$, $1/2 H_2O$ (635.55): C 47.24, H 5.23, N 13.22 ; trouvée: C 47.20 ; H 5.57, N 13.52.

1,4-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)butane = composé **4**

5 **RMN-1H** (400 MHz, D_2O): 1.83 (t large, 4 H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$) ; 2.74 (t, $J = 6.55$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2N$) ; 3.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2N$) ; 4.04 (t large, 4 H, $ArOCH_2$) ; 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, ArH).

Analyse élémentaire calculée pour $C_{26}H_{34}O_6N_6F_6$, H_2O (658.59): C 47.42, H 5.51, N 12.76 ; trouvée: C 46.98 ; H 5.74, N 13.37.

10

1,5-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)pentane = composé **5**

RMN-1H (400 MHz, D_2O): 1.50 (quint, $J = 6.55$ Hz, 2 H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$) ; 1.72 (quint, $J = 7.0$, 4 H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$) ; 2.73 (t, $J = 6.55$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2N$) ; 3.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2N$) ; 3.98 (t, $J = 6.55$, 4 H, $ArOCH_2$) ; 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, ArH) ;
15 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, ArH).

Analyse élémentaire calculée pour $C_{27}H_{36}O_6N_6F_6$, H_2O (672.27): C 48.21, H 5.69, N 12.49 ; trouvée: C 48.57 ; H 5.77, N 12.23.

1,7-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)heptane = composé **7**

20 **RMN-1H** (400 MHz, D_2O): 1.42 (m, 6 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 1.72 (m, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 2.81 (t, $J = 6.66$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2N$) ; 3.39 (t, $J = 6.68$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2N$) ; 4.02 (t, $J = 6.42$ Hz, 4 H, $ArOCH_2CH_2$) ; 6.94 (d, $J = 8.32$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.21 (d, $J = 8.56$ Hz, 4 H, ArH)

Analyses élémentaire calculée pour $C_{25}H_{38}N_6O_2$, 2 CF_3COOH (682.65) : C : 51.02% ; H :
25 5.91% ; N : 12.31% trouvée : C : 50.72% ; H : 5.96% ; N : 12.24%.

1,8-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)octane = composé **8**

RMN-1H (400 MHz, D_2O): 1.27 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$) ; 1.34 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$) ; 1.65, (quint, $J = 7.0$, 4 H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$) ; 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2N$) ; 3.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2N$) ; 3.96 (t, $J = 6.3$, 4 H, $ArOCH_2$) ; 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH).

Analyse élémentaire calculée pour $C_{30}H_{42}O_6N_6F_6$, $1/2H_2O$ (705.69): C 51.06, H 6.14, N 11.91 ; trouvée: C 51.41 ; H 6.40, N 11.56.

1,9-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)nonane = composé **9**

RMN-1H (400 MHz, DMSO-D₆): 1.32 (m, 6 H, OCH₂(CH₂)₇CH₂); 1.40 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂); 1.69 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₂); 2.71 (t, J = 7.20 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂N); 3.32 (m, 4 H, ArCH₂CH₂N); 3.92 (t, J = 6.40 Hz, 4 H, OCH₂CH₂CH₂); 6,86 (d, J = 8,80 Hz, 4 H, ArH); 7,16 (d, J = 8,40 Hz, 4 H, ArH); 7,52 (m, 2 H, NH)

Analyse élémentaire calculée pour C₂₇H₄₂N₆O₂, 2 CF₃COOH (710,71): C 52.39, H 6.24, N 11.82; trouvée: C 52.07, H 5.95, N 11.62.

1,10-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)décane = composé **10**

RMN-1H (400 MHz, D₂O): 1.21 (m, 8 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂); 1.32 (m large, 4 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂); 1.64, (quint, J = 7.0 Hz, 4 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂); 2.72 (t, J = 6.55 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂N); 3.31 (t, J = 6.55 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂N); 3.96 (t, J = 6.54 Hz, 4 H, ArOCH₂); 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 4 H, ArH); 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 4 H, ArH).

Analyse élémentaire calculée pour C₃₂H₄₆O₆N₆F₆ (724,73): C 53.03, H 6.40, N 11.60; trouvée: C 53.29, H 6.49, N 11.66.

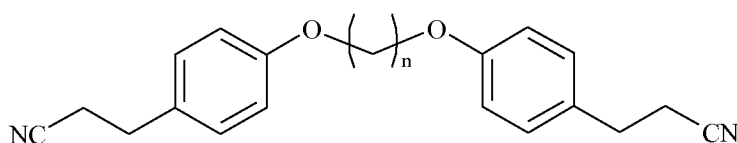
1,12-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)dodécane = composé **12**

RMN-1H (400 MHz, D₂O): 1.26 (m, 12 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂); 1.37 (m large, 4 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂); 1.67, (quint, J = 6.86 Hz, 4 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂); 2.70 (t, J = 7.30 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂N); 3.29 (t, J = 6.52 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂N); 3.90 (t, J = 6.54 Hz, 4 H, ArOCH₂); 6.87 (d, J = 8.56 Hz, 4 H, ArH); 7.15 (t, J = 5.56 Hz, 4 H, ArH); 7.56 (t, J = 5.30 Hz, 4 H, ArH).

Analyses élémentaire calculée pour C₃₀H₄₈N₆O₂, 2 CF₃COOH (752.78): C : 54.25%; H : 6.69%; N : 11.16% trouvée : C : 53.95%; H : 6.92%; N : 11.07%.

Exemple 4 : Synthèse de bis(4-(amidinoalkyl) phénoxy)alcane

1) bis(4-(cyanoalkyl)phénoxy)alcane



Le 3-(4-hydroxyphényl)-propionitrile est mis en solution dans CH_3CN (fraîchement distillée sur CaH_2) et additionnée de K_2CO_3 . Le mélange est chauffé à reflux sous argon pendant environ deux heures avant l'ajout du dichloro-alcane. Après 24 heures à reflux, 0,3 équivalent de dichloro-alcane est ajouté. Après 48 h de réaction, le retour à température ambiante est suivi de l'évaporation du solvant. Le brut obtenu est solubilisé dans le CH_2Cl_2 et filtré sur verre fritté afin d'éliminer les impuretés minérales. Le filtrat est alors concentré jusqu'à un minimum de solvant et subit une précipitation par addition de MeOH accompagné d'une évaporation à froid. Le solide obtenu est alors filtré, rincé au MeOH et séché sous vide.

10

Autre protocole :

Le 3-(4-hydroxyphényl)propionitrile [Heymans and coll.; Bioorg. Med. Chem. 2008, 13, 1989-2007] (1 éq.) est mis en solution dans 15 mL de DMF (séchée sur CaSO_4) et additionné de K_2CO_3 (2 éq.) et porté à 70°C pendant 30 minutes avant ajout du dihalogénoalcane (0.5 éq.). Après une nuit à 70°C , le retour à température ambiante est suivi de l'addition du mélange réactionnel à un large volume d'eau, entraînant la formation d'un précipité blanc. Ce dernier est alors filtré sur fritté, rincé à l'eau et séché sous vide. Le solide obtenu est solubilisé dans un minimum de CH_2Cl_2 et de nouveau précipité par l'ajout d'un excès de MeOH. Après filtration, lavage au MeOH et séchage on obtient le composé attendu pur, sous forme de paillettes blanches.

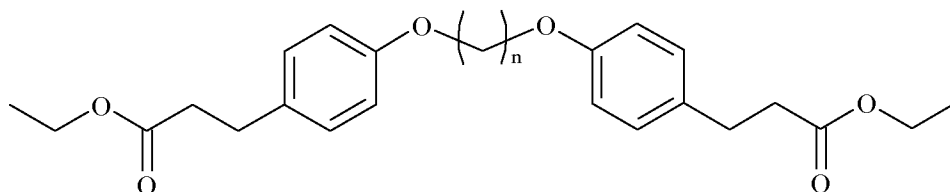
15

Des variantes utilisant le DMF en présence de NaH à 50°C ou CH_3CN en présence de K_2CO_3 à 90°C sont également applicables.

Les chaînes propionitriles de ce composé (bis(4-(cyanoalkyl)phénoxy)alcane) peuvent être homologuées grâce au protocole suivant :

20

a) Hydrolyse en milieu acide pour donner le diacide, puis estérification dans l'éthanol en présence d'acide sulfurique, pour donner le diester de formule suivante :

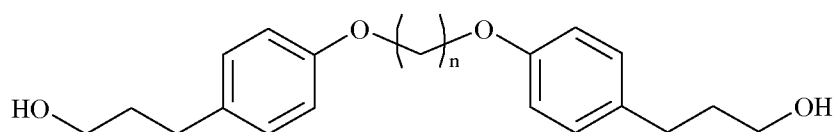


25

Le bis-propionitrile précédemment obtenu est hydrolysé dans un mélange acide acétique/acide sulfurique concentré/eau à environ 100°C. L'ajout d'eau froide fait précipiter le diacide qui est collecté par filtration, lavé à l'eau et séché sous vide. Ce diacide est ensuite transformé en diester éthylique par traitement par un mélange acide sulfurique concentré/éthanol à reflux, suivi d'une précipitation par ajout d'eau, filtration, lavage à l'eau et séchage, puis chromatographie si nécessaire.

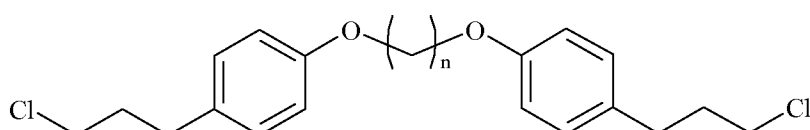
Une alternative à cette estérification peut être la réaction du diacide avec deux équivalents de KOH (ou de CsOH) dans l'eau, suivie d'une lyophilisation, donnant le double sel de potassium (ou de césium). Ce sel est mis en réaction avec environ deux équivalents d'halogénure (ou tosylate ou mésylate) d'éthyle dans la diméthylformamide anhydre. Après contrôle chromatographique de la fin de la réaction, un excès d'eau glacée est ajouté, pour donner un précipité du diester (ou une gomme) qui est séparé par filtration (ou décantation). Le diester bis(4-(2-(éthoxycarbonyl)-éthyl) phénoxy)alcane brut est purifié par chromatographie.

b) Réduction du diester par LiAlH_4 pour donner le diol de formule suivante :

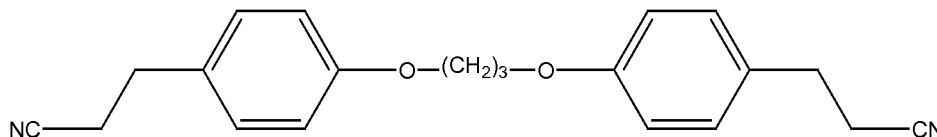


Le diester éthylique précédemment obtenu est traité dans le THF (ou le diéthyléther) anhydre par un équivalent d'hydrure d'aluminium lithium. Un contrôle chromatographique intégrant un traitement de l'échantillon selon le standard de cette réaction est effectué avant l'arrêt de la réaction. L'excès d'hydrure est détruit par addition précautionneuse d'eau, ou d'acétate d'éthyle. Le résidu solide est éliminé par filtration, et l'évaporation sous vide du filtrat donne le bis(4-(hydroxypropyl) phénoxy)alcane recherché. Ce dernier peut être purifié sur une courte colonne de silice ou d'alumine.

c) Halogénéation du diol par le tétrachlorure de carbone en présence de triphénylphosphine pour donner le composé dihalogéné de formule suivante :



a) Exemple de Synthèse du 1,3-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)propane



Le 3-(4-hydroxyphényl)propionitrile [Heymans and coll.; Bioorg. Med. Chem. 2008, 13, 1989-2007(1,0 g, 6.79 mmol, 1 éq.) est mis en solution dans 15 mL de DMF (séchée sur
 5 CaSO₄) et additionné de K₂CO₃ (1.87 g, 13.58 mmol, 2 éq.) et porté à 70°C, pendant 30 minutes avant ajout du dibromopropane (0.68 g, 3.39 mmol, 0.5 éq.). Après une nuit à 70°C le retour à température ambiante est suivi de l'addition du mélange réactionnel à un large volume d'eau, entraînant la formation d'un précipité blanc. Ce dernier est alors filtré sur fritté, rincé à l'eau et séché sous vide. Le solide obtenu est solubilisé dans un minimum de CH₂Cl₂
 10 et de nouveau précipité par l'ajout d'un excès de MeOH. Après filtration, lavage au MeOH et séchage on obtient le composé attendu pur, sous forme de paillettes blanches (0.45 g, 41%).

Des variantes utilisant le DMF en présence de NaH à 50°C ou CH₃CN en présence de K₂CO₃ à 90°C sont également applicables.

15 **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃): 2.24 (q, *J* = 6.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₂) ; 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 2.88 (t, *J* = 6.3 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 4.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 4 H, OCH₂CH₂) ; 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH_o) ; 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH_m).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): 19.67 (CH₂CH₂CN) ; 29.28 (OCH₂CH₂) ; 30.74 (CH₂CH₂CN) ; 64.44 (OCH₂CH₂) ; 114.84 (C_o) ; 119.33 (CN) ; 129.38 (C_m) ; 130.28 (C_p) ; 158.03 (C_{ipso}).

20 **Analyse élémentaire** calculée pour C₂₁H₂₂O₂N₂ (334.41): C: 75.42 % ; H: 6.63 % ; N: 8.38 % ; trouvée: C: 75.51 % ; H: 6.70 % ; N: 8.42 %.

