



(12) **DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION**

(13) **A1**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2019/07/02
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2020/01/09
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2020/12/29
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2019/067774
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2020/007882
(30) Priorité/Priority: 2018/07/03 (FR1856125)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A01N 31/08* (2006.01),
A01N 31/16 (2006.01), *A01P 1/00* (2006.01),
A61K 31/055 (2006.01), *A61P 31/04* (2006.01)

(71) Demandeurs/Applicants:
UNIVERSITE DE CAEN NORMANDIE, FR;
LABEO, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
RAULT, SYLVAIN, FR;
ROCHAIS, CHRISTOPHE, FR;
LEMAITRE, STEPHANE, FR;
XIAO, FENG, FR;
SUZANNE, PEGGY, FR;

...

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : DERIVES DU M-GAIACOL, LEUR PREPARATION ET LEURS UTILISATIONS
(54) Title: M-GUAIACOL DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND USES THEREOF

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention concerne des dérivés du m-gaïacol, leur préparation et leurs utilisations en tant que biocides, notamment en tant qu'antibactériens ou désinfectants.

(72) **Inventeurs(suite)/Inventors(continued):** DALLEMAGNE, PATRICK, FR; CASTAGNET, SOPHIE, FR;
LEON-SECK, ALBERTINE, FR

(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
09 janvier 2020 (09.01.2020)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2020/007882 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A01N 31/08 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A01N 31/16 (2006.01) A61K 31/055 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)

ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM),
européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2019/067774

(22) Date de dépôt international :

02 juillet 2019 (02.07.2019)

Publiée:

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

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1856125 03 juillet 2018 (03.07.2018) FR

(71) Déposants : UNIVERSITE DE CAEN NORMANDIE

[FR/FR] ; Esplanade de la Paix CS 14032, 14032 CEDEX
5 CAEN (FR). LABEO [FR/FR] ; 1 route de Rosel, 14280
SAINT CONTEST (FR).

(72) Inventeurs : RAULT, Sylvain ; 5, rue Pierre Cingal, 14370

MOULT (FR). ROCHAIS, Christophe ; 1 avenue du Ca-
pitaine Guynemer, 14000 Caen (FR). LEMAITRE, Sté-
phane ; 3 chemin du village, 14117 MANVIEUX (FR).
XIAO, Feng ; 43 rue de Coubertin, 14000 CAEN (FR). SU-
ZANNE, Peggy ; 57 rue calmotte, 14120 MONDEVILLE
(FR). DALLEMAGNE, Patrick ; Le Vieux Presbytère de
Saint-Georges, 14260 SEULLINE (FR). CASTAGNET,
Sophie ; 11 place Venoise, 14000 CAEN (FR). LEON-
SECK, Albertine ; 909 Grande Delle, 14200 Hérou-
ville-Saint-Clair (FR).

(74) Mandataire : GEVERS & ORES ; Immeuble Palatin 2,

3 Cours du Triangle, CS 80165, 92939 Paris La Défense
Cedex (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de

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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de

protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,

(54) Title: M-GUAIACOL DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND USES THEREOF

(54) Titre : DERIVES DU M-GAIACOL, LEUR PREPARATION ET LEURS UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention relates to m-guaiacol derivatives, the preparation thereof, and the uses thereof as biocides, in particular as antibacterials or disinfectants.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés du m-gaïacol, leur préparation et leurs utilisations en tant que biocides, notamment en tant qu'antibactériens ou désinfectants.



WO 2020/007882 A1

DERIVES DU m-GAIACOL, LEUR PREPARATION ET LEURS UTILISATIONS

L'invention concerne des dérivés du m-gaïacol, leur préparation et leurs utilisations en tant que biocides, notamment en tant qu'antibactériens ou désinfectants.

5 La plupart des produits d'hygiène, cosmétiques et dermopharmaceutiques contiennent une ou plusieurs substances microbicides dans leur formule. En effet, les matières premières utilisées pour la fabrication de ces produits ne sont que rarement parfaitement stériles et les produits finis sont trop fragiles (parfum, actifs biologiques, vitamines) pour supporter une stérilisation après conditionnement. En outre, et contrairement aux produits alimentaires ou
10 aux produits pharmaceutiques, les produits cosmétiques ne sont pas obligés de porter une date de limite de consommation : ils peuvent et doivent donc être stables et en parfait état - y compris microbiologiquement - pendant très longtemps.

Les conservateurs chimiques utilisés dans ces produits remplissent ce rôle de protection. Le choix des substances antimicrobiennes ou molécules biocides pouvant être
15 employées est strictement réglementé par les différentes législations des pays européens, américains et asiatiques.

Le triclosan, bicycle chloré, est à l'heure actuelle l'un des conservateurs antibactériens les plus utilisés dans l'industrie cosmétique et agroalimentaire.

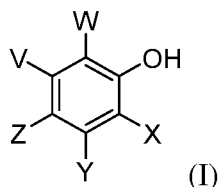
Ce composé est actuellement utilisé comme biocide et est notamment présent dans la
20 composition de nombreux produits d'hygiène et cosmétiques (savons, gels douche, dentifrices, déodorants, bains de bouche, crèmes hydratantes...). Dans ce type de préparation, cette molécule est utilisée en tant qu'adjuvant ou principe actif, comme c'est notamment le cas dans la très grande majorité des savons et solutions antibactériennes. Pour ces mêmes propriétés, cette molécule est également utilisée pour imprégner ou être incluse dans différentes matières
25 premières plastiques (emballages alimentaires, sacs poubelles, éponges...). Il sert également de désinfectant et est largement utilisé dans les unités de soins et d'élevage. Cette utilisation généralisée du triclosan depuis plus de 40 ans est actuellement mise en cause par un certain nombre d'études scientifiques craignant notamment l'apparition ou la prolifération de bactéries résistantes à la fois aux biocides et aux antibiotiques. Cette molécule a également été
30 décrite comme cancérigène potentiel et est actuellement suspectée d'être un perturbateur endocrinien. Au cours des dernières années, son retrait a été exigé d'un grand nombre de produits de consommation courante, en particulier des produits cosmétiques, notamment par la Food and Drug Administration (FDA). La structure chimique bicyclique de cette molécule pourrait être à l'origine de ces phénomènes d'interaction avec le système hormonal.

Il a maintenant été mis au point une famille de dérivés du m-gaïacol montrant une forte activité biocide sur différentes lignées bactériennes (Gram+ et Gram-), et notamment une action antibactérienne dans la même gamme de concentration que la molécule de référence, le triclosan, tout en étant bien moins cytotoxique que ce dernier, voire non cytotoxique.

De nature différente (notamment du fait de leur structure monocyclique, et donc non bicyclique), les molécules développées dans le cadre de ce programme apparaissent comme une alternative au triclosan.

En outre, les composés de l'invention sont de structure chimique simple, dont la synthèse est aisée, à un coût raisonnable (en particulier en milieu industriel).

Ainsi, selon un premier aspect, l'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I) suivante en tant que biocide:



dans laquelle :

V représente :

- un groupe -OR dans lequel R est un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, éventuellement substitué par au moins un halogène, R étant notamment un méthyle ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ; ou
- un halogène ;

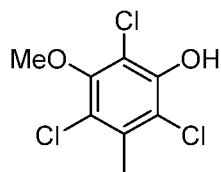
W, X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi H, les halogènes et les alkyles linéaires ou ramifiés en C₁ à C₄, éventuellement substitués par au moins un halogène, W, X, Y et Z étant notamment chacun indépendamment H, un méthyle, F, Cl, Br, I ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ;

un au moins de W, X, Y et Z représentant un halogène,

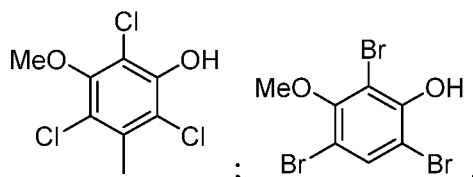
ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Selon un mode de réalisation particulier, V représente un groupe -OR tel que défini précédemment, ou I.

Selon un mode de réalisation particulier, le composé de formule (I) n'est pas de la formule suivante :



Selon un mode de réalisation particulier, le composé de formule (I) n'est pas de l'une des formules suivantes :

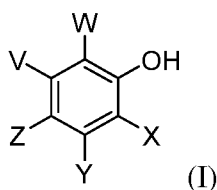


5 Selon un mode de réalisation particulier, V représente un halogène, notamment I, et en particulier :

- W et/ou Y représentent H ; et/ou
- X et/ou Z représentent un halogène, en particulier F.

Selon un mode de réalisation particulier, V représente I.