SM (ES⁺): 335.17 [M + H⁺]⁺ ; 357.16 [M + Na⁺]⁺.

b) Synthèse de composés analogues

25 Les composés

- 1,4-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)butane,
- 1,5-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)pentane,
- 1,6-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)hexane,
- 1,7-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)heptane,
- 30 - 1,8-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)octane,

- 1,9-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)nonane,
- 1,10-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)decane

sont préparés en suivant les protocoles décrits ci-dessus pour aboutir au 1,1-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)méthane (en utilisant respectivement le dibromopropane, le dibromobutane, le dibromopentane, le dibromohexane, le dibromoheptane, le dibromooctane, le dibromononane et le dichlorodécane à la place du dichlorométhane), ou les dichloro- ou diiodo ou di-para-toluènes sulfonyl alcanes correspondants.

Les caractéristiques de ces composés sont décrites ci-après.

10

1,4-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)butane

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.97 (m, 4 H, OCH₂CH₂) ; 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 2.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 4.02 (t, *J* = 5.0 Hz, 4 H, OCH₂CH₂) ; 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH_o) ; 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH_m).

15 **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃): 19.67 (CH₂CH₂CN) ; 29.28 (OCH₂CH₂) ; 30.74 (CH₂CH₂CN) ; 64.44 (OCH₂CH₂) ; 114.84 (C_o) ; 119.33 (CN) ; 129.38 (C_m) ; 130.28 (C_p) ; 158.03 (C_{ipso}).

Analyse élémentaire calculée pour C₂₁H₂₂O₂N₂ (348.44): C: 75.83 % ; H: 6.94 % ; N: 8.03 % ; trouvée: C: 75.37 % ; H: 6.88 % ; N: 7.86 %.

20 1,5-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)pentane

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.63 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₂) ; 1.86 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₂) ; 2.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 2.90 (t, *J* = 6.3 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 3.97 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, OCH₂) ; 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H, ArH) ; 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH).

25 **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃): 20.12 (CH₂CH₂CN) ; 23.15 (OCH₂CH₂CH₂) ; 29.43 (OCH₂CH₂CH₂) ; 31.18 (CH₂CH₂CN) ; 68.19 (OCH₂) ; 115.23 (C_o) ; 119.71 (CN) ; 129.73 (C_m) ; 130.45 (C_p) ; 158.63 (C_{ipso}).

Analyse élémentaire calculée pour C₂₃H₂₆O₂N₂ (362.46): C: 76.21 % ; H: 7.23 % ; N: 7.73 % ; trouvée: C: 76.16 % ; H: 7.19 % ; N: 7.84 %.

30 1,6-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)hexane

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.54 (q, OCH₂CH₂CH₂) ; 1.81 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₂) ; 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 2.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 3.96 (t, *J* = 5.0 Hz, 4 H, OCH₂) ; 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH_o) ; 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH_m).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): 20.02 (CH₂CH₂CN) ; 26.29, 26.62 (OCH₂CH₂CH₂ et OCH₂CH₂CH₂) ; 31.16 (CH₂CH₂CN) ; 68.27 (OCH₂) ; 115.23 (C_o) ; 119.75 (CN) ; 129.74 (C_m) ; 130.44 (C_p) ; 158.68 (C_{ipso}).

Analyse élémentaire calculée pour C₂₄H₂₈O₂N₂ (376.22): C: 76.56 % ; H: 7.46 % ; N: 7.44 %
5 ; trouvée: C: 76.22 % ; H: 7.42 % ; N: 7.13 %.

1,7-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)heptane

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.46 (m, 6 H, OCH₂CH₂CH₂CH₂) ; 1.76 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₂CH₂) ; 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 2.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 3.94 (t, *J* = 6.5 Hz, 4 H, OCH₂CH₂) ; 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH_o) ; 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH_m).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): 19.73 (CH₂CH₂CN) ; 26.04, 29.17, 29.24 (OCH₂CH₂CH₂CH₂) ; 30.82 (CH₂CH₂CN) ; 67.98 (OCH₂) ; 114.85 (C_o) ; 119.36 (CN) ; 129.35 (C_m) ; 130.02 (C_p) ; 158.32 (C_{ipso}).

Analyse élémentaire calculée pour C₂₅H₃₀O₂N₂ (390.52): C: 76.89 % ; H: 7.74 % ; N: 7.17 %
15 ; trouvée: C: 75.94 % ; H: 7.80 % ; N: 7.07 %.

1,8-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)octane

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.40 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂) ; 1.46 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₂) ; 1.78 (m, 4 H, OCH₂CH₂) ; 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 2.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 3.94 (t, *J* = 5.0 Hz, 4 H, OCH₂) ; 6.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH) ; 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): 19.70 (CH₂CH₂CN); 26.01 (OCH₂CH₂CH₂CH₂), 29.26, 29.32 (OCH₂CH₂CH₂ et OCH₂CH₂CH₂) ; 31.78 (CH₂CH₂CN) ; 67.99 (OCH₂) ; 114.83 (C_o) ; 119.35 (CN) ; 129.33 (C_m) ; 129.99 (C_p) ; 158.32 (C_{ipso}).

Analyse élémentaire calculée pour C₂₆H₃₂O₂N₂ (404.54): C: 77.19 % ; H: 7.97 % ; N: 6.92 %
25 ; trouvée: C: 76.75 % ; H: 7.80 % ; N: 7.66 %.

1,9-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)nonane

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.36 (m, 6 H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂) ; 1.45 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₂) ; 1.78 (q, 4 H, OCH₂CH₂) ; 2.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 2.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 3.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 4 H, OCH₂CH₂) ; 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH) ; 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): 20.12 (CH₂CH₂CN) ; 26.44, 29.66, 29.71, 29.88 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂) ; 31.19 (CH₂CH₂CN) ; 68.40 (OCH₂) ; 115.22 (C_o) ; 119.71 (CN) ; 129.70 (C_m) ; 130.34 (C_p) ; 158.72 (C_{ipso}).

Analyse élémentaire calculée pour C₂₇H₃₄O₂N₂ (418.57): C: 77.48 % ; H: 8.19 % ; N: 6.69 %
5 ; trouvée: C: 77.35 % ; H: 8.12 % ; N: 6.76 %.

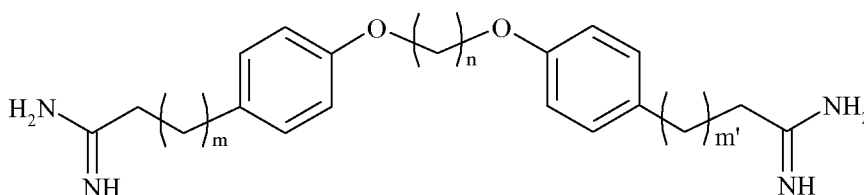
1,10-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)décane

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.33 (m, 8 H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂) ; 1.45 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₂) ; 1.78 (q, 4 H, OCH₂CH₂) ; 2.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 2.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 4 H, CH₂CH₂CN) ; 3.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 4 H, OCH₂CH₂) ; 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH) ; 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): 19.75 (CH₂CH₂CN) ; 26.10, 29.32, 29.42, 29.55 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂) ; 30.83 (CH₂CH₂CN) ; 68.08 (OCH₂) ; 114.88 (C_o) ; 119.37 (CN) ; 129.35 (C_m) ; 130.00 (C_p) ; 158.38 (C_{ipso}).

Analyse élémentaire calculée pour C₂₈H₃₆O₂N₂, 1/6 CH₂Cl₂ (446.75): C: 75.72 % ; H: 8.19 % ; N: 6.27 % ; trouvée: C: 75.66 % ; H: 8.17 % ; N: 6.21 %.

2) bis(4-(amidinoalkyl) phénoxy)alcane

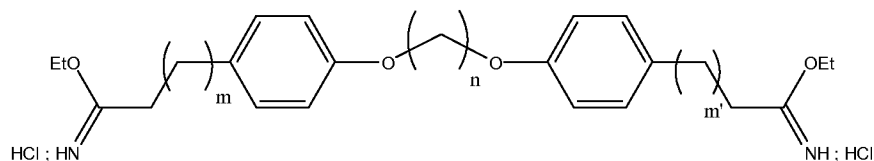


20

Une solution de dérivé bis(4-(cyanoalkyl) phénoxy)alcane dans un mélange d'éthanol et de benzène anhydre est refroidie à 0°C, puis est traitée par barbotage d'acide chlorhydrique gazeux durant 1 heure environ. La solution acide est conservée à 4°C durant plusieurs jours.
25 La part volatile d'acide chlorhydrique est éliminée par barbotage d'azote sec, et la solution dégazée est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu d'évaporation, contenant le dichlorhydrate de bis(4-(éthyl)imidatoalkyl) phénoxy)alcane est repris par une solution 1M d'ammoniac dans l'éthanol. Le mélange est chauffé à 50-60°C en conditions anhydres durant

2-3h, puis est laissé sous agitation à température ambiante durant la nuit. Le milieu résultant est filtré, puis du diéthyléther est additionné, provoquant la précipitation du dichlorhydrate de bis(4-(amidinoalkyl) phénoxy)alcane recherché.

5 Autre protocole en deux étapes, isolant les composés imidates intermédiaires

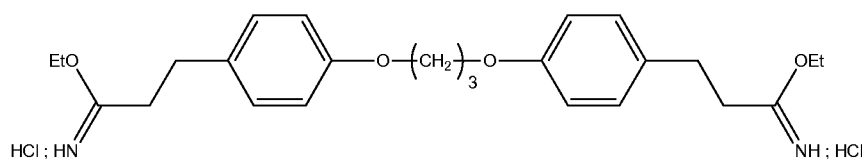


Le composé bis(4-(cyanoalkyl)phénoxy)alcane est mis en solution dans un mélange EtOH/benzène et l'on y fait buller, sous agitation à 4°C, HCl gaz pendant environ deux heures. Le mélange est ensuite laissé sous agitation, à température ambiante pendant 48h avant l'évaporation sous vide des solvants. L'huile obtenue est ensuite solubilisée dans un minimum d'EtOH et le bis-imidate attendu est précipité par ajout d'un large excès d'Et₂O. Le précipité blanc est alors filtré sur fritté, lavé à l'Et₂O et séché sous vide. On obtient le composé recherché sous forme d'une poudre blanche.

Le bis-chlorhydrate du bis(4-[(imidato)alkyl] phénoxy)alcane est mis en solution dans EtOH et l'on y fait buller NH₃ gazeux pendant environ 1h30. Le milieu est ensuite passé à reflux sous argon pendant 5 à 6 h. Le retour à température ambiante est suivi de la précipitation du sel de bis-amidine par ajout d'un excès d'Et₂O dans le milieu. Le précipité est filtré, lavé à l'éther et séché sous vide. On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche.

a) Exemples de synthèse de composés imidates

* 1,3-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)propane, bis chlorhydrate



Le composé 1,3-bis(4-(2-cyanoéthyl) phénoxy)propane (0.24 g, 0.72 mmol) est mis en solution dans un mélange EtOH/benzène (7/15 mL) et l'on y fait buller, sous agitation à 4°C, HCl gaz pendant environ deux heures. Le mélange est ensuite laissé sous agitation, à température ambiante pendant 48h avant l'évaporation sous vide des solvants. L'huile obtenue est ensuite solubilisée dans un minimum d'EtOH et le bis-imidate attendu est précipité par ajout d'un large excès d'Et₂O. Le précipité blanc est alors filtré sur fritté, lavé à l'Et₂O et séché sous vide. On obtient le composé recherché sous forme d'une poudre blanche (0.24 g, 67%).

5
10
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 1.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 6 H, OCH₂CH₃) ; 2.14 (m, 4 H, OCH₂CH₂) ; 2.88 (s large, 8 H, ArCH₂CH₂) ; 4.09 (t, *J* = 6.1 Hz, 4 H, OCH₂) ; 4.36 (q, *J* = 6.8 Hz, 4 H, OCH₂CH₃) ; 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH) ; 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH) ; 11.06, 11.79 (s large, 4 H, NH₂Cl).

Analyse élémentaire calculée pour C₂₅H₃₆O₄N₂Cl₂, 0.75 H₂O (512.98): C: 58.53 % ; H: 7.36 % ; N: 5.46 % ; trouvée: C: 58.62 % ; H: 7.26 % ; N: 5.54 %.

15

* **Composés analogues**

Les composés suivants :

- 1,4-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)butane, bis chlorhydrate
- 20 - 1,5-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)pentane, bis chlorhydrate
- 1,6-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)hexane, bis chlorhydrate
- 1,7-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)heptane, bis chlorhydrate
- 1,8-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)octane, bis chlorhydrate
- 1,9-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)nonane, bis chlorhydrate
- 25 - 1,10-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)decane, bis chlorhydrate

sont préparés en suivant les protocoles décrits ci-dessus pour aboutir au 1,3-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)propane, bis chlorhydrate.

Les caractéristiques de ces composés sont décrites ci-après.

30 **1,4-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)butane, bis chlorhydrate**

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H, OCH₂CH₃) ; 1.85 (s large, 4 H, OCH₂CH₂) ; 2.88 (s large, 8 H, ArCH₂CH₂) ; 4.00 (s large, 4 H, OCH₂) ; 4.36 (q, *J* = 6.8 Hz, 4 H, OCH₂CH₃) ; 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH) ; 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH) ; 10.98, 11.68 (s larges, NH₂Cl).

Analyse élémentaire calculée pour $C_{26}H_{38}O_4N_2Cl_2 \cdot 1.5 H_2O$ (540.53): C: 57.77 % ; H: 7.64 % ; N: 5.18 % ; trouvée: C: 57.89 % ; H: 7.50 % ; N: 5.22 %.

1,5-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)pentane, bis chlorhydrate

5 **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO-D₆): 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H, OCH_2CH_3) ; 1.56 (m, 2 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 1.76 (q, 4 H, OCH_2CH_2) ; 2.88 (s large, 8 H, $ArCH_2CH_2$) ; 3.95 (t, $J = 6.3$ Hz, 4 H, OCH_2) ; 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 4 H, OCH_2CH_3) ; 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 10.96, 11.72 (s large, 4 H, NH_2Cl).

Analyse élémentaire calculée pour $C_{27}H_{40}O_4N_2Cl_2 \cdot 0.5 H_2O$ (536.53): C: 60.44 % ; H: 7.70 % ; N: 5.22 % ; trouvée: C: 60.40 % ; H: 7.67 % ; N: 5.41 %.

1,6-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)hexane, bis chlorhydrate

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H, OCH_2CH_3) ; 1.46 (s large, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 1.70 (m, 4 H, OCH_2CH_2) ; 2.87 (s large, 8 H, $ArCH_2CH_2$) ; 3.93 (t, $J = 6.3$ Hz, 4 H, OCH_2) ; 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 4 H, OCH_2CH_3) ; 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 11.04, 11.64 (s large, 4 H, NH_2Cl).

Analyse élémentaire calculée pour $C_{28}H_{42}O_4N_2Cl_2 \cdot 0.5 H_2O$ (550.56): C: 61.09 % ; H: 7.87 % ; N: 5.08 % ; trouvée: C: 60.91 % ; H: 7.77 % ; N: 5.20 %.

20 **1,7-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)heptane, bis chlorhydrate**

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 6 H, OCH_2CH_3) ; 1.40 (s large, 6 H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2$) ; 1.70 (m, 4 H, OCH_2CH_2) ; 2.88 (s large, 8 H, $ArCH_2CH_2$) ; 3.93 (t, $J = 6.4$ Hz, 4 H, OCH_2) ; 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 4 H, OCH_2CH_3) ; 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 11.14, 11.58 (s large, 4 H, NH_2Cl).

25 **Analyse élémentaire** calculée pour $C_{29}H_{44}O_4N_2Cl_2 \cdot 0.75 H_2O$ (568.99): C: 61.21 % ; H: 8.05 % ; N: 4.92 % ; trouvée: C: 64.41 % ; H: 7.95 % ; N: 5.11 %.

1,8-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)octane, bis chlorhydrate

30 **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO-D₆): 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H, OCH_2CH_3) ; 1.33 (s large, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2$) ; 1.41 (s large, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 1.69 (q, 4 H, OCH_2CH_2) ; 2.88 (s large, 8 H, $ArCH_2CH_2$) ; 3.92 (t, $J = 6.4$ Hz, 4 H, OCH_2) ; 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 4 H, OCH_2CH_3) ; 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 10.99, 11.73 (s large, 4 H, NH_2Cl).

Analyse élémentaire calculée pour $C_{20}H_{46}O_4N_2Cl_2$, 0.5 H_2O (578.61): C: 62.27 % ; H: 8.18 % ; N: 4.84 % ; trouvée: C: 62.23 % ; H: 8.09 % ; N: 5.05 %.

1,9-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)nonane, bis chlorhydrate

5 **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO- D_6): 1.32 (m, 12 H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$ et OCH_2CH_3) ; 1.40 (m, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 1.69 (q, 4 H, OCH_2CH_2) ; 2.87 (s large, 8 H, $ArCH_2CH_2$) ; 3.92 (t, $J = 6.4$ Hz, 4 H, OCH_2) ; 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 4 H, OCH_2CH_3) ; 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 10.91, 11.48 (s large, 4 H, NH_2Cl).

10 **Analyse élémentaire** calculée pour $C_{31}H_{48}O_4N_2Cl_2$, 0.25 H_2O (588.13): C: 63.30 % ; H: 8.31 % ; N: 4.76 % ; trouvée: C: 63.42 % ; H: 8.23 % ; N: 4.95 %.

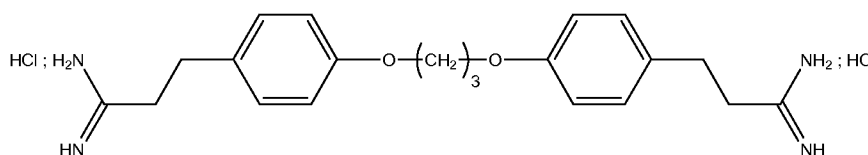
1,10-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate) phénoxy)decane, bis chlorhydrate

15 **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO- D_6): 1.30 (s large, 6 H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$) ; 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H, OCH_2CH_3) ; 1.40 (m, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 1.68 (q, 4 H, OCH_2CH_2) ; 2.87 (s large, 8 H, $ArCH_2CH_2$) ; 3.91 (t, $J = 6.4$ Hz, 4 H, OCH_2) ; 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 4 H, OCH_2CH_3) ; 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 10.92, 11.65 (s large, 4 H, NH_2Cl).

20 **Analyse élémentaire** calculée pour $C_{32}H_{50}O_4N_2Cl_2$, 0.5 H_2O (606.67): C: 63.35 % ; H: 8.47 % ; N: 4.61 % ; trouvée: C: 63.20 % ; H: 8.47 % ; N: 4.61 %.

b) Exemples de synthèse de composés amidines

* **1,3-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)propane, bis chlorhydrate; composé 103**



25

Le bis-chlorhydrate du 1,3-bis(4-(3-(éthyl-propanimidoate)phénoxy)propane (0.17 g, 0.34 mmol) est mis en solution dans 15 mL d'EtOH et l'on y fait buller NH_3 pendant environ 1h30. Le milieu est ensuite passé à reflux sous argon pendant 5 à 6 h. Le retour à température ambiante est suivi de la précipitation du bis-amidine par ajout d'un excès d'Et₂O dans le milieu. Le précipité est filtré, lavé à l'éther et séché sous vide. On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (0.13 g, 88%).

30

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 2.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H, OCH₂CH₂) ; 2.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂) ; 2.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂) ; 3.32 (s, 2 H, NH) ; 4.10 (t, $J = 6.3$ Hz, 4 H, OCH₂) ; 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 8.64, 9.04 (s larges, 6 H, NH₃).

5 **RMN-¹H** (400 MHz, D₂O): 2.06 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H, OCH₂CH₂) ; 2.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂) ; 2.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂) ; 4.04 (t, $J = 5.8$ Hz, 4 H, OCH₂) ; 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 4 H, ArH).

RMN-¹³C (100 MHz, D₂O): 28.66, 31.55, 34.40 (OCH₂CH₂, ArCH₂CH₂) ; 65.56 (OCH₂) ; 115.37 (C_o) ; 130.09 (C_m) ; 131.91 (CN) ; 157.26 (C_{ipso}) ; 170.72 (C_{amidine}).

10 **Analyse élémentaire** calculée pour C₂₁H₃₀O₂N₄Cl₂, 0.5 H₂O (450.39): C: 56.00 % ; H: 6.93 % ; N: 12.43 % ; trouvée: C: 56.13 % ; H: 6.79 % ; N: 12.61 %.

* Composés analogues

15 Les composés suivants :

- 1,4-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)butane, bis-chlorhydrate
- 1,5-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)pentane, bis-chlorhydrate
- 1,6-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)hexane, bis-chlorhydrate
- 1,7-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)heptane, bis-chlorhydrate
- 20 - 1,8-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)octane, bis-chlorhydrate
- 1,9-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)nonane, bis-chlorhydrate
- 1,10-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)decane, bis-chlorhydrate

sont préparés en suivant les protocoles décrits ci-dessus pour aboutir au 1,3-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)propane, bis-chlorhydrate .

25

Les caractéristiques de ces composés sont décrites ci-après.

1,4-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)butane, bis-chlorhydrate; composé 104

30 **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO-D₆): 1.85 (s large, 4 H, OCH₂CH₂) ; 2.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂) ; 2.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂) ; 3.31 (s, 2 H, NH) ; 4.00 (s large, 4 H, OCH₂) ; 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 4 H, ArH) ; 8.58, 9.00 (s larges, 6 H, NH₃).

RMN-¹H (400 MHz, D₂O): 1.76 (s large, 2 H, OCH₂CH₂) ; 2.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂) ; 2.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂) ; 3.95 (s large, 4 H, OCH₂) ; 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH) ; 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H, ArH).

RMN-¹³C (100 MHz, D₂O): 25.42, 31.56, 34.41 (OCH₂CH₂, ArCH₂CH₂) ; 68.51 (OCH₂) ;
5 115.40 (C_o) ; 130.10 (C_m) ; 131.86 (CN) ; 157.26 (C_{ipso}) ; 170.72 (C_{amidine}).

Analyse élémentaire calculée pour C₂₂H₃₂O₂N₄Cl₂, 0.5 H₂O (464.43): C: 56.89 % ; H: 6.94 % ; N: 12.06 % ; trouvée: C: 57.31 % ; H: 7.40 % ; N: 11.41 %.

1,5-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)pentane, bis-chlorhydrate; composé 105

10 **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO-D₆): 1.56 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₂) ; 1.76 (q, 4 H, OCH₂CH₂); 2.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂); 2.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂); 3.94 (t, *J* = 6.3 Hz, 4 H, OCH₂); 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 4 H, ArH); 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 4 H, ArH); 8.58, 8.94 (s larges, 6 H, NH).

15 **RMN-¹H** (400 MHz, D₂O): 1.55 (q, 2 H, OCH₂CH₂CH₂) ; 1.78 (q, 4 H, OCH₂CH₂); 2.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂); 2.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂); 4.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 4 H, OCH₂); 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 4 H, ArH); 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H, ArH).

RMN-¹³C (100 MHz, D₂O): 22.14, 28.37, 31.58, 34.42 (OCH₂CH₂, ArCH₂CH₂); 68.86 (OCH₂); 115.46 (C_o); 130.11 (C_m); 131.86 (CN); 157.31 (C_{ipso}); 170.73 (C_{amidine}).

20 **Analyse élémentaire** calculée pour C₂₃H₃₄O₂N₄Cl₂, 0.5 H₂O, 0.5 NH₄Cl (505.19): C: 54.68 % ; H: 7.38 % ; N: 12.47 % ; trouvée: C: 54.36 % ; H: 7.26 % ; N: 12.66 %.

1,6-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)hexane, bis-chlorhydrate; composé 106

25 **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO-D₆): 1.47 (s large, 4 H, OCH₂CH₂CH₂) ; 1.72 (s large, 4 H, OCH₂CH₂) ; 2.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂) ; 2.87 (t, *J* = 7.8 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂) ; 3.94 (t, *J* = 6.3 Hz, 4 H, OCH₂) ; 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H, ArH) ; 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 4 H, ArH) ; 8.60, 9.02 (s larges, 6 H, NH).

30 **RMN-¹H** (400 MHz, D₂O): 1.32 (s large, 4 H, OCH₂CH₂CH₂) ; 1.58 (m, 4 H, OCH₂CH₂) ; 2.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂) ; 2.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂) ; 3.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 4 H, OCH₂) ; 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH) ; 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H, ArH).

RMN-¹³C (100 MHz, D₂O): 25.42, 28.62, 31.56, 34.41 (OCH₂CH₂CH₂, ArCH₂CH₂) ; 68.86 (OCH₂) ; 115.38 (C_o) ; 130.08 (C_m) ; 131.80 (CN) ; 157.34 (C_{ipso}) ; 170.72 (C_{amidine}).

Analyse élémentaire calculée pour $C_{24}H_{36}O_2N_4Cl_2$, 1/3 NH_4Cl (501.3): C: 57.50 % ; H: 7.50 % ; N: 12.10 % ; trouvée: C: 57.13 % ; H: 7.05 % ; N: 12.10 %.

1,7-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)heptane, bis-chlorhydrate; composé 107

5 **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO-D₆): 1.41 (s large, 6 H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2$) ; 1.71 (m, 4 H, OCH_2CH_2) ; 2.63 (t, $J = 7.1$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2$ ou $ArCH_2CH_2$) ; 2.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2$ ou $ArCH_2CH_2$) ; 3.93 (t, $J = 6.3$ Hz, 4 H, OCH_2) ; 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, ArH) ; 8.57, 9.00 (s larges, 6 H, NH).

RMN-¹H (400 MHz, D₂O): 1.16 (s large, 6 H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2$) ; 1.49 (m, 4 H, OCH_2CH_2) ;
10 ; 2.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2$ ou $ArCH_2CH_2$) ; 2.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2$ ou $ArCH_2CH_2$) ; 3.69 (t, $J = 6.3$ Hz, 4 H, OCH_2) ; 6.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH).

RMN-¹³C (100 MHz, D₂O): 25.75, 28.90, 28.94, 31.58, 34.43 ($OCH_2CH_2CH_2CH_2$, $ArCH_2CH_2$) ; 68.61 (OCH_2) ; 115.16 (C_o) ; 129.99 (C_m) ; 131.66 (CN) ; 157.46 (C_{ipso}) ;
15 170.66 ($C_{amidine}$).

Analyse élémentaire calculée pour $C_{25}H_{38}O_2N_4Cl_2$, 0.5 H_2O (497.5): C: 59.28 % ; H: 7.75 % ; N: 11.06 % ; trouvée: C: 58.74 % ; H: 7.46 % ; N: 11.47 %.

1,8-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)octane, bis-chlorhydrate; composé 108

20 **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO-D₆): 1.47 (s large, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ; 1.72 (s large, 4 H, OCH_2CH_2) ; 2.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2$ ou $ArCH_2CH_2$) ; 2.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2$ ou $ArCH_2CH_2$) ; 3.31 (s, 2 H, NH) ; 3.94 (t, $J = 6.3$ Hz, 4 H, OCH_2) ; 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 4 H, ArH) ; 8.60, 9.02 (s larges, 6 H, NH_3).