10 Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I) suivante en tant que biocide :



dans laquelle :

V représente :

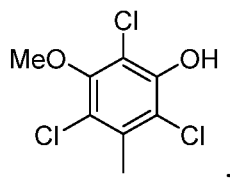
15 - un groupe -OR dans lequel R est un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, éventuellement substitué par au moins un halogène, R étant notamment un méthyle ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ; ou

- I ; V représentant de préférence un groupe -OR ;

20 W, X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi H, les halogènes et les alkyles linéaires ou ramifiés en C₁ à C₄, éventuellement substitués par au moins un halogène, W, X, Y et Z étant notamment chacun indépendamment H, un méthyle, F, Cl, Br, I ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ;

un au moins de W, X, Y et Z représentant un halogène,

le composé suivant étant exclu :

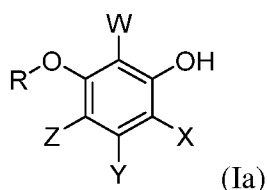


ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Selon un mode de réalisation particulier, W ne représente pas un halogène, en particulier Cl, et Y ne représente pas un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, en particulier Me.

Selon un mode de réalisation particulier, lorsque Y représente un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, en particulier Me, alors W, X et Z ne représentent pas un halogène, en particulier Cl.

Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (Ia) suivante :



dans laquelle :

R est un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, éventuellement substitué par au moins un halogène, R étant notamment un méthyle ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ;

W, X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi H, les halogènes et les alkyles linéaires ou ramifiés en C₁ à C₄, éventuellement substitués par au moins un halogène, W, X, Y et Z étant notamment chacun indépendamment H, un méthyle, F, Cl, Br, I ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ;

un au moins de W, X, Y et Z représentant un halogène.

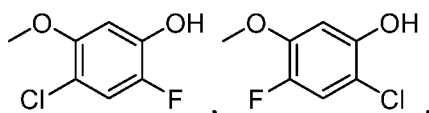
Selon un mode de réalisation particulier, deux au moins de W, X, Y et Z représentant un halogène, notamment deux au moins de X, Y et Z représentant un halogène.

Selon un mode de réalisation particulier, X est choisi parmi les halogènes, et l'un au moins de Y et de Z est choisi parmi les halogènes.

Selon un mode de réalisation particulier, X et Z sont chacun indépendamment choisis parmi les halogènes, Y représentant notamment H ou un halogène.

Selon un mode de réalisation particulier, X et Y sont chacun indépendamment choisis parmi les halogènes, Z représentant notamment H ou un halogène.

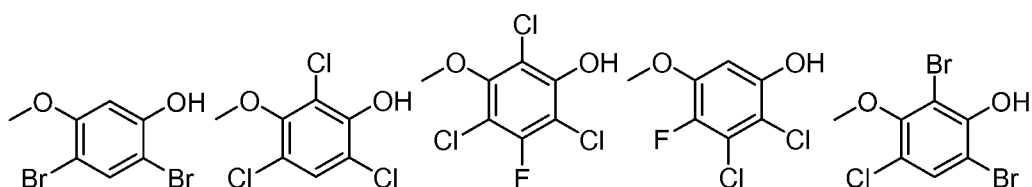
Selon un mode de réalisation particulier, ledit composé n'est pas de l'une des structures suivantes :



5 Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé tel que défini précédemment, sous réserve que :

- si X représente F et Y représente H, alors Z est choisi parmi F, Br et I ;
- si X représente Cl et Y représente H, alors Z est choisi parmi Cl, Br et I.

10 Selon un mode de réalisation particulier, ledit composé n'est pas de l'une des structures suivantes :



Selon un mode de réalisation particulier, W est choisi parmi H et les alkyles linéaires ou ramifiés en C₁ à C₄, éventuellement substitués par au moins un halogène, W étant notamment H, un méthyle ou un perhalogénoalkyle en C1 à C₄.

15 Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé tel que défini précédemment, sous réserve que si Z représente F, alors au moins l'un de X et de Y est choisi parmi F, Br et I.

20 Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé tel que défini précédemment, sous réserve que si Z représente Br, W et Y étant notamment H, alors X est choisi parmi F, Cl et I.

Selon un mode de réalisation particulier, W est choisi parmi H et les alkyles linéaires ou ramifiés en C₁ à C₄, éventuellement substitués par au moins un halogène, sous réserve que :

- si Z représente F, alors au moins l'un de X et de Y est choisi parmi F, Br et I ;
- 25 et
- si Z représente Br, W et Y étant notamment H, alors X est choisi parmi F, Cl et I.

Selon un mode de réalisation particulier, W représente H.

30 Selon un mode de réalisation particulier, X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi les halogènes.

Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé tel que défini précédemment, dans laquelle :

W représente H ; et

X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi les halogènes ; ou

- 5 X et Z représentent Br et Cl, X représentant Br et Z représentant Cl, ou X représentant Cl et Z représentant Br, Y représentant notamment H.

Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé tel que défini précédemment, dans laquelle si Z représente F, alors Y est choisi parmi Cl, Br et I.

- 10 Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé tel que défini précédemment, dans laquelle :

W représente H ; et

X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi les halogènes ; ou

X et Z représentent Br et Cl, X représentant Br et Z représentant Cl, ou X représentant Cl et Z

- 15 représentant Br, Y représentant notamment H ; ou

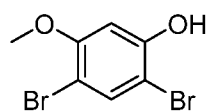
X et Y représente un halogène, Z représentant notamment H ;

sous réserve que :

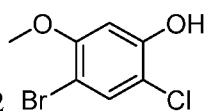
- si Z représente F, alors au moins l'un de X et de Y est choisi parmi F, Br et I ;

- 20 et Y est choisi parmi Cl, Br et I.

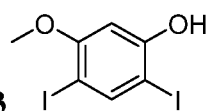
Selon un mode de réalisation particulier, ledit composé est choisi parmi le groupe constitué des composés de structure suivante :



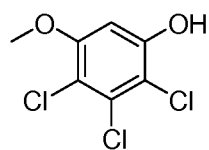
SR7582



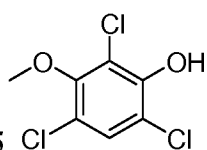
SR7583



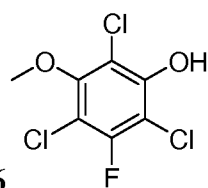
SR7584



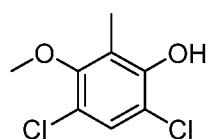
SR7585



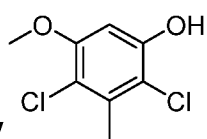
SR7586



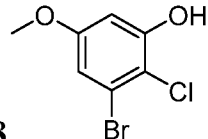
SR7587



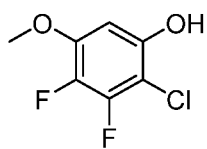
SR7607



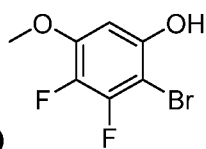
SR7608



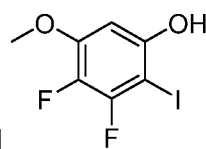
SR7609



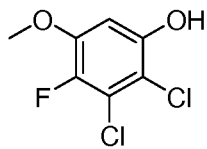
SR7610



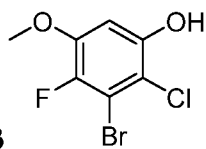
SR7611



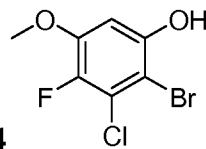
SR7612



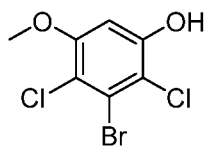
SR7613



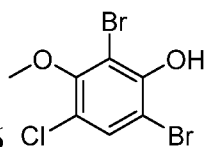
SR7614



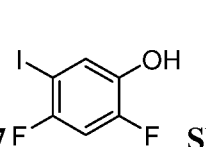
SR7615



SR7616



SR7617



SR7618.

5 Il est à noter que tous les modes de réalisation mentionnés ci-dessus à propos des composés tels que définis précédemment s'appliquent seuls ou en combinaison.

Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé tel que défini précédemment en tant que pesticide, désinfectant de surfaces inertes ou conservateur.

10 Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé tel que défini précédemment en tant que conservateur antimicrobien.

Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé tel que défini précédemment en tant que bactéricide ou bactériostatique, en particulier en tant que conservateur antibactérien.

15 Les bactéries traitées sont notamment Gram+ ou Gram-, par exemple *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus equi subsp zooepidemicus*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Stenotrophomonas maltophilia*, en particulier *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus equi subsp zooepidemicus*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Stenotrophomonas maltophilia*.

20 Le composé tel que défini précédemment peut être utilisé en tant que principe actif bactéricide ou bactériostatique, notamment dans des savons ou des solutions antibactériennes.

Le composé tel que défini précédemment peut également être utilisé en tant que conservateur.

25 Le composé tel que défini précédemment est alors notamment un conservateur d'une composition, notamment une composition cosmétique, une composition pharmaceutique, un échantillon biologique notamment d'origine animale, ou d'un matériau, notamment une matière plastique, par exemple agroalimentaire, destiné à tuer ou ralentir la croissance des microbes tels les bactéries, les mycètes, les virus, ou les parasites, dans ladite composition ou

ledit matériau, mais également dans toute matière au contact de ladite composition ou dudit matériau.

Ainsi, les composés de l'invention peuvent notamment être utilisés en tant que conservateur après imprégnation ou insertion dans des matières plastiques, par exemple pour la fabrication d'emballages alimentaires, de sacs poubelles, d'éponges.

En particulier, les composés de l'invention, par exemple le composé sr7615, peuvent être utilisés en tant que biocide, en particulier conservateur, dans une couche de matière plastique soudable, notamment comprise dans un sachet de conditionnement de semence animale.

Les compositions cosmétiques sont notamment des savons, gels douche, dentifrices, déodorants, bains de bouche, crèmes hydratantes...

Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé tel que défini précédemment pour désinfecter un fluide ou une surface, en particulier l'eau, l'air, les sols, les piscines, les surfaces de travail, les toilettes, en réduisant notamment le nombre de cellules bactériennes viables, les cellules bactériennes étant en particulier Gram- ou Gram+, notamment multi-résistantes aux biocides et/ou aux antibiotiques, les cellules bactériennes étant par exemple *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus equi subsp zooepidemicus*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Stenotrophomonas maltophilia*, en particulier *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus equi subsp zooepidemicus*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Stenotrophomonas maltophilia*.

Selon un mode de réalisation particulier, le composé tel que défini précédemment, éventuellement utilisé en présence d'eau, est appliqué sur le fluide ou la surface par pulvérisation, vaporisation, trempage, badigeonnage, fumigation, pulvérisation électrostatique, ou, pour les liquides uniquement, par dissolution.

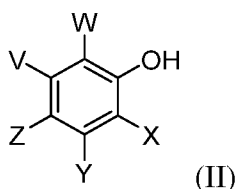
Les surfaces, notamment en collectivités, en milieu hospitalier ou dans les installations de production agroalimentaire, en particulier les sols, les surfaces de travail, les toilettes, des installations telles que les spas, les piscines, les tours de refroidissement, les installations de production agro-alimentaire, les milieux hospitaliers, sont susceptibles d'être désinfectées par un composé tel que décrit précédemment.

Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé tel que défini précédemment, en tant qu'antimicrobien, en particulier en tant qu'antibactérien, chez l'homme ou l'animal, ladite utilisation se faisant notamment par voie topique.

Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne un composé de formule (I) ou (Ia) tel que défini précédemment, pour son utilisation en tant qu'antimicrobien, en particulier en tant qu'antibactérien, chez l'homme ou l'animal, ladite utilisation se faisant notamment par voie topique.

5 Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant à titre de substance active un composé de formule (I) ou (Ia) tel que défini précédemment et un excipient pharmaceutiquement acceptable, pour son utilisation en tant qu'antimicrobien, en particulier en tant qu'antibactérien, chez l'homme ou l'animal, ladite utilisation se faisant notamment par voie topique.

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



dans laquelle :

V représente :

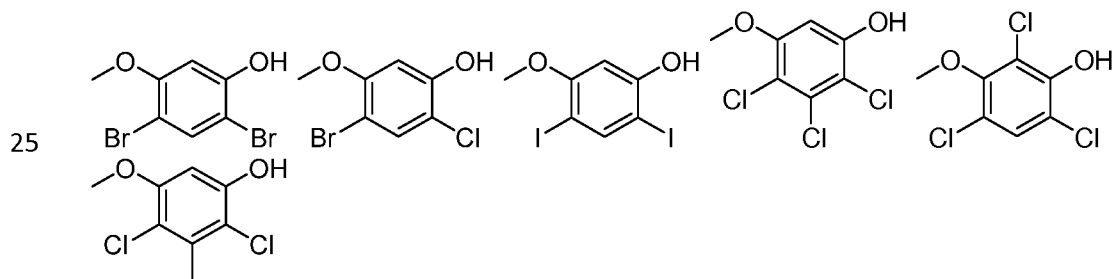
- un groupe -OR dans lequel R est un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, éventuellement substitué par au moins un halogène, R étant notamment un méthyle ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ; ou
- un halogène ;

W, X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi H, les halogènes et les alkyles linéaires ou ramifiés en C₁ à C₄, éventuellement substitués par au moins un halogène, W, X, Y et Z étant notamment chacun indépendamment H, un méthyle, F, Cl, Br, I ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ;

sous réserve que deux au moins de W, X, Y et Z représentent un halogène ;

ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables ;

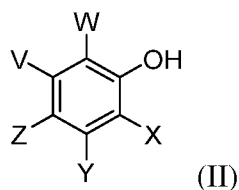
ledit composé n'étant pas de l'une des formules suivantes :



Selon un mode de réalisation particulier, V représente un groupe -OR tel que défini précédemment, ou I.

Selon un mode de réalisation particulier, V représente I.

Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne un composé de formule (II) suivante :



5 dans laquelle :

V représente :

- un groupe -OR dans lequel R est un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, éventuellement substitué par au moins un halogène, R étant notamment un méthyle ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ; ou

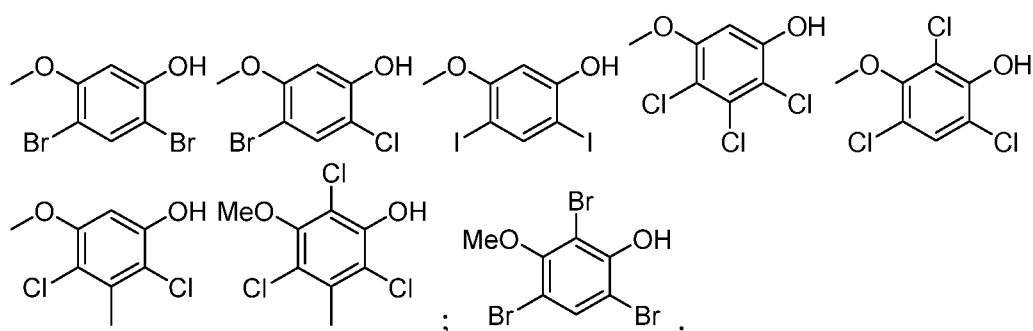
10 - I ;

W, X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi H, les halogènes et les alkyles linéaires ou ramifiés en C₁ à C₄, éventuellement substitués par au moins un halogène, W, X, Y et Z étant notamment chacun indépendamment H, un méthyle, F, Cl, Br, I ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ;

15 sous réserve que deux au moins de W, X, Y et Z représentent un halogène ;

ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables ;

ledit composé n'étant pas de l'une des formules suivantes :



20 Selon un mode de réalisation particulier, W ne représente pas un halogène, en particulier Cl, et Y ne représente pas un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, en particulier Me.

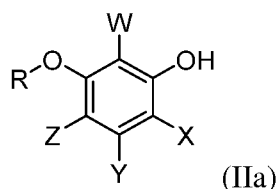
Selon un mode de réalisation particulier, lorsque Y représente un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, en particulier Me, alors W, X et Z ne représentent pas un halogène, en

25 particulier Cl.

Selon un mode de réalisation particulier, lorsque Y représente un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, en particulier Me, alors X et Z ne représentent pas un halogène, en particulier Cl.

5 Selon un mode de réalisation particulier, lorsque Y représente H, alors W, X et Z ne représentent pas un halogène, en particulier Br ou Cl.

Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne un composé de formule (IIa) suivante :



dans laquelle :

10 R est un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, éventuellement substitué par au moins un halogène, R étant notamment un méthyle ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄;

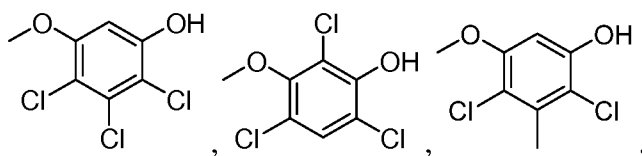
W, X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi H, les halogènes et les alkyles linéaires ou ramifiés en C₁ à C₄, éventuellement substitués par au moins un halogène, W, X, Y et Z étant notamment chacun indépendamment H, un méthyle, F, Cl, Br, I ou un

15 perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ;

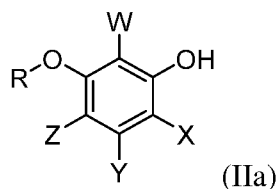
sous réserve que :

- X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi les halogènes ; ou
- Au moins l'un de W et de Y, en particulier W, ne représente pas H ;

20 ledit composé n'étant pas de l'une des formules suivantes :



Selon un mode de réalisation particulier, l'invention concerne un composé de formule (IIa) suivante :



25 dans laquelle :

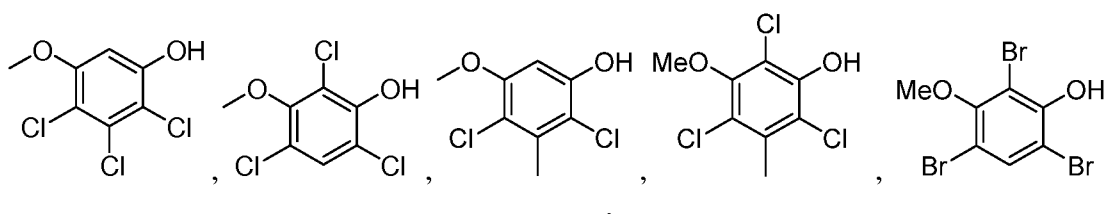
R est un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, éventuellement substitué par au moins un halogène, R étant notamment un méthyle ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄;

W, X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi H, les halogènes et les alkyles linéaires ou ramifiés en C₁ à C₄, éventuellement substitués par au moins un halogène, W, X, Y et Z étant notamment chacun indépendamment H, un méthyle, F, Cl, Br, I ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ;

sous réserve que :

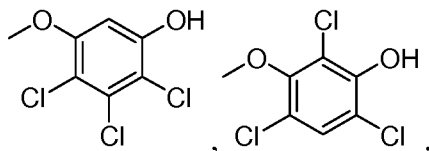
- X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi les halogènes ; ou
- Au moins l'un de W et de Y, en particulier W, ne représente pas H ;

ledit composé n'étant pas de l'une des formules suivantes :



Selon un mode de réalisation particulier, Y est choisi parmi H et les halogènes ;

ledit composé n'étant pas de l'une des formules suivantes :



Il est à noter que tous les modes de réalisation mentionnés ci-dessus à propos des composés de formule (I), (Ia), (II) ou (IIa) tels que définis précédemment, peuvent également s'appliquer ici, seuls ou en combinaison.

Selon un autre aspect, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant à titre de substance active un composé de formule (II) ou (IIa) tel que défini dans précédemment et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Il est à noter que tous les modes de réalisation mentionnés ci-dessus à propos des composés de formule (I), (Ia), (II) ou (IIa) tels que définis précédemment, peuvent également s'appliquer ici, seuls ou en combinaison.

Pour la préparation des compositions pharmaceutiques à partir des composés de la présente invention, les excipients pharmaceutiquement acceptables peuvent être solides ou liquides. Les préparations sous forme solide comprennent les poudres, les comprimés, les granules dispersibles, les capsules, les cachets et les suppositoires.

Les compositions sous forme liquide comprennent les solutions, les suspensions et les émulsions. Par exemple, l'eau stérile, les alcools comme par exemple l'éthanol, le polyéthylène glycol et/ou le propylène glycol peuvent convenir pour préparer de telles formes liquides.

5 Selon un autre aspect, la présente invention vise également les sels pharmaceutiquement acceptables des composés décrits ci-dessus. Les "sels pharmaceutiquement acceptables" comprennent notamment les sels de composés de la présente invention dérivés de la combinaison de ces composés avec des acides non toxiques.

10 Ces acides comprennent les acides inorganiques tels que l'acide chlorhydrique, bromhydrique, hydroiodique, sulfurique, nitrique et phosphorique, ainsi que les acides organiques tels que l'acide acétique, citrique, propionique, tartrique, glutamique, glutamique, salicylique, oxalique, méthanesulfonique, para-toluènesulfonique, succinique et benzoïque.

En plus des sels pharmaceutiquement acceptables, d'autres sels sont inclus dans l'invention. Ils peuvent servir d'intermédiaires dans la purification des composés, dans la
15 préparation d'autres sels ou dans l'identification et la caractérisation des composés ou des intermédiaires.

Synthèse

Les composés de la présente invention peuvent être préparés selon des méthodes bien
20 connues de l'homme du métier, y compris, mais sans s'y limiter, celles qui sont décrites ci-dessous, ou par des modifications de ces méthodes en appliquant des techniques standard connues de l'homme de l'art de la synthèse organique. Les modifications et les substitutions appropriées seront bien connues ou facilement accessibles, à la lecture de la littérature scientifique, à l'homme de l'art. En particulier, on peut trouver de telles méthodes dans R.C.
25 Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH Publishers, 1999.

Tous les procédés divulgués en association avec la présente invention sont applicables à n'importe quelle échelle, y compris le milligramme, le gramme, le multigramme, le kilogramme, le multikilogramme ou l'échelle industrielle commerciale.

Les composés de la présente invention peuvent être préparés par diverses voies
30 synthétiques. Les réactifs et les matériaux de départ sont commercialement disponibles, ou facilement synthétisés par des techniques bien connues de l'homme de l'art. Tous les substituants, sauf indication contraire, sont tels que définis précédemment.

Dans les réactions décrites ci-après, il peut être nécessaire de protéger les groupes fonctionnels réactifs, par exemple les groupes hydroxy, lorsque ceux-ci sont désirés dans le

produit final, afin d'éviter leur participation non désirée aux réactions. Les groupes de protection conventionnels peuvent être utilisés conformément à la pratique courante, par exemple, voir T.W. Greene and P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd ed., John Wiley and Sons, 1999 ; J. F. W. McOmie in *Protective Groups in Organic Chemistry*,
 5 Plenum Press, 1973.

Les voies générales pour préparer les composés de la présente invention sont présentés dans les schémas ci-après.

Schéma A1:

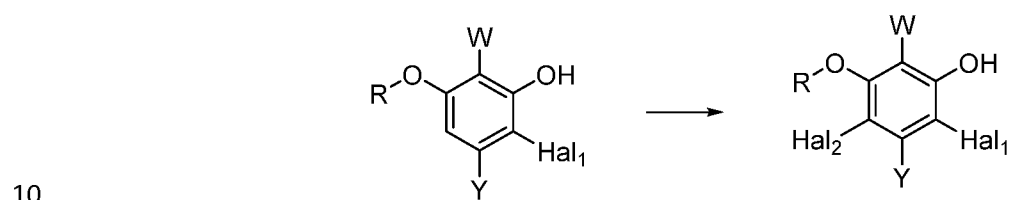


Schéma A2:

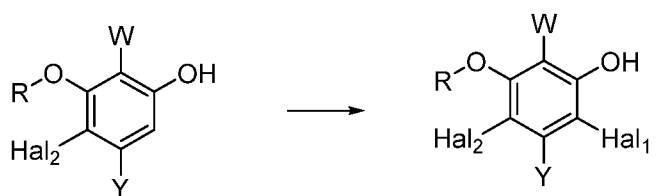
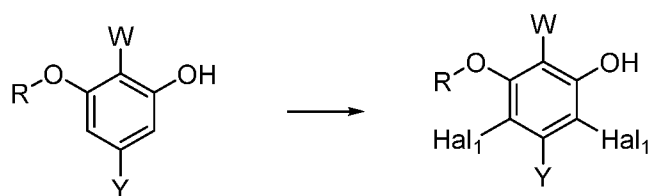


Schéma A3:



15 Schéma B:

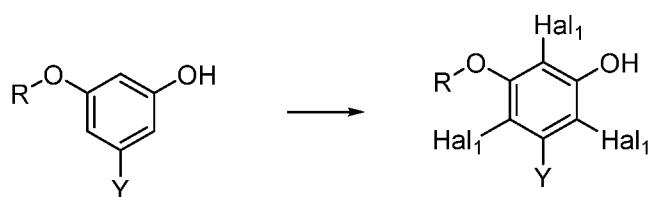
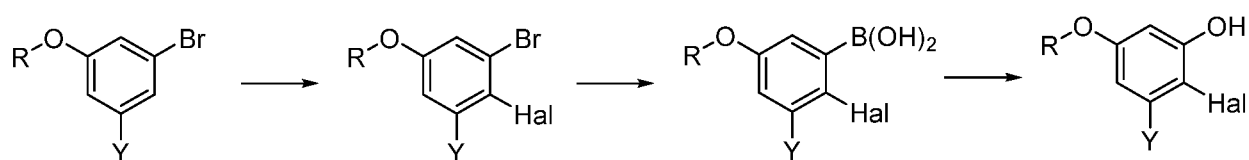


Schéma C:



20 Schéma D:

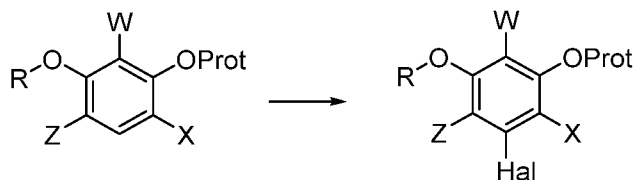
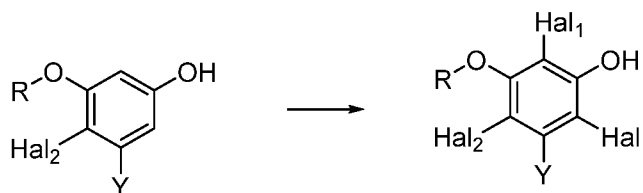
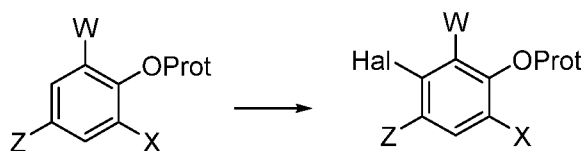


Schéma E:



5 Schéma F:



En ce qui concerne les schémas A1-A3, B, C, E et F, la réaction d'halogénéation peut par exemple être réalisée à l'aide de n-halogénosuccinimide (en particulier n-bromosuccinimide, n-chlorosuccinimide, n-iodosuccinimide), par exemple dans un solvant tel que l'acétonitrile, l'acide acétique ou l'acide trifluoroacétique (TFA), à une température notamment comprise de 20°C au reflux.

Le groupe Prot est un groupement protecteur ad hoc des hydroxyles, tel que mentionné plus haut.

A propos du schéma C, la substitution de -Br par le groupe -OH peut se faire par boration à l'aide d'une base forte de type nBuLi et de B(OiPr)₃ puis traitement à l'eau oxygénée.

Relativement au schéma D, la réaction présentée peut être réalisée par déprotonation, à l'aide de nBuLi par exemple, puis halogénéation, à l'aide notamment de C₂Cl₆ ou de CBr₄.

Définitions

Tel qu'on l'utilise dans la présente description, le terme « environ » se réfère à un intervalle de valeurs de $\pm 10\%$ d'une valeur spécifique. A titre d'exemple, l'expression « environ 120 mg » comprend les valeurs de 120 mg $\pm 10\%$, soit les valeurs de 108 mg à 132 mg.

Au sens de la présente description, les pourcentages se réfèrent à des pourcentages en poids par rapport au poids total de la formulation, sauf indication contraire.

Tel qu'on l'entend ici, les plages de valeur sous forme de « x-y » ou « de x à y » ou « entre x et y » incluent les bornes x et y ainsi que les entiers compris entre ces bornes. A titre d'exemple, « 1-5 », ou « de 1 à 5 » ou « entre 1 et 5 » désignent les entiers 1, 2, 3, 4 et 5. Les modes de réalisations préférés incluent chaque entier pris individuellement dans la plage de
5 valeur, ainsi que toute sous-combinaison de ces entiers. A titre d'exemple, les valeurs préférées pour « 1-5 » peuvent comprendre les entiers 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, etc.

Par « halogène », on entend sauf indication contraire tout élément de la colonne VIIB du tableau périodique. Il s'agit en particulier de F, Cl, Br, I, ou de toute combinaison de deux,
10 trois, ou quatre de ces halogènes.

Selon la présente invention, les radicaux « alkyles » représentent des radicaux hydrocarbonés saturés, en chaîne droite ou ramifiée, de 1 à 8 atomes de carbone, notamment de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone. On peut notamment citer, lorsqu'ils sont linéaires, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle.
15 On peut notamment citer, lorsqu'ils sont ramifiés, les radicaux isopropyle, tert-butyl, 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, et 1-méthylpentyle.

Par « perhalogénoalkyle », on entend un alkyle tel que défini ci-dessus, dans lequel l'intégralité des atomes d'hydrogène sont remplacés par des atomes d'halogène.

Par « biocide », on entend les pesticides, ainsi que les antimicrobiens à usage médical, vétérinaire, domestique ou industriel, et les désinfectants des fluides et des surfaces, en
20 particulier de l'eau, de l'air, des sols, des piscines, des surfaces de travail, des toilettes, etc.

Par « surface », et sauf indication contraire, on entend notamment les surfaces de tissus vivants, notamment la surface des plantes (par exemple les surfaces foliaires), et la peau (chez l'homme ou l'animal), ainsi que les surfaces inertes, notamment les surfaces inertes
25 organiques ou inorganiques, par exemple les sols et les surfaces de travail.

Dans le cas des pesticides, la surface considérée est notamment celle d'une plante.

Dans le cas des antimicrobiens, la surface considérée est notamment celle de la peau, chez l'homme ou chez l'animal.

Dans le cas des désinfectants, la surface considérée est notamment une surface inerte.

Par « antimicrobien », on entend une substance active qui tue ou ralentit la croissance des microbes tels les bactéries, les mycètes, les virus, ou les parasites, notamment chez
30 l'homme ou l'animal.

Par « antibactérien » ou « bactéricide », on entend une substance active qui tue ou ralentit la croissance des bactéries, notamment chez l'homme ou l'animal.

Par « conservateur antimicrobien », on entend un adjuvant d'une composition, notamment une composition cosmétique, une composition pharmaceutique, ou d'un matériau, notamment une matière plastique, destiné à tuer ou ralentir la croissance des microbes tels les bactéries, les mycètes, les virus, ou les parasites, dans ladite composition ou ledit matériau, mais également dans toute matière au contact de ladite composition ou du dit matériau.

Par « conservateur antibactérien », on entend un adjuvant d'une composition, notamment une composition cosmétique, une composition pharmaceutique, ou d'un matériau, notamment une matière plastique, destiné à tuer ou ralentir la croissance des bactéries dans ladite composition ou ledit matériau, mais également dans toute matière au contact de ladite composition ou du dit matériau.

Par « désinfectant », on entend un produit qui tue ou inactive des micro-organismes, tels les bactéries, virus et protozoaires, sur des surfaces inertes ou au sein de fluides tels que l'eau et l'air.

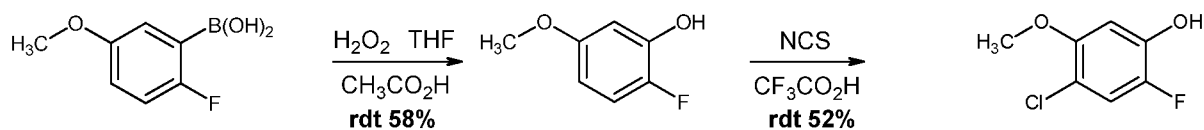
Tel qu'il est utilisé ici, le terme « pharmaceutiquement acceptable » se réfère à des composés, compositions et / ou formes de dosage qui sont, dans la portée d'un jugement médical valable, adapté pour une utilisation en contact avec les cellules des humains et des animaux inférieurs sans toxicité, irritation, réponse allergique induite et similaires, et sont proportionnés à un rapport avantage/risque raisonnable.

EXEMPLES

Exemple 1 : synthèse de composés de l'invention

Synthèse du composé SR 7580 :

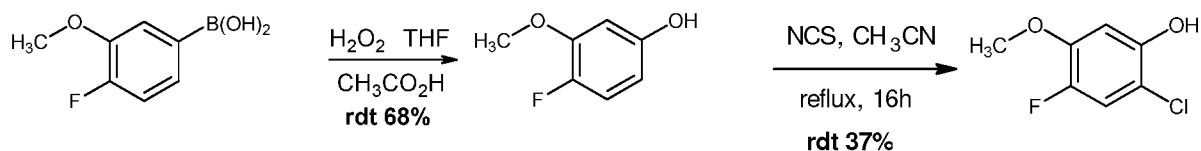
Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :



RMN ^1H (δ PPM) CDCl_3 : 7,10 (d, $J=9,8$, 1H), 6,60 (d, $J=7,8$, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

Synthèse du composé SR 7581 :

Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :

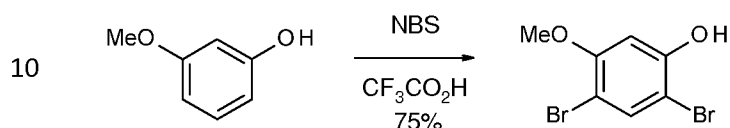


RMN ^1H (δPPM) CDCl_3 : 7.06 (d, $J=10,5$ 1H), 6.65 (d, $J=7,8$, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.84 (s, 3H).