RMN-¹H (400 MHz, D₂O): 1.25 (m, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2$) ; 1.42 (m, 4 H, $OCH_2CH_2CH_2$) ;
25 ; 1.63 (m, 4 H, OCH_2CH_2) ; 2.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2$ ou $ArCH_2CH_2$) ; 2.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 4 H, $ArCH_2CH_2$ ou $ArCH_2CH_2$) ; 3.93 (t, $J = 6.1$ Hz, 4 H, OCH_2) ; 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH) ; 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H, ArH).

RMN-¹³C (100 MHz, D₂O): 25.83, 28.90, 29.19, 31.58, 34.43 ($OCH_2CH_2CH_2CH_2$, $ArCH_2CH_2$) ; 68.76 (OCH_2) ; 115.22 (C_o) ; 130.00 (C_m) ; 131.61 (CN) ; 157.43 (C_{ipso}) ;
30 170.65 ($C_{amidine}$).

Analyse élémentaire calculée pour $C_{26}H_{40}O_2N_4Cl_2$, 0.4 H_2O (518.73): C: 60.20 % ; H: 7.92 % ; N: 10.80 % ; trouvée: C: 60.34 % ; H: 7.85 % ; N: 10.91 %.

1,9-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)nonane, bis-chlorhydrate; composé 109

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 1.31 (s large, 6 H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂); 1.40 (s large, 4 H, OCH₂CH₂CH₂); 1.68 (q, 4 H, OCH₂CH₂); 2.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂); 2.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂); 3.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 4 H, OCH₂); 6.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H, ArH); 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH); 8.77, 9.16 (s larges, 8 H, NH).

RMN-¹H (400 MHz, D₂O): 1.32 (m, 6 H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂); 1.41 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₂); 1.73 (q, 4 H, OCH₂CH₂); 2.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂); 2.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂); 4.04 (t, *J* = 6.5 Hz, 4 H, OCH₂); 6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH); 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H, ArH).

RMN-¹³C (100 MHz, D₂O): 25.89, 29.07, 29.32, 31.47, 34.02 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, ArCH₂CH₂); 67.69 (OCH₂); 114.71 (C_o); 129.63 (C_m); 131.40 (CN); 157.67 (C_{ipso}); 170.51 (C_{amidine}).

Analyse élémentaire calculée pour C₂₇H₄₂O₂N₄Cl₂ (525.55): C: 60.70 % ; H: 8.06 % ; N: 10.66 % ; trouvée: C: 61.59 % ; H: 7.97 % ; N: 10.58 %.

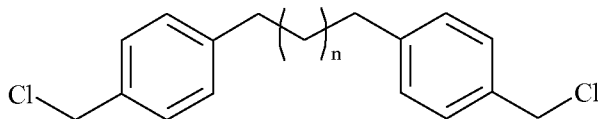
1,10-bis(4-(2-(amidino)éthyl)phénoxy)decane, bis-chlorhydrate; composé 110

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 1.29 (m, 8 H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂); 1.39 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₂); 1.68 (m, 4 H, OCH₂CH₂); 2.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂); 2.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂); 3.36 (s, 2 H, NH); 3.91 (t, *J* = 6.3 Hz, 4 H, OCH₂); 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H, ArH); 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H, ArH); 8.74, 9.12 (s larges, 6 H, NH₃).

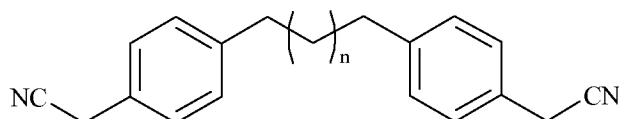
RMN-¹H (400 MHz, D₂O): 1.29 (m, 8 H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂); 1.40 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₂); 1.72 (q, 4 H, OCH₂CH₂); 2.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂); 2.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, ArCH₂CH₂ ou ArCH₂CH₂); 4.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 4 H, OCH₂); 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H, ArH); 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 4 H, ArH).

RMN-¹³C (100 MHz, D₂O): 25.89, 29.07, 29.13, 29.31, 31.45, 34.99 (OCH₂CH₂CH₂CH₂, ArCH₂CH₂); 67.69 (OCH₂); 114.73 (C_o); 129.62 (C_m); 131.37 (CN); 157.68 (C_{ipso}); 170.42 (C_{amidine}).

Analyse élémentaire calculée pour C₂₈H₄₄O₂N₄Cl₂, 0.5 H₂O (548.59): C: 61.30 % ; H: 8.26 % ; N: 10.21 % ; trouvée: C: 61.39 % ; H: 8.12 % ; N: 10.16 %.

Exemple 5 Synthèse des bis(para-cyanométhyl)-diphénylalcane

Le 1,2-diphényl alcane est traité par le dichlorométhyléther en présence de chlorure de zinc
 5 (Hager et al., *J. AM. Pharm. Ass*, 1952, XLI, 3(6), 115-118 ; Reichstein et Oppenauer, *Helv. Chim. Acta*, 1933, 16, 1380) ou par du chlorométhyl-n-octylether en présence de tétrachlorure de titane, ou tout autre agent chlorométhylant, pour donner le bis(para-chlorométhyl)-diphénylalcane.



10

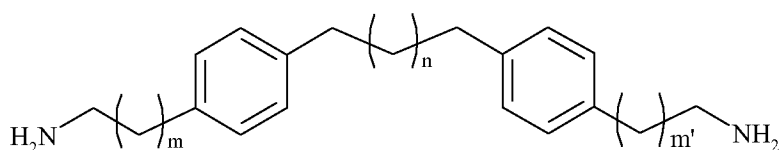
Le bis(para-chlorométhyl)-diphénylalcane est traité par NaCN dans un mélange hydroalcoolique (Hager et al. , *J. AM. Pharm. Ass*, 1952, XLI, 3(6), 115-118; Reichstein et Oppenauer, *Helv. Chim. Acta*, 1933, 16, 1380), ou dans tout autre solvant favorisant cette substitution nucléophile pour donner le bis(para-cyanométhyl)-diphénylalcane

15

Ces composés peuvent être homologués grâce au protocole proposé précédemment.

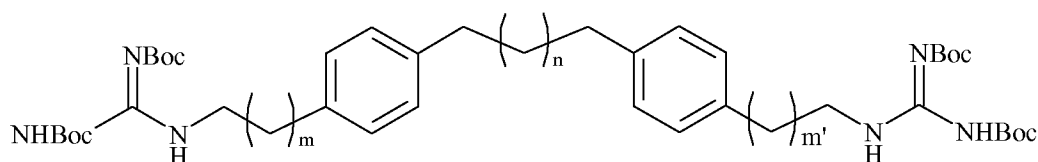
Exemple 6 : Synthèse des bis(para-guanidinoalkyl) phénoxy)alcanes

20 1) bis(para-aminoalkyl) phényl)alcanes



Le bis(4-cyanoalkyl)-diphénylalcane considéré est mis en solution dans du THF anhydre, sous atmosphère inerte. Entre 5 et 10 équivalents de complexe borane:THF 1M dans le tétrahydrofurane sont ajoutés, et le mélange est agité 30 minutes à température ambiante, puis porté à reflux durant 3 à 4 heures. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est additionné à un excès de méthanol pour détruire l'excès de borane. Le triméthoxyborane, le méthanol et le tétrahydrofurane sont évaporés. Le résidu d'évaporation est repris dans un mélange méthanol/eau/acide chlorhydrique, et l'ensemble est porté à reflux durant 2 heures. Les solvants sont évaporés à sec pour donner le dichlorhydrate de bis(4-((aminométhyl)alkyl)-diphénylalcane recherché. La bis amine libre est obtenue par traitement d'une solution aqueuse de chlorhydrate en présence d'une base minérale, suivi d'une extraction au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

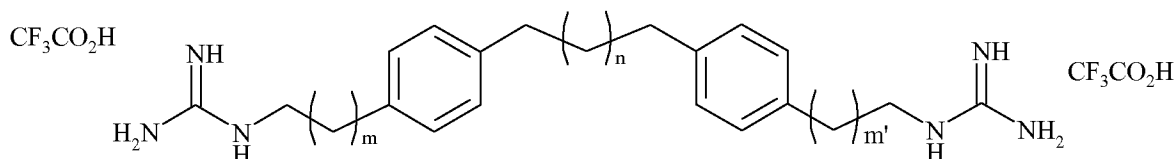
2) bis(4- (*N,N'*-di-Boc) guanidinoalkyl) phényl)alcane



15

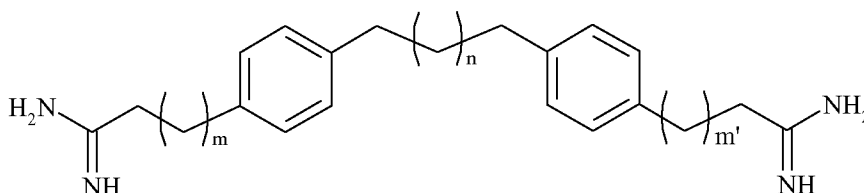
Le dichlorhydrate de bis(4-aminoalkyl) phényl)alcane est mis en suspension dans du CH_2Cl_2 anhydre et solubilisé par l'ajout d'un minimum de MeOH. De la triéthylamine est alors ajoutée, ainsi que la *N,N'*-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)-*N''*-triflylguanidine et le tout est placé à température ambiante, sous atmosphère inerte et sous agitation. Le solvant est éliminé par évaporation sous vide. Le brut obtenu est solubilisé par du CH_2Cl_2 , lavé par une solution aqueuse de NaHSO_4 2M, puis par une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . La phase organique est alors séchée sur Na_2SO_4 , filtrée, concentrée et séchée sous vide pour donner le composé protégé.

3) bis(4-guanidinoalkyl) phényl)alcane



Le composé bis(4-(*N,N'*-di-Boc)guanidinoalkyl) phényl)alcane est mis en solution dans le CH_2Cl_2 anhydre et est additionné de TFA. La réaction reste sous agitation et sous atmosphère inerte durant environ 3 h. Le mélange est alors concentré, repris plusieurs fois au dichlorométhane et concentré pour éliminer le maximum de TFA résiduel. Le produit obtenu est ensuite trituré dans l' Et_2O pour donner un solide qui est alors filtré, lavé à l' Et_2O et séché sous vide. Il s'agit du composé recherché bis(trifluoroacétate) de bis(4-(guanidinoalkyl) phényl)alcane.

10 Exemple 7 : Synthèse des bis(4-(amidinoalkyl) phényl)alcanes



Une solution de dérivé bis(4-(cyanoalkyl)phényl)alcane dans un mélange d'éthanol et de benzène anhydre est refroidie à 0°C , puis est traitée par barbotage d'acide chlorhydrique gazeux durant 1 heure environ. La solution acide est conservée à 4°C durant plusieurs jours. La part volatile d'acide chlorhydrique est éliminée par barbotage d'azote sec, et la solution dégazée est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu d'évaporation, contenant le dichlorhydrate de bis(4-(éthyl)imidatoalkyl) phényl)alcane est repris par une solution 1M d'ammoniac dans l'éthanol. Le mélange est chauffé à $50-60^\circ\text{C}$ en conditions anhydres durant 2-3h, puis est laissé sous agitation à température ambiante durant la nuit. Le milieu résultant est filtré, puis du diéthyléther est additionné, provoquant la précipitation du dichlorhydrate de bis(4-(amidinoalkyl) phényl)alcane recherché.

B. Détermination de l'activité biologique

Matériel utilisé

5 Souches bactériennes

Selon les recommandations conjointes :

- du « Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie » (CA-SFM) [CA-SFM. Communiqué 2007 (Edition janvier **2007**). <http://www.sfm.asso.fr>] et,
- 10 - du « Clinical and Laboratory Standards Institute » (CLSI, anciennement « National Committee for Clinical Laboratory Standards » ou NCCLS) [NCCLS. **2003**. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard M7-A6*, 6th ed. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa, USA.],
- 15 cinq souches bactériennes de référence ont été utilisées pour l'étude : *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 & ATCC 29213 et *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

L'étude a aussi porté sur 5 isolats cliniques, obtenus de prélèvements rectaux et/ou
20 d'hémoculture :

- *E. coli* productrice de pénicilline (EcR1),
- *S. aureus* résistant à la méticilline (gène *mecA*) (SaR1),
- *E. faecium* résistant à la vancomycine (gène *vanB*) (EfR1),
- *E. faecalis* résistant à la teicoplanine et à la vancomycine (gène *vanA*) (EfR2), et,
- 25 - *P. aeruginosa* surexprimant une pompe d'efflux (PaR1).

Les isolats ont été choisis sur la base de leur profil de résistance. Les profils de résistance ont été déterminés sur VITEK2 (BioMerieux, France).

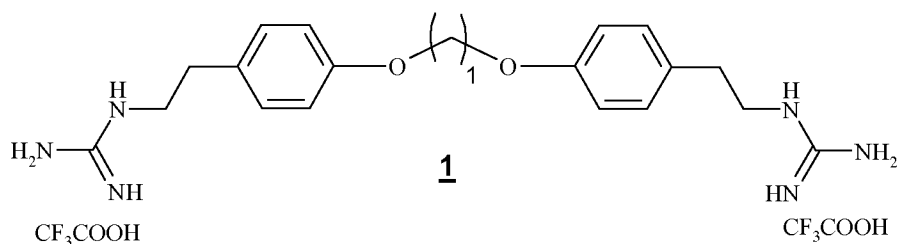
Les bactéries sont cultivées soit sur gélose Mueller-Hinton (Difco, 225250), soit en
30 bouillon Mueller-Hinton (Difco, 275730), à 35°C [Grare M, Mourer M, Fontanay S, Regnouf-de-Vains JB, Finance C, Duval RE. *In vitro* activity of para-guanidinoethylcalix[4]arene against susceptible and antibiotic-resistant Gram-negative and Gram-positive bacteria. *J. Antimicrob Chemother.* **2007**; 60: 575-81].