5

Synthèse du composé SR 7582 :

Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :

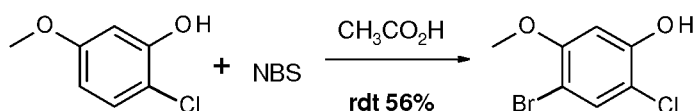


10

RMN ^1H (δPPM) CDCl_3 : 7.50 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.78 (s, 3H).

Synthèse du composé SR 7583 :

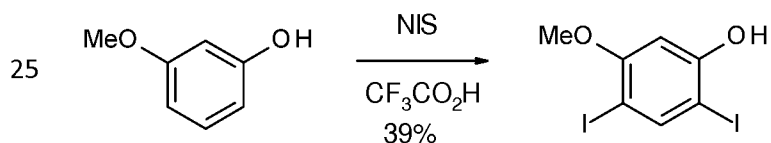
15 Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :



20

Synthèse du composé SR 7584 :

Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :

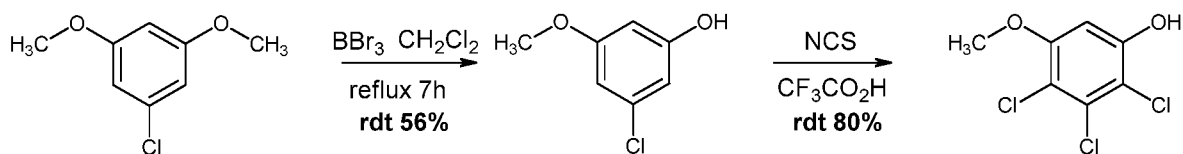


25

RMN ^1H (δPPM) CDCl_3 : 7.90 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

Synthèse du composé SR 7585 :

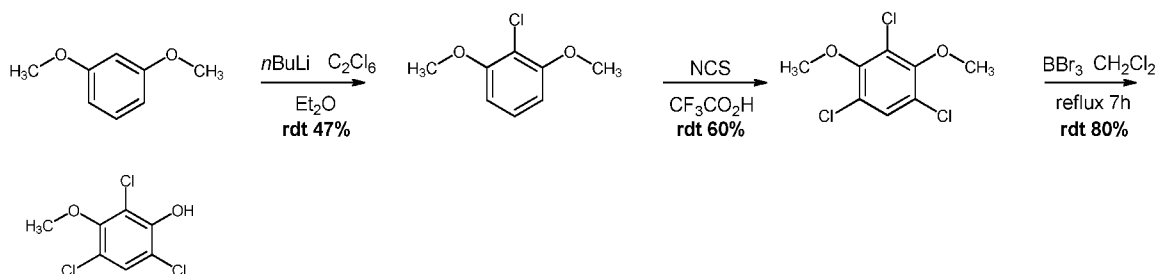
30 Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :



RMN ^1H (δPPM) CDCl_3 : 6,59 (s,1H), 5,65 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

Synthèse du composé SR 7586 :

- 5 Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :



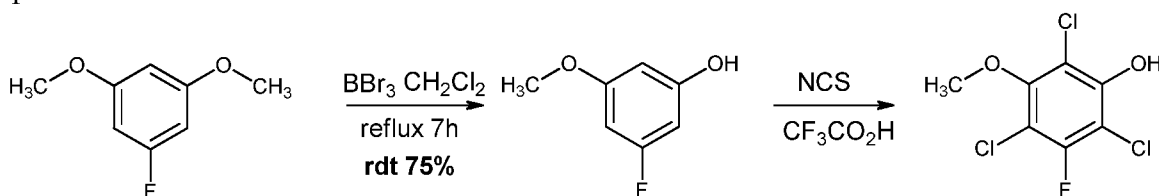
10

RMN ^1H (δPPM) CDCl_3 : 7,32 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

Synthèse du composé SR 7587 :

Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :

15

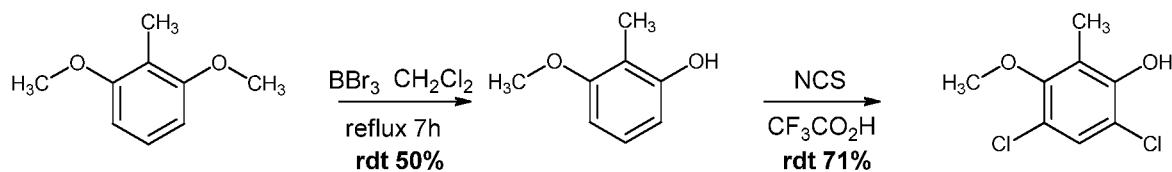


- 20 A une solution de 0,5g de 3-fluoro-5-méthoxyphénol dans 10 ml de TFA, on ajoute 1,46g de NCS (3,1 éq.). Le mélange réactionnel est agité 48h à 25°C. On ajoute ensuite l'eau et de la glace. Un précipité se forme et il est essoré sur fritté puis rincé à l'eau. On extrait à l'aide de l'AcOEt. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH_2Cl_2). On obtient 0,52g, Rdt = 60%. PF=104°C (solide blanc).

- 25 RMN ^{13}C (δppm) CDCl_3 : 155,0 et 152,5 (C-F), 152,5 (d,C-O), 147,9 (d, C-O), 111,95(d,C-Cl), 109,6 (d, C-Cl), 106,1 (d, C-Cl).

Synthèse du composé SR 7607 :

Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :

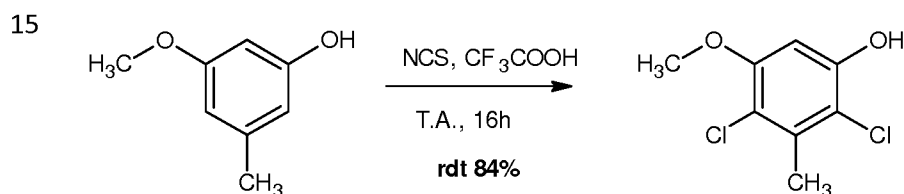


- 5 A une solution de 5,2g de 2-méthyl-3-méthoxyphénol dans 20 ml de TFA, on ajoute 11,6g de NCS (2,2 éq.). Le mélange réactionnel est agité 16h à T.A. On ajoute 1N NaOH, lavé par CH_2Cl_2 . La phase aqueuse est acidifiée par 3N HCl et extrait à l'aide de CH_2Cl_2 . On obtient 5,5g de produit. Rdt = 71%. PF= 55°C (solide blanc).

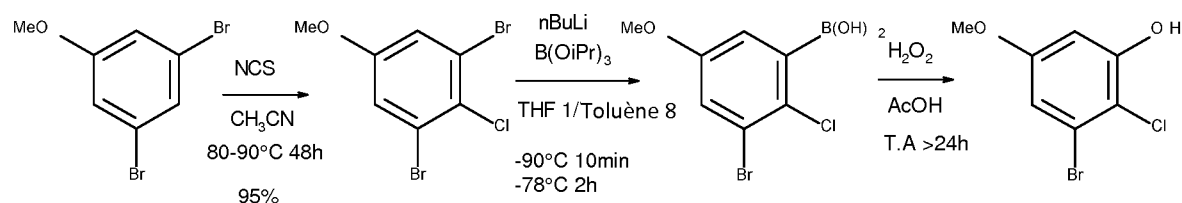
10 RMN ^1H (δ ppm) CDCl_3 : 7,19 (s, 1H, H_3), 5,54 (s, 1H, OH), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 2,15 (s, 3H, CH_3).

Synthèse du composé SR 7608 :

Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :

Synthèse du composé SR 7609 :

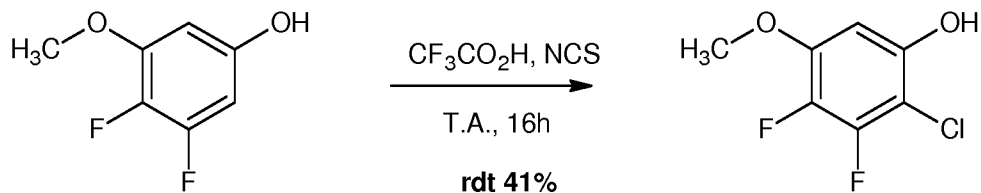
- 20 Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :



RMN ^1H (δ PPM) CDCl_3 : 6,79 (d, $J=2,8$, 1H), 6,56 (d, $J=2,8$, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,77 (s, 3H).