Substances actives

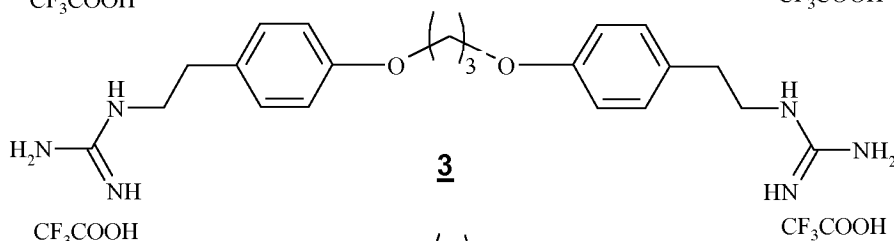
Les différentes molécules testées ont été préparées sous forme de solution aqueuse à 10^{-2} mol/L. Les solutions utilisées pour les tests biologiques sont fraîchement préparées, et conservées au maximum une semaine à 4°C. Les solutions sont filtrées à travers un filtre de pores de 0,22 µm (Millex®GP ; 0,22 µm ; Millipore ; France) avant chaque test.

Treize substances actives ont été testées: les composés guanidino 1, 3, 4, 6, 7, 9 et 10 sous forme de sels d'acide trifluoroacétique, les composés amidino 103, 104, 106, 107, 108 et 110 sous forme de sels d'acide chlorhydrique, ainsi que la chlorhexidine sous forme de sel d'acide gluconique, et l'hexamidine sous forme de sel d'acide iséthionique, qui sont des antibiotiques commercialisés, à titre de comparaison.

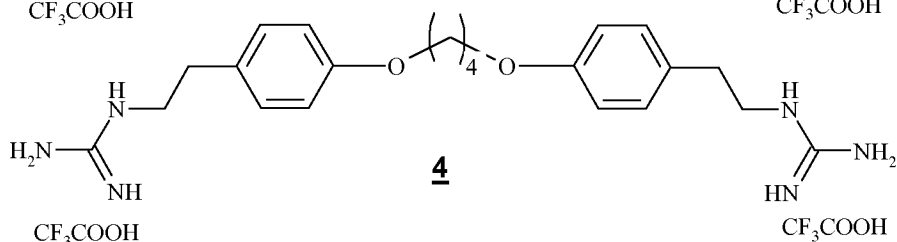
15



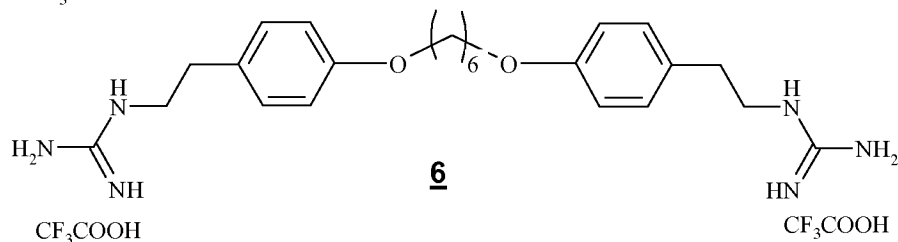
20

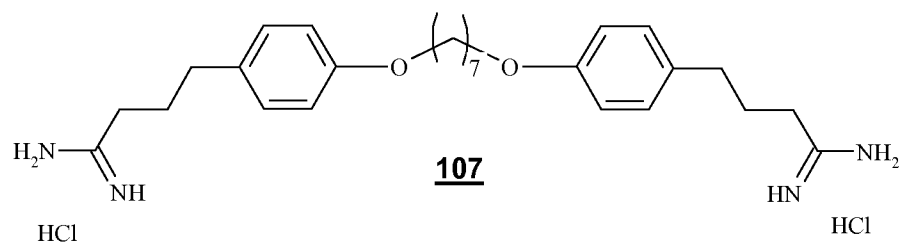
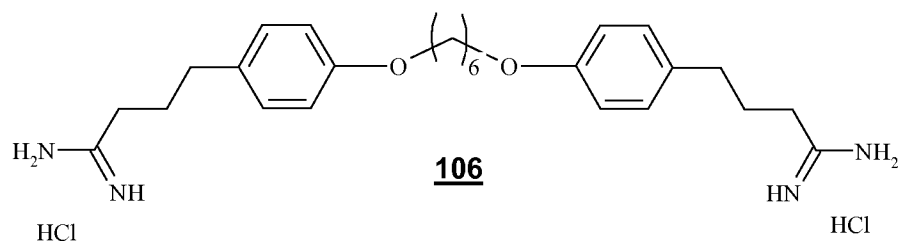
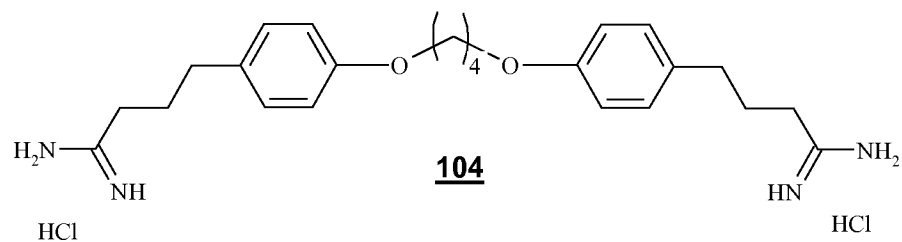
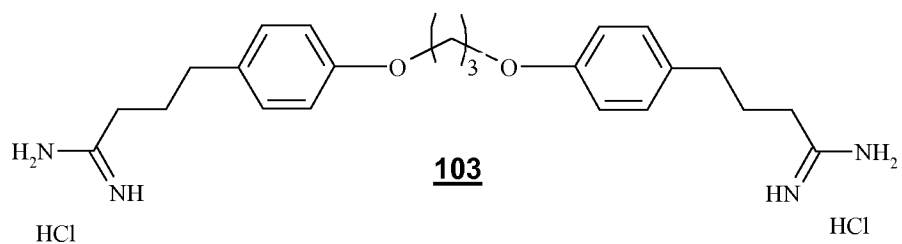
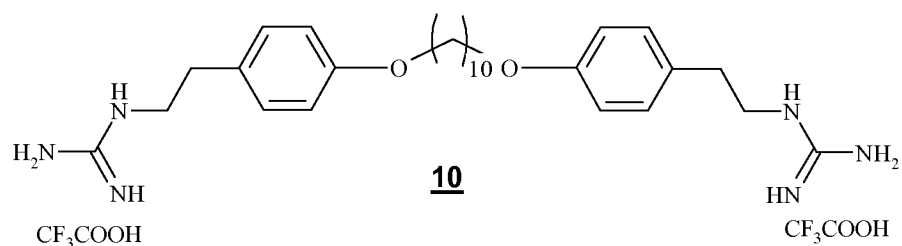
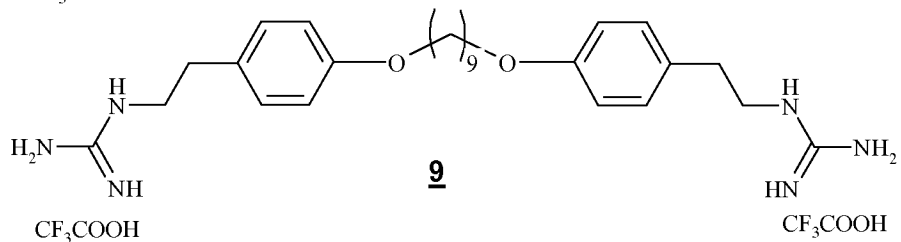
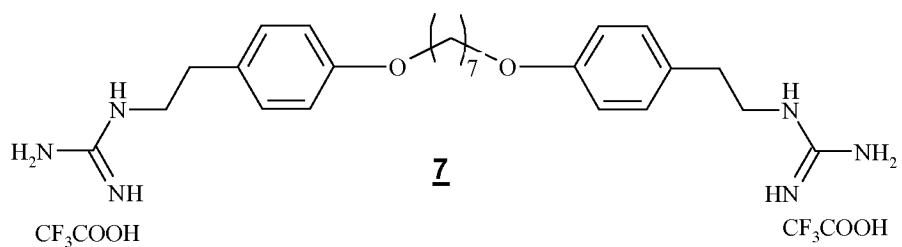


25



30





Exemple 8 : Détermination de l'activité antibactérienne

Procédure pour déterminer la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

5 Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) ont été déterminées par la méthode standardisée de microdilution en milieu liquide (microplaque 96 puits à fond « U », Greiner), en bouillon de Mueller-Hinton, avec un inoculum final de 10^5 - 10^6 UFC/mL, en fonction des espèces bactériennes, conformément aux recommandations du CLSI.

10 Pour la détermination des CMI, les suspensions bactériennes sont préparées à partir d'une colonie isolée, prélevée à partir d'une gélose Mueller-Hinton, reprise dans 5 mL de bouillon Mueller-Hinton. Après 24 h de croissance, les suspensions bactériennes sont diluées dans de l'eau distillée stérile afin d'obtenir un inoculum de 10^5 - 10^6 UFC/mL. La pureté des suspensions bactériennes est contrôlée par isolement sur gélose et coloration de Gram.

15

Après 18 à 24 h d'incubation à 35°C, les CMI sont déterminées à l'aide d'un lecteur de plaque ELISA (à 540 nm, Multiskan EX, Thermo Electron Corporation, France) comme étant les concentrations en substance active pour lesquelles l'absorbance est comparable à celle du témoin négatif (milieu de culture seul ou avec la drogue, sans l'inoculum). Les résultats sont la moyenne de 4 expériences indépendantes.

20

Résultats

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) sont données dans le tableau 3.

25

30

CMI (mg/L)									
Molécules testées	CHX	HX	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
Souches de référence									
<i>E. coli</i>	ATCC 25922	0,25	8	64	32	4	4	1	<1-2
<i>S. aureus</i>	ATCC 25923	0,5	4	16	2	0,5	1	0,25	<1
<i>S. aureus</i>	ATCC 29213	0,5	<1	8	2	0,25	1	0,25	<1
<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212	2	2	256	64	8	8	1-2	<1
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 27853	8	32	64	64	16	16	4	8
Isolats cliniques									
penicillinase-producing <i>E. coli</i>		0,5	8	nd	nd	4		nd	nd
MRSA (gène <i>mecA</i>)		0,5	2	nd	nd	<1		nd	nd
<i>E. faecium</i> (gène <i>vanB</i>)		1	2	nd	nd	8		nd	nd
<i>E. faecalis</i> (gène <i>vanA</i>)		2	4	nd	nd	16		nd	nd
<i>P. aeruginosa</i> (surexpression des pompes d'efflux)		8	64	nd	nd	32		nd	nd

Tableau 3.1 : Valeurs de CMI (mg/L) obtenues par la méthode de microdilution en milieu liquide, selon les procédures du CLSI et du CA-SFM.

1 : 1,1-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)méthane ; 3 : 1,3-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)propane ;

4 : 1,4-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)butane ; 6 : 1,6-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)hexane ;

7 : 1,7-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)heptane ; 9 : 1,9-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)nonane ;

10 : 1,10-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)décane ;

nd: non déterminé.

CMI (mg/L)										
Molécules testées	CHX	HX	<u>103</u>	<u>104</u>	<u>105</u>	<u>106</u>	<u>107</u>	<u>108</u>	<u>109</u>	<u>110</u>
Souches de référence										
<i>E. coli</i>	ATCC 25922	0,25	8	128	64	32	64	32		4 (2) 8 (1)
<i>S. aureus</i>	ATCC 25923	0,5	4	32	2	4 (2) 2 (1)	4-8-16	2 (2) 4 (1)		1
<i>S. aureus</i>	ATCC 29213	0,5	<1	32	2	2	2-4-32	2 (2) 16 (1)		1
<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212	2	2	256	256	32	32	8		2
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 27853	8	32	128	64	32	64	16		16

Tableau 3.2 : Valeurs de CMI (mg/L) obtenues par la méthode de microdilution en milieu liquide, selon les procédures du CLSI et du CA-SFM.

103 : 1,3-bis(4-(2-amidinoéthyl)phénoxy)propane ; 104 : 1,4-bis(4-(2-amidinoéthyl)phénoxy)butane ;

105 : 1,5-bis(4-(2-amidinoéthyl)phénoxy)pentane ; 106 : 1,6-bis(4-(2-amidinoéthyl)phénoxy)hexane ;

107 : 1,7-bis(4-(2-amidinoéthyl)phénoxy)heptane ; 108 : 1,8-bis(4-(2-amidinoéthyl)phénoxy)octane ;

109 : 1,9-bis(4-(2-amidinoéthyl)phénoxy)nonane ; 110 : 1,10-bis(4-(2-amidinoéthyl)phénoxy)décane.

nd: non déterminée.

Premièrement, l'hexamidine et la chlorhexidine présentent toutes les deux une activité antibactérienne à large spectre (i.e. activité antibactérienne contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif), avec pour ces deux molécules (hexamidine et chlorhexidine) une activité moindre sur *P. aeruginosa*.

5 De plus, l'hexamidine et la chlorhexidine présentent une activité antibactérienne comparable que l'on considère les bactéries de référence (souches ATCC) ou les isolats cliniques. Enfin, l'hexamidine et la chlorhexidine présentent une meilleure activité sur les coques à Gram positif (*S. aureus* et *Enterococcus spp.*, à l'exception de la chlorhexidine vis-à-vis de la bactérie *E. coli*.

10

Deuxièmement, concernant les composés selon l'invention, l'activité antibactérienne varie en fonction de la longueur de la chaîne alkyle (guanidino: $n=9 > n=10 > n=6 > n=4 \geq n=3 > n=1$; amidino: $n=10 > n=6 \geq n=4$). Ces molécules présentent une activité sur les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, avec une activité plus forte sur les cocci à Gram positif, (et plus particulièrement *Staphylococcus spp.* et *S. aureus*), et **6** conserve une activité comparable sur les isolats cliniques.

15

Le composé **6** présente une activité antibactérienne globalement meilleure que l'hexamidine et comparable à celle de la chlorhexidine, en particulier concernant son activité vis-à-vis des Staphylocoques.

20

Les composés **9** et **10** présentent tous deux de très bonnes activités sur les 5 souches de référence testées, équivalentes ou supérieures à celles du composé **6**.

Exemple 9 : Détermination de la viabilité cellulaire et de la cytotoxicité

Lignées de cellules et culture cellulaire

25

Les cellules eucaryotes utilisées dans notre étude sont les cellules HaCaT (kératinocytes humain) qui ont été gracieusement fournies par l'Institut Pierre Fabre (Toulouse, France) ; et les cellules MRC-5 (fibroblastes embryonnaires humain) qui ont été obtenues auprès de la société BioMérieux (Lyon, France). Ces cellules sont cultivées en DMEM (« Dulbecco's modified Eagle's medium », Invitrogen 61965) pour les cellules HaCaT, et MEM (« modified Eagle's medium », Invitrogen 41090) ; à 10% de sérum de veau fœtal (SVF, Invitrogen, 10270, Lot 40Q5150K) en chambre humide à 37°C, sous 5% CO₂. Les cellules HaCaT et MRC-5 ont étéensemencées à 10⁴ cellules/puits en plaque 96 puits (Sarstedt 831835). Après

30

48 h de croissance, le milieu de culture est retiré et remplacé par les différentes solutions « d'essai » (volume = 100 µL). Au bout de 24, 48 et/ou 168 h de temps de contact, les tests de viabilité ou de cytotoxicité sont réalisés.

Procédure des tests biologiques

5

a) Tests de viabilité cellulaire (test au MTT)

Pour évaluer l'effet sur la viabilité des cellules HaCaT et MRC-5, des différents composés testés, la technique du MTT (bromure de 3-[4,5-diméthylthiazol-2-yl] -2,5-diphényltétrazolium ; MTT, Aldrich, 135038), décrite par Mossman [Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*. **1983**; 65: 55-63] et modifiée par Grare et coll [Grare M, Mourer M, Fontanay S, Regnouf-de-Vains JB, Finance C, Duval RE. *In vitro* activity of para-guanidinoethylcalix[4]arene against susceptible and antibiotic-resistant Gram-negative and Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother*. **2007**; 60: 575-81], a été utilisée.

15

Elle est basée sur la réduction des sels de tétrazolium de couleur jaune, en cristaux de formazan violets, principalement par les déshydrogénases mitochondriales. La quantité de formazan formée est proportionnelle au nombre de cellules vivantes. Après les 24, 48 et/ou 168 h de temps de contact avec les différentes concentrations des molécules à tester, 10 µL de MTT (à 5 mg/mL) sont ajoutés à chacun des puits et les plaques sont placées à 37°C. Après 4 h d'incubation, les cristaux insolubles de formazan qui se sont formés, sont dissous par ajout de 100 µL SDS dans chacun des puits. L'absorbance est mesurée à 540 nm avec une longueur d'onde de référence à 690 nm, à l'aide d'un lecteur plaque ELISA (Multiskan EX, Thermo Electron Corporation, France). Les résultats sont la moyenne des valeurs obtenues pour 8 puits par concentration et par unité de temps. Chaque expérience a été réalisée 3 fois.

20

25

b) Tests de cytotoxicité (test rouge neutre)

Le test de cytotoxicité est basé sur l'incorporation d'un colorant vital, le Rouge Neutre, dans les lysosomes des cellules viables, suite à une exposition des cellules aux différentes concentrations des molécules à tester. La quantité de colorant, après extraction à partir des

30

lysosomes, est quantifiée à l'aide d'un spectrophotomètre et comparée à celle obtenue dans le cas de cellules « control », non exposées aux molécules à tester.

Le test a été réalisé comme décrit précédemment [Borenfreund E, Puerner JA. Toxicity determined *in vitro* by morphological alterations and neutral red absorption. *Toxicol Lett* 5 **1985**; 24: 119-24, et Grare M, Mourer M, Fontanay S, Regnouf-de-Vains JB, Finance C, Duval RE. *In vitro* activity of para-guanidinoethylcalix[4]arene against susceptible and antibiotic-resistant Gram-negative and Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother.* **2007**; 60: 575-81].

Après les 24, 48 et/ou 168 h de temps de contact avec les différentes concentrations des 10 molécules à tester, le milieu contenu dans chacun des puits est retiré et remplacé par 200 µL milieu sans rouge de phénol (Invitrogen, 51200) contenant 50 µg/mL de Rouge Neutre pour une incubation supplémentaire de 3 h. Les cellules sont alors rincées 3 fois avec une solution de PBS. Après le dernier lavage au PBS, 200 µL d'une solution à 1% acide acétique/50% 15 éthanol sont ajoutés à chacun des puits pour extraire le colorant des lysosomes des cellules viables. L'absorbance est mesurée à 540 nm, avec une longueur d'onde de référence à 690 nm, à l'aide d'un lecteur plaque ELISA (Multiskan EX, Thermo Electron Corporation, France). Les résultats sont la moyenne des valeurs obtenues pour 8 puits par concentration et par unité de temps. Chaque expérience a été réalisée 3 fois.

Résultats

Les résultats de viabilité et de cytotoxicité sont donnés dans les Tableaux 4 et 5.

CI ₅₀ (mg/L)	Chlorhexidine		Hexamidine		<u>6</u>	
	HaCaT	MRC-5	HaCaT	MRC-5	HaCaT	MRC-5
24 h	8-16	16-32	32-64	32-64	4-8	8-16
48 h	4-8	8-16	16-32	16-32	4-8	4-8
168 h	2-4	1-2	4-8	4-8	1-2	0,5-1

5

Tableau 4 : CI₅₀ déterminées à partir des valeurs obtenues par le test de viabilité (au MTT). Les lignées de cellules HaCaT et MRC-5 ont été cultivées en tant que culture adhérente sur des microplaques à 96 puits.

Les composés ont été ajoutés à des concentrations de 1 à 256 mg/L pour 24, 48 et 168 h.

10

Les CI₅₀ sont représentatives de trois déterminations indépendantes.

6: 1,6-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)hexane.

CC ₅₀ (mg/L)	Chlorhexidine		Hexamidine		<u>6</u>	
	HaCaT	MRC-5	HaCaT	MRC-5	HaCaT	MRC-5
24 h	8-16	8-16	8-16	8-16	4-8	4-8
48 h	4-8	2-4	8-16	8-16	2-4	
168 h	1-2	0,5-1	1-2	0,5-1	1-2	

15

Tableau 5: CC₅₀ déterminées à partir des valeurs obtenues par le test de cytotoxicité (au RN). Les lignées de cellules HaCaT et MRC-5 ont été cultivées en tant que culture adhérente sur des microplaques à 96 puits.

Les composés ont été ajoutés à des concentrations de 1 à 256 mg/L pour 24, 48 et 168 h. Les CC₅₀ sont représentatives de trois déterminations indépendantes.

20

6: 1,6-bis(4-(2-guanidinoéthyl) phénoxy)hexane

25

La comparaison des résultats des tests de viabilité et de cytotoxicité montre que les concentrations CI₅₀ (concentration inhibitrice à 50%) et CC₅₀ (concentration cytotoxique à 50%) obtenues sont globalement en accord. La comparaison des valeurs de CI₅₀ et de CC₅₀ montre que les valeurs sont de même ordre de grandeur dans le cas de l'hexamidine et de la chlorhexidine, celles obtenues pour le composé 6 étant un peu plus faibles. Par conséquent le

composé **6** a un impact un peu plus prononcé sur la viabilité et la cytotoxicité, *in vitro*, sur les cellules eucaryotes HaCaT et/ou MRC5.

Exemple 10 : Détermination de l'index de sélectivité

5

A partir des concentrations CMI et CI₅₀ déterminées après 24 h d'exposition, l'index de sélectivité (IS = CI₅₀/CMI) a été calculé (Tableau 4). Les valeurs de IS obtenues pour les deux tests (MTT et RN) sont similaires.

	Chlorhexidine	Hexamidine	6
<i>E. coli</i> ATCC 25922	64-128	4-8	1-2
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	32-64	8-16	8-16
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	32-64	≥ 32	16-32
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	8-16	16-32	0,5-1
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	2-4	1-2	0,25-0,5

10

Tableau 6 : Index de sélectivité obtenu pour 5 souches de référence, après 24 h d'exposition au composé, sur des lignées de cellules HaCaT.

6: 1,6-bis(4-(2-guanidinoéthyl)phénoxy)hexane.

15

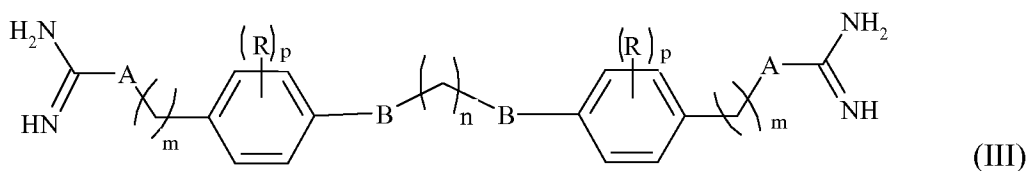
Les valeurs d'IS sont globalement très proches les unes des autres ce qui démontre l'intérêt du composé **6** vis-à-vis de composés « commerciaux » largement préconisés « en ville et à l'hôpital » pour les infections à bactéries à Gram positif, et plus particulièrement les infections à *S. aureus*.

20

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (II) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

3. Utilisation selon l'une des revendications 1 et 2, d'un composé de formule (III) suivante :

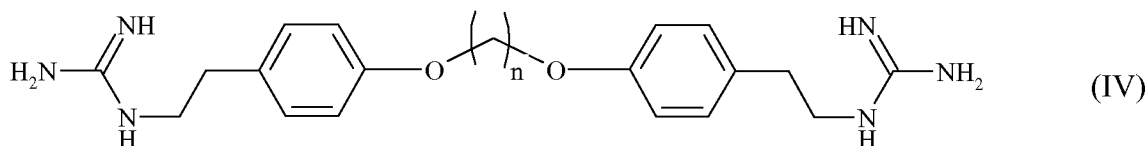
5



10 dans laquelle A, B, R, m, n, p, sont tels que définis dans la revendication 1,

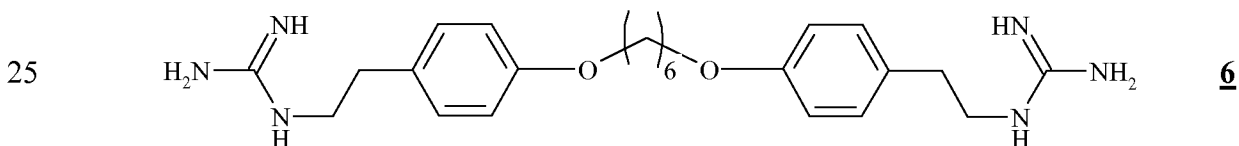
ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (III) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

15 4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, d'un composé choisi parmi les composés de formule (IV) suivante:



20 dans laquelle n représente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (IV)

et en particulier d'un composé de formule 6 suivante :



ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule 6 tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

30 5. Utilisation selon la revendication 2, dans laquelle :

- m est différent de m', et/ou,
- p est différent de p', et/ou,
- R est différent de R', et/ou,
- A est différent de A', et/ou,

- B est différent de B'.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle le médicament est destiné au traitement de pathologies causées par des bactéries.

5

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle le médicament est destiné au traitement de pathologies dues à des bactéries multirésistantes (BMR) associées telles que les infections nosocomiales et/ou communautaires.

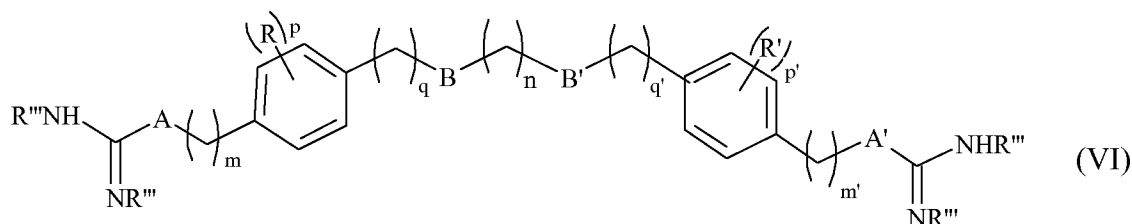
10 8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle le médicament est destiné au traitement de pathologies causées par des virus appartenant à différentes familles, telles que : les familles des *Picornaviridae*, *Hepadnaviridae*, *Flaviviridae*, *Poxviridae*, *Herpesviridae*, *Coronaviridae*, *Parvoviridae*, *Papovavirus*, *Picornaviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Rhabdoviridae*, *Reoviridae*, *Arenaviridae*, et la famille des *Bunyaviridae*.