Synthèse du composé SR 7610 :

25 Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :

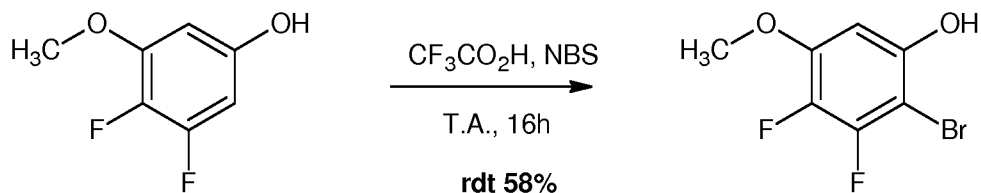


A une solution de 3,4g de 3,4-difluoro-5-méthoxyphénol dans 20ml de TFA, on ajoute 2,98g de NCS (1.05éq.) par petites quantités (le ballon est plongé dans un bain de glace lors de l'addition). On laisse remonter à température ambiante et le mélange réactionnel est agité pendant 16h. On ajoute ensuite l'eau et de la glace. Un précipité se forme et il est essoré sur fritté puis rincé à l'eau. Le résidu est repris dans CH_2Cl_2 et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice avec comme éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}/\text{cyclohexane} = 3/1/1$. On obtient 1,7g de produit. Rdt = 41%. PF=87,6°C (solide blanc).

10 RMN ^1H (δppm) CDCl_3 6.48 (dd, 1H), 5.40 (s, 1H, OH), 3.87 (s, 3H).

Synthèse du composé SR 7611 :

Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :



15

A une solution de 0,23g de 3,4-difluoro-5-méthoxyphénol dans 4ml de TFA, on ajoute 0,27g de NBS (1.05éq.) par petites quantités (le ballon est plongé dans un bain de glace lors de l'addition). On laisse remonter à température ambiante et le mélange réactionnel est agité pendant 16h. On ajoute ensuite l'eau et de la glace. Un précipité se forme et il est essoré sur fritté puis rincé à l'eau. Le résidu est repris dans CH_2Cl_2 et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice avec comme éluant : CH_2Cl_2 . On obtient 0,2g de produit. Rdt = 58%. PF=67,5°C (solide blanc).

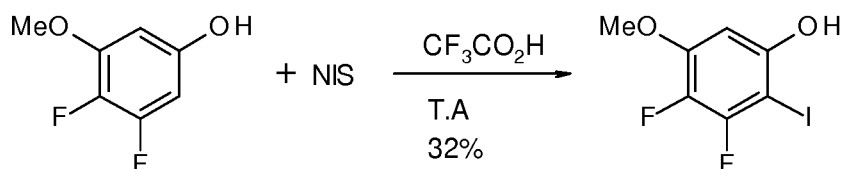
20

RMN ^1H (δppm) CDCl_3 6.50 (dd, 1H), 5.48 (s, 1H, OH), 3.87 (s, 3H).

25

Synthèse du composé SR 7612 :

Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :

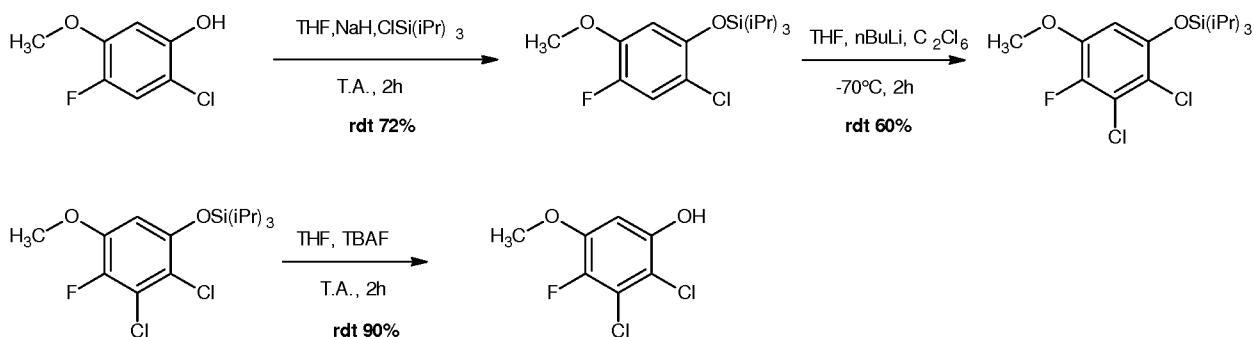


A une solution de 0,28g de 3,4-difluoro-5-méthoxyphénol dans 5ml de TFA, on ajoute 0,41g
 5 de NIS (1.05éq.) par petites quantités (le ballon est plongé dans un bain de glace lors de l'addition). On laisse remonter à température ambiante et le mélange réactionnel est agité pendant 16h. On ajoute ensuite l'eau et de la glace. Un précipité se forme et il est essoré sur fritté puis rincé à l'eau. Le résidu est repris dans CH_2Cl_2 et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de
 10 silice avec comme éluant : CH_2Cl_2 . On obtient 0,16g de produit. Rdt = 32%. PF=91,1°C (solide marron).

RMN ^1H (δ ppm) CDCl_3 6.52 (dd, 1H), 5.36 (s, 1H, OH), 3.87 (s, 3H).

Synthèse du composé SR 7613 :

15 Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :



25 A une solution de 4,18g de 4-fluoro-5-méthoxyphénol dans 100 ml du 1,2-dichloroéthane, on ajoute 4,1g de NCS (1.05éq.). Le mélange réactionnel est mis à reflux pendant 4, 5 jours (avancement de la réaction contrôlée par LCMS). On extrait à l'aide du CH_2Cl_2 . On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/AcOEt=1/1). Rdt=87%.

RMN ^1H (δ ppm) CDCl_3 : 7,06 (d, 1H, $J=10,5\text{Hz}$, H_6), 6,65 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$, H_6), 5,32 (s, 1H,
 30 OH), 3,84 (s, 3H, OCH_3).

A une solution de 4,7g de 2-chloro-4-fluoro-5-méthoxyphénol dans 100 ml de THF à 0°C, on ajoute 2,1g de NaH (2 éq.) par petites quantités. On laisse remonter à température ambiante et le mélange réactionnel est agité pendant 6h. On ajoute ensuite 7,4 ml de ClSiPr₃ (1,3éq.) à 0°C. Après 16 heures d'agitation, on hydrolyse par l'eau. On extrait à l'aide de l'AcOEt et on purifie par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane/CH₂Cl₂=1/1). Rdt = 64%.

RMN ¹H (δppm) CDCl₃: 7,09 (d, J=10,8Hz, 1H, H₆), 6,55 (d, J=8 Hz, 1H, H₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 1,2 (m, 3H, 3H_{iPr}), 1,13 (d, 18H, 6CH₃).

0,45g de (2-chloro-4-fluoro-5-méthoxyphénoxy)triisopropylsilane et 70 ml de THF sont introduit dans un tricol sous agitation mécanique et sous atmosphère d'azote à -70°C, 1,4 ml de nBuLi (2,5M 2,5 éq.) sont ajoutés avec précaution. La solution est laissée sous agitation pendant 1 heure puis on ajoute 0,8g de C₂Cl₆ (2,5 éq.) en solution dans le THF à -70°C.

Après 1 heure d'agitation, le mélange réactionnel est doucement remonté à température ambiante. On extrait à l'aide de l'AcOEt et on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane puis cyclohexane/CH₂Cl₂=1/1). On obtient 0,3g de produit, Rdt = 60%.

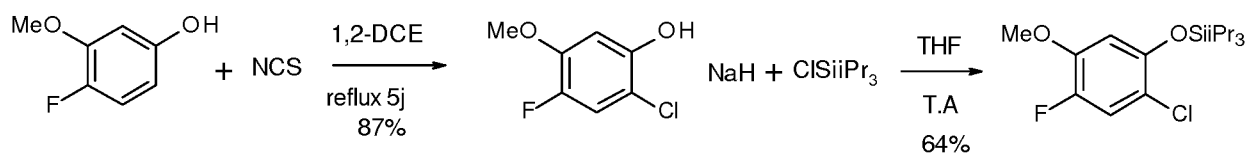
RMN ¹H (δppm) CDCl₃: 6,50 (d, J=7.6Hz, 1H, H₆), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 1,30 (m, 3H, 3H_{iPr}), 1,12 (d, 18H, 6CH₃).

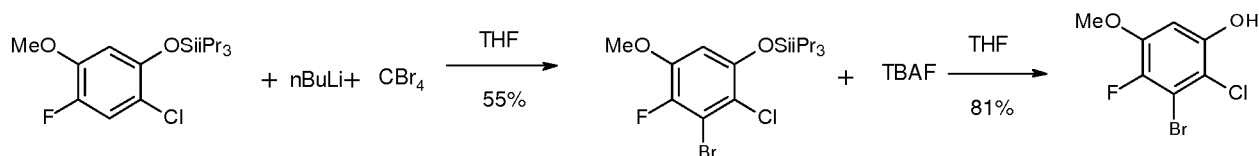
A une solution de 10g de 2,3-dichloro-4-fluoro-5-méthoxyphénoxy)triisopropylsilane dans 100 ml de THF, on ajoute 35.4ml de TBAF (1M, 1,3 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 72h à T.A. On extrait à l'aide de l'AcOEt et purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂). On obtient 5,2g de produit, Rdt = 91%. PF=100,1°C (solide beige).