15

9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle le médicament est destiné au traitement de pathologies causées par des champignons, tels que *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp. et *Pneumocystis jiroveci*.

20 10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle le médicament est destiné au traitement de pathologies causées par des parasites, telles que les maladies parasitaires dues à des protozoaires ou à des vers, la gale, les myases et les pédiculoses, les dits parasites étant notamment choisis parmi les zoonoses, les plathelminthes et les némathelminthes.

25 11. Composé de formule (VI) suivante :



30

dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,

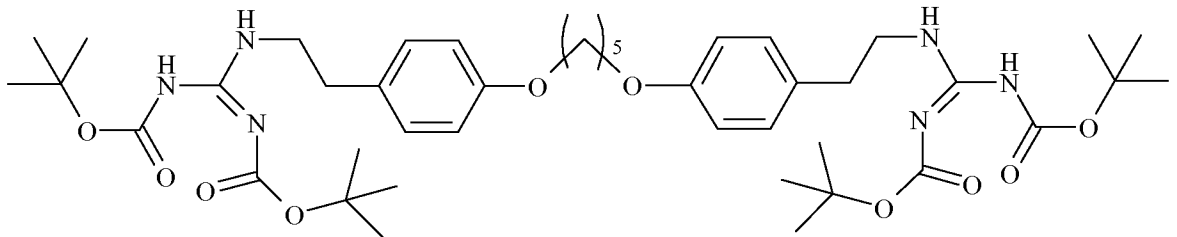
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂,
- R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- R''' représente un hydrogène ou un groupe protecteur de la fonction amine notamment choisis parmi les groupes Boc, Fmoc, Bn, Z,
- si A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, alors m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 1 à 8,
- si A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, alors m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,

15

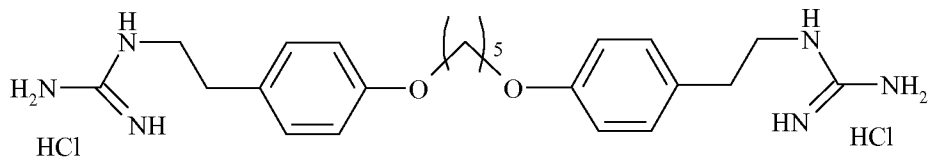
ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (VI) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

les composés de formules suivantes étant exclus :

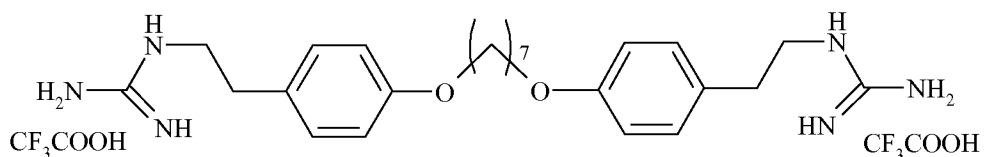
20



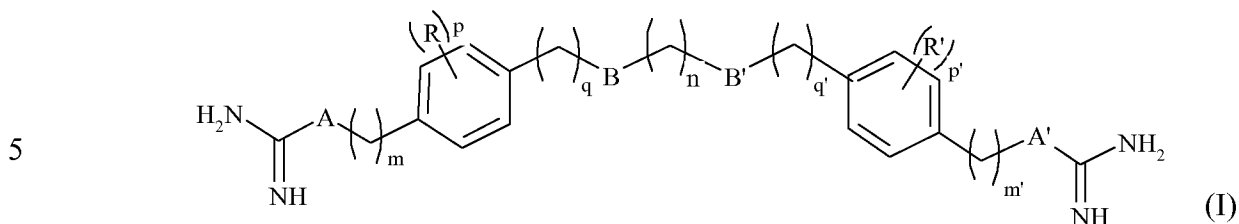
25



30



12. Composé selon la revendication 11, de formule (I) suivante :



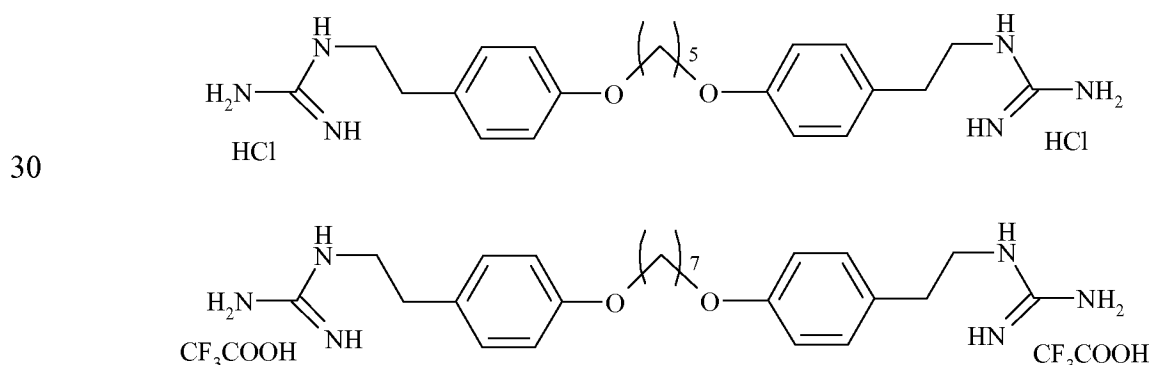
dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- 10 - q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂, - R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de
- 15 carbone, linéaire ou ramifié,
- si A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe CH₂, alors m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 1 à 8,
- si A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou
- 20 ramifié, alors m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,

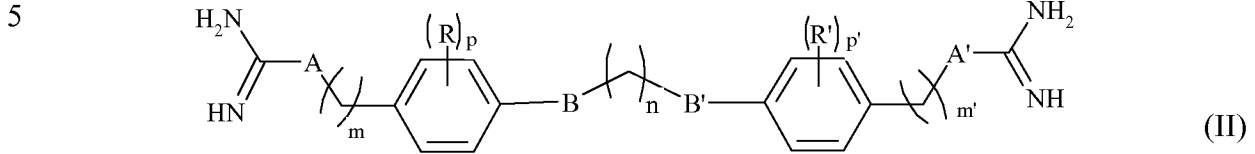
ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (I) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

25

les composés de formules suivantes étant exclus :



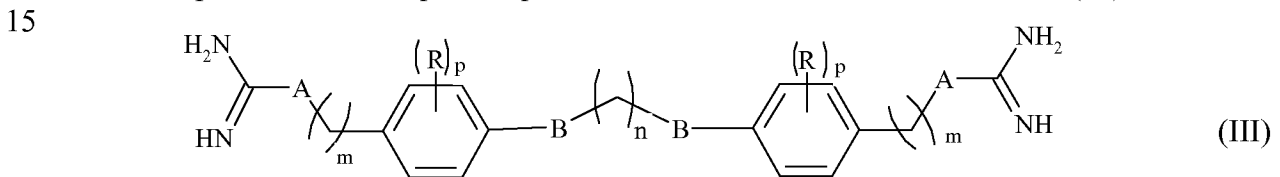
13. Composé selon l'une des revendications 11 ou 12, d'un composé de formule (II) suivante :



10 dans laquelle A, A', B, B', R, R', m, m', n, p, p' sont tels que définis dans la revendication 11,

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (II) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

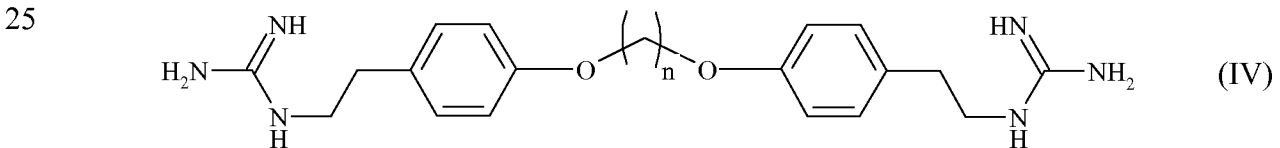
14. Composé selon l'une quelconque des revendications 11 à 13, de formule (III) suivante :



20 dans laquelle A, B, R, m, n, p sont tels que définis dans la revendication 11,

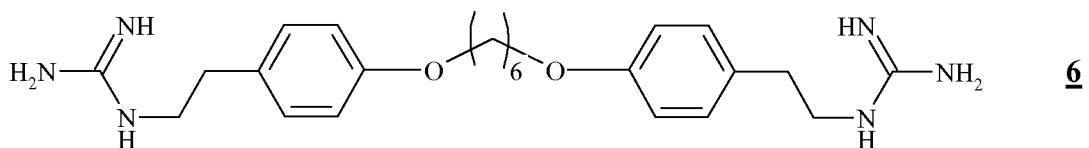
ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (III) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

15. Composé selon l'une quelconque des revendications 11 à 14 de formule (IV) suivante :



30 dans laquelle n représente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (IV)

et en particulier composé de formule 6 suivante :



ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule **6** tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

16. Composé selon la revendication 13, dans laquelle :

- 5
- m est différent de m', et/ou,
 - p est différent de p', et/ou,
 - R est différent de R', et/ou,
 - A est différent de A', et/ou,
 - B est différent de B'.

10

17. Composition pharmaceutique comprenant comme substance active au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 11 à 16 en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15 **18.** Composition pharmaceutique selon la revendication 17, comprenant comme substance active un composé selon la revendication 13, pour lequel la somme $m + m' + n$ est inférieure ou égale à 10, ou un composé selon la revendication 14, pour lequel la somme $2m + n$ est inférieure ou égale à 10, la dite composition pharmaceutique étant formulée en solution aqueuse.

20

19. Composition pharmaceutique selon la revendication 17, comprenant comme substance active un composé selon la revendication 13, notamment pour lequel la somme $m + m' + n$ est supérieure à 10, ou un composé selon la revendication 14, pour lequel la somme $2m + n$ est supérieure à 10, la dite composition pharmaceutique étant formulée en solution

25

hydroalcoolique.

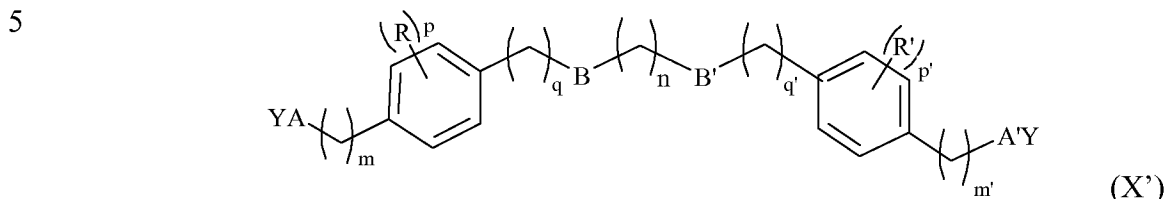
20. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 17 à 19, administrable par voie orale et telle que la substance active soit à la concentration d'environ 0,1 à environ 5 mg/kg de poids corporel.

30

21. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 17 à 19, administrable par voie topique et telle que la substance active soit à la concentration d'environ 0,1 % à environ 1% dans la composition pharmaceutique.

22. Procédé de préparation d'un composé de formule (Ia) comprenant:

a) une étape de clivage des groupements protecteurs Y d'un composé de formule (X') suivante :

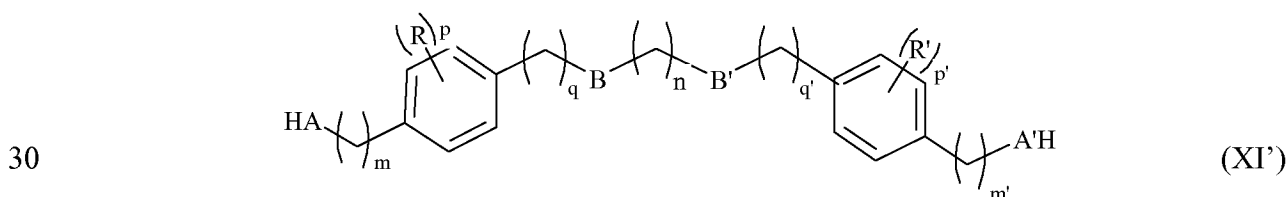


10 dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- 15 - A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂,
- 20 - R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc.

25 pour obtenir :

* un composé de formule (XI') suivante :



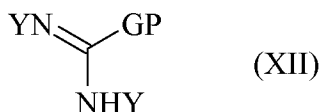
dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,

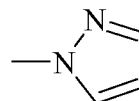
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂,
- R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, ou,

* un sel d'acide dérivé d'un composé de formule (XI') tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HO₂CCOOH).