RMN ¹H (δppm) CDCl₃: 6,61 (d, J=7,2Hz, 1H, H₆), 5,51 (s, 1H, OH), 3,86 (s, 3H, OCH₃).

Synthèse du composé SR 7614 :

Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :





A une solution de 4,18g de 4-fluoro-5-méthoxyphénol dans 100 ml du 1,2-dichloroéthane, on ajoute 4,1g de NCS (1,05éq.). Le mélange réactionnel est mis à reflux pendant 4,5 jours (avancement de la réaction contrôlée par LCMS). On extrait à l'aide du CH_2Cl_2 . On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/ AcOEt =1/1). Rdt = 87%.

RMN ^1H (δppm) CDCl_3 : 7,06 (d, 1H, J =10,5Hz, H_6), 6,65 (d, 1H, J =7,8Hz, H_6), 5,32 (s, 1H, OH), 3,84 (s, 3H, OCH_3).

A une solution de 4,7g de 2-chloro-4-fluoro-5-méthoxyphénol dans 100 ml de THF à 0°C , on ajoute 2,1g de NaH (2 éq.) par petites quantités. On laisse remonter à température ambiante et le mélange réactionnel est agité pendant 6h. On ajoute ensuite 7,4 ml de ClSiPr_3 (1,3éq.) à 0°C . Après 16 heures d'agitation, on hydrolyse par l'eau. On extrait à l'aide de l' AcOEt et on purifie par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane/ CH_2Cl_2 =1/1). Rdt = 64%.

RMN ^1H (δppm) CDCl_3 : 7,09 (d, J =10,8Hz, 1H, H_6), 6,55 (d, J =8 Hz, 1H, H_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 1,2 (m, 3H, 3H_{IPr}), 1,13 (d, 18H, 6CH_3).

0,59 g de (2-chloro-4-fluoro-5-méthoxyphénoxy)triisopropylsilane et 70 ml de THF sont introduit dans un tricol sous agitation mécanique et atmosphère d'azote à -70°C , 1,8 ml de $n\text{BuLi}$ (2,5M 2,5 éq.) sont ajoutés avec précaution. La solution est laissée sous agitation pendant 1 heure puis ajoutée 1,5g de CBr_4 (2,5 éq.) en solution dans le THF à -78°C . Après 30 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est doucement remonté à température ambiante. On extrait à l'aide de l' AcOEt et purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane puis cyclohexane/ CH_2Cl_2 =1/1). Rdt = 55%.

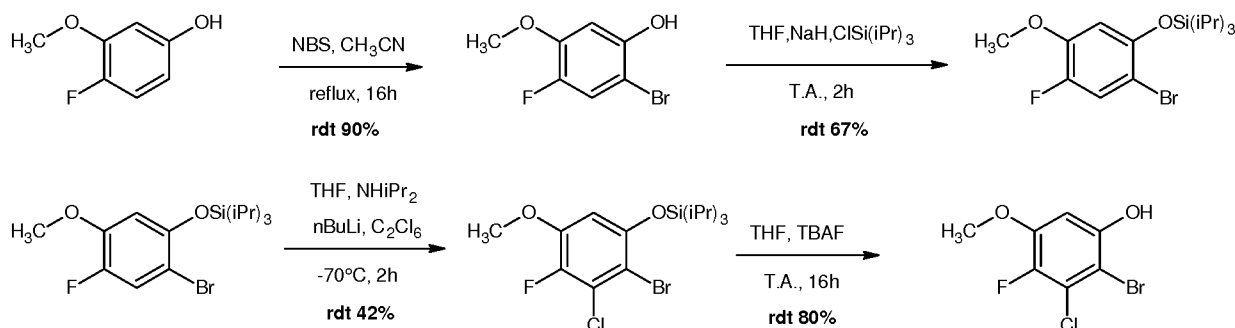
RMN ^1H (δppm) CDCl_3 : 6,56 (d, J =8Hz, 1H, H_6), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 1,28 (m, 3H, 3H_{IPr}), 1,13 (d, 18H, 6CH_3).

A une solution de 0,4g de 3-bromo-2-chloro-4-fluoro-5-méthoxyphénoxy)triisopropylsilane dans 50 ml de THF, on ajoute 1,3 ml de TBAF (1M, 1,3 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 16h à T.A. On extrait à l'aide de l' AcOEt et purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2). Rdt = 81%. PF= 110°C (solide beige).

RMN ^1H (δ ppm) CDCl_3 : 6,68 (dd, $J=7,6\text{Hz}$, $J=1,2\text{Hz}$, H_6), 5,47 (s, 1H, OH), 3,87 (s, 3H, OCH_3).

Synthèse du composé SR 7615 :

- 5 Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :



- 10 A une solution de 9,14g de de 4-fluoro-5-méthoxyphénol dans 150 ml de CH_3CN , on ajoute 12,02g de NBS (1,05 éq.). Le mélange réactionnel est mis à reflux pendant 16h. On extrait à l'aide de l'AcOEt et on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2). Rdt = 90%.

- 15 RMN ^1H (δ ppm) CDCl_3 : 7,19 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H, H_3), 6,68 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H, H_6), 5,31 (s, 1H, OH), 3,85 (s, 3H, OCH_3).

- A une solution de 3,07g de 2-bromo-4-fluoro-5-méthoxyphénol dans 100 ml de THF à 0°C , on ajoute 1,1g de NaH (2 éq.) par petites quantités. On laisse remonter à température ambiante et le mélange réactionnel est agité pendant 3h. On ajoute ensuite 3,6 ml de $\text{ClSi}(\text{iPr})_3$ (1,2 éq.) à 0°C . Après 24 heures d'agitation, on hydrolyse par l'eau. On extrait avec de l'AcOEt et on purifie par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2=1/1$). Rdt = 67%.

- 20 RMN ^1H (δ ppm) CDCl_3 : 7,23 (d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H, H_3), 6,55 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H, H_6), 3,82 (s, 1H, OCH_3), 1,31 (m, 3H, 3H_{iPr}), 1,14 (d, 18H, 6CH_3).

25

4,1 ml de HNiPr_2 (2,5 éq.) et 180 ml de THF sont introduits dans un tricol sous agitation mécanique et sous atmosphère d'azote, entre de -10°C à 0°C , 11,7 ml de nBuLi (2,5M 2,5 éq.) sont ajoutés avec précaution. La solution est laissée sous agitation pendant 30 minutes, puis

ajoutée 4,4g de (2-bromo-4-fluoro-5-méthoxy-phénoxy)-triisopropylsilane en solution dans le THF à -70°C. Après 1 heure d'agitation, on ajoute 6,9g de C₂Cl₆ (2,5 éq.) en solution dans le THF. Le mélange réactionnel est agité pendant 1h, puis doucement remonté à température ambiante et laissé sous agitation pendant 1 heure. On extrait à l'aide de l'AcOEt et on purifie par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane/CH₂Cl₂=1/1). Rdt = 94%.

RMN ¹H (δppm) CDCl₃: 6,51 (d, *J*=7,4Hz, H₆), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 1,31 (m, 3H, 3H_{iPr}), 1,14 (d, 18H, 6CH₃).

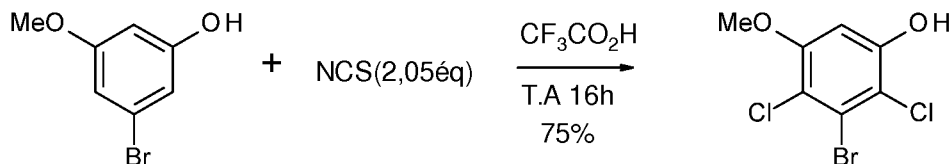
A une solution de 1g de 2-bromo-3-chloro-4-fluoro-5-méthoxyphénoxy)triisopropylsilane dans 100 ml de THF, on ajoute 3,2 ml de TBAF (1M, 1,3 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 16h à T. A. On extrait à l'aide de l'AcOEt et purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/CH₂Cl₂=1/1).

Rdt = 80%. PF=104°C (solide marron).

RMN ¹H (δppm) CDCl₃: 6,65 (d, *J*=7,2Hz, H₆), 5,45 (s, 1H, OH), 3,87 (s, 3H, OCH₃).

Synthèse du composé SR 7616 :

Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :