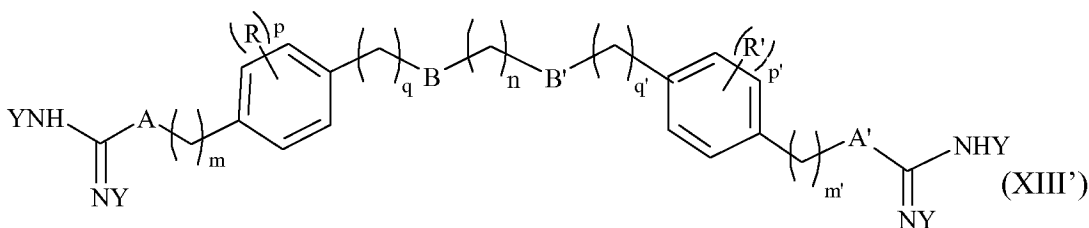
- b) une étape de réaction du composé de formule (XI') formé lors de l'étape a) avec un composé de formule (XII) suivante :



dans laquelle GP représente un Groupe Partant tel que -SR, -NTf ou



et Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc, pour obtenir un composé de formule (XIII') suivante :



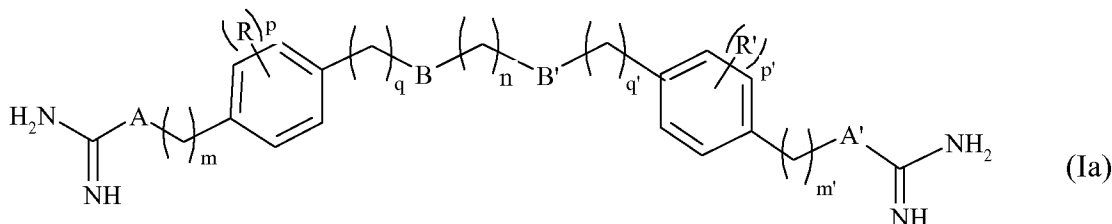
dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,

- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂,
- R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc.

c) une étape de déprotection des fonctions amines du composé de formule (XIII') obtenu à l'étape b) pour obtenir :

* un composé de formule (Ia) suivante :



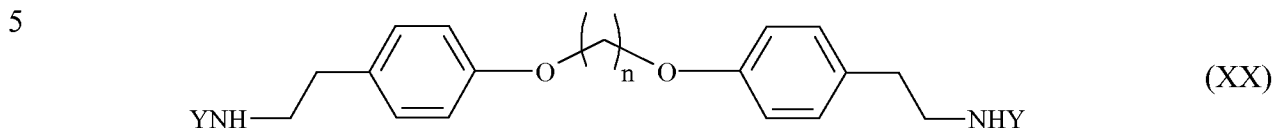
dans laquelle n :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂, - R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, ou,

* un sel d'acide dérivé d'un composé de formule (Ia) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

23. Procédé de préparation selon la revendication 22 d'un composé de formule (IV) comprenant les étapes suivantes de :

a) une étape de clivage des groupements Y d'un composé de formule (XX) suivante :



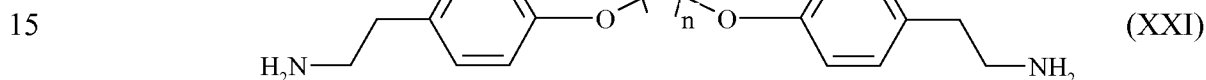
dans laquelle n représente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12,

et Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc.

10

pour obtenir :

* un composé de formule (XXI) suivante :



dans laquelle n représente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, ou,

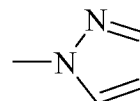
* un sel d'acide dérivé d'un composé de formule (XXI) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

20

b) une étape de réaction du composé de formule (XXI) formé lors de l'étape a) avec un composé de formule (XII) suivante :

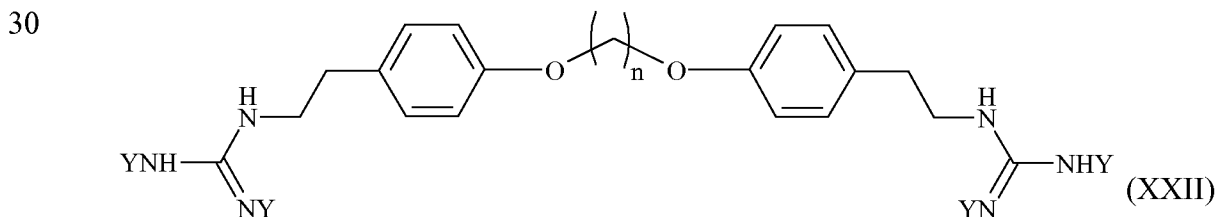


dans laquelle GP représente un Groupe Partant tel que -SR, -NTf ou



et Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc,

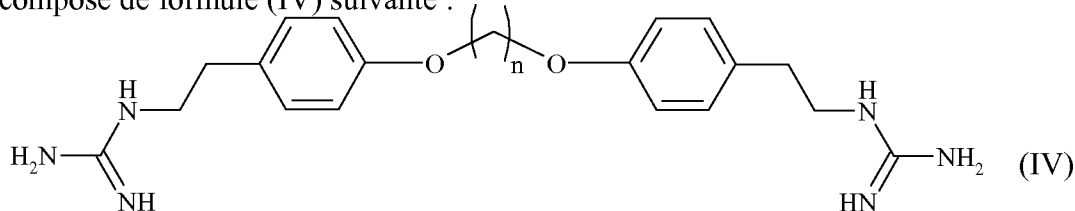
pour obtenir un composé de formule (XXII) suivante :



dans laquelle n représente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, et Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc.

c) une étape de déprotection des fonctions amines du composé de formule (XXII) obtenu à l'étape b) pour obtenir :

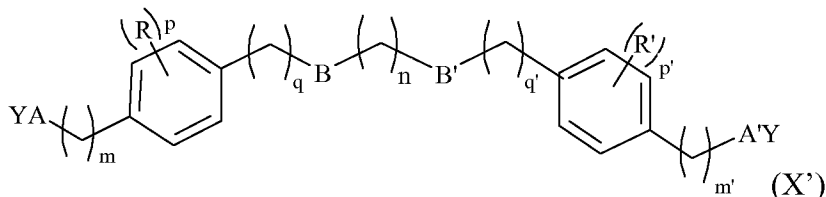
* un composé de formule (IV) suivante :



dans laquelle n représente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, ou,

* un sel d'acide dérivé d'un composé de formule (IV) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH),

24. Composé de formule (X') suivante :

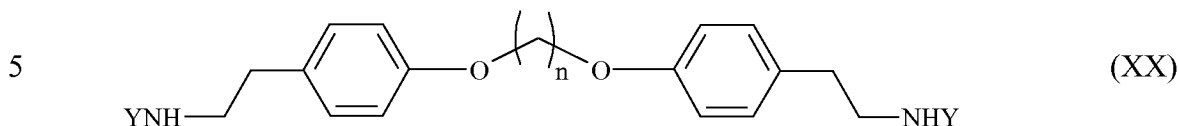


dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 2 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- A et A' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe NH ou un groupe NR'', dans lequel R'' est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- B et B' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou un groupe CH₂,
- R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

- Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc.

en particulier un composé de formule (XX) suivante :



dans laquelle n représente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, et Y représente un groupement protecteur des amines, notamment Boc ou Fmoc.

10

25. Composé selon la revendication 24, comme intermédiaire pour la préparation des composés de formule (I) définis dans la revendication 1, et en particulier composé de formule (XX) comme intermédiaire pour la préparation des composés de formule (IV) définis dans la revendication 4.

15

26. Procédé de préparation d'un composé de formule (Ic) comprenant les étapes suivantes de :

- a) une étape de réaction entre un composé de formule (XXX) suivante :

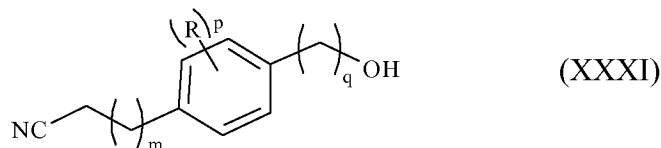


dans laquelle :

- X et X' représentent indépendamment l'un de l'autre un halogène, notamment un chlore, un brome ou un iode,
- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,

25

avec un composé de formule (XXXI) suivante :



30

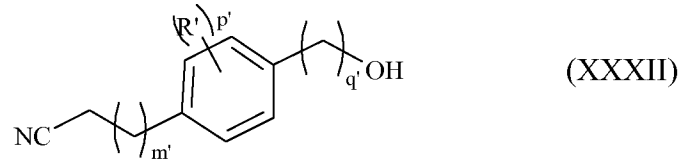
dans laquelle :

- m représente un nombre entier de 1 à 8,
- q représente un nombre entier de 0 à 2,
- p représente un nombre entier de 0 à 4,

- R représente un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

b) suivie d'une étape de réaction avec un composé de formule (XXXII) suivante :

5



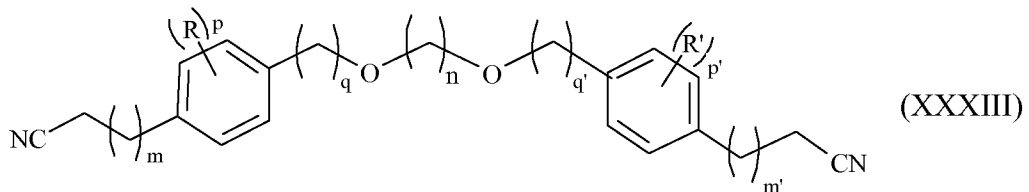
dans laquelle :

- m' représente un nombre entier de 1 à 8,
- q' représente un nombre entier de 0 à 2,
- p' représente un nombre entier de 0 à 4,
- R' représente un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

15 les étapes a) et b) pouvant être effectuées simultanément ou successivement,

pour obtenir le composé de formule (XXXIII) suivante :

20



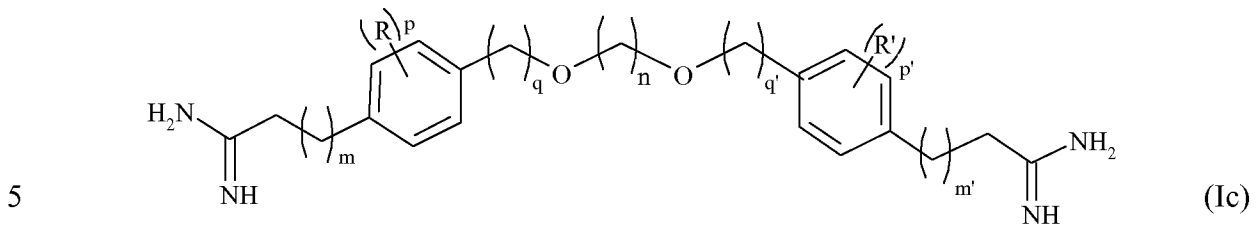
dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 1 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

30

c) suivie d'une étape de réaction de Pinner,

pour former un composé de formule (Ic) suivante :



dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 1 à 8,
- 10 - q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

15

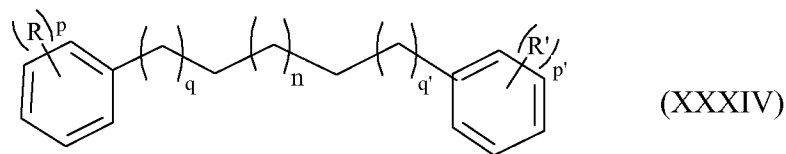
ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (Ic) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

27. Procédé de préparation d'un composé de formule (Id) comprenant les étapes suivantes de :

20

a) une étape d'alkylation d'un composé de formule (XXXIV) suivante :

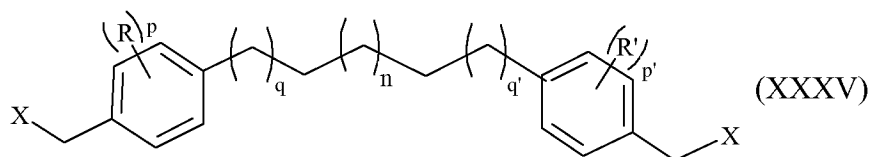
25



dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- 30 - R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

pour obtenir un composé de formule (XXXV) suivante :



5

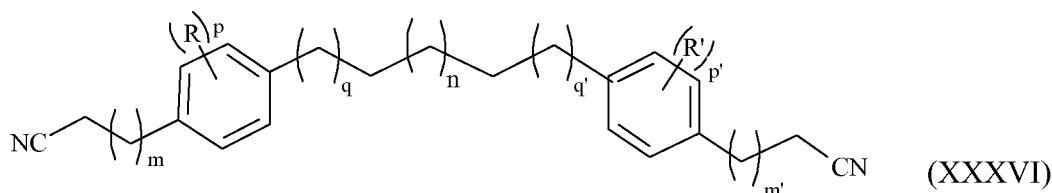
dans laquelle :

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- 10 - R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- X représente un groupe partant, notamment un atome halogène tel que les atomes de chlore, brome, iode

15

b) suivie d'une ou plusieurs étapes d'homologation pour obtenir le composé de formule (XXXVI) suivante :

20



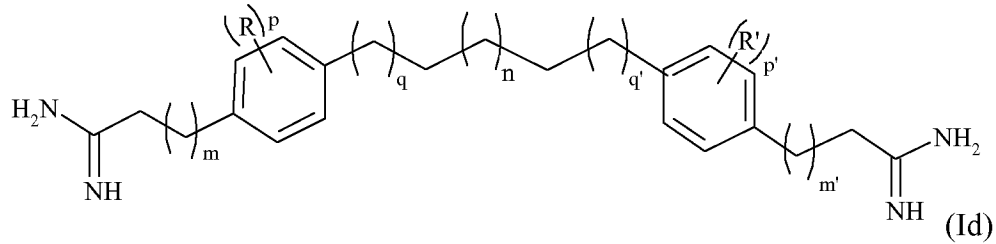
dans laquelle :

- 25 - n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 1 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- 30 - R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

c) suivie d'une une étape de réaction de Pinner,

pour former un composé de formule (Id) suivante :

5



dans laquelle :

10

- n représente un nombre entier compris de 1 à 12, notamment de 1 à 8,
- m et m' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 1 à 8,
- q et q' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 2,
- p et p' représentent indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers de 0 à 4,
- R et R' sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, tel que les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

15

ou un sel d'acide physiologiquement acceptable dérivé d'un composé de formule (Id) tel qu'un chlorhydrate, un formiate, un trifluoroacétate ou un oxalate (HOCCOOH).

20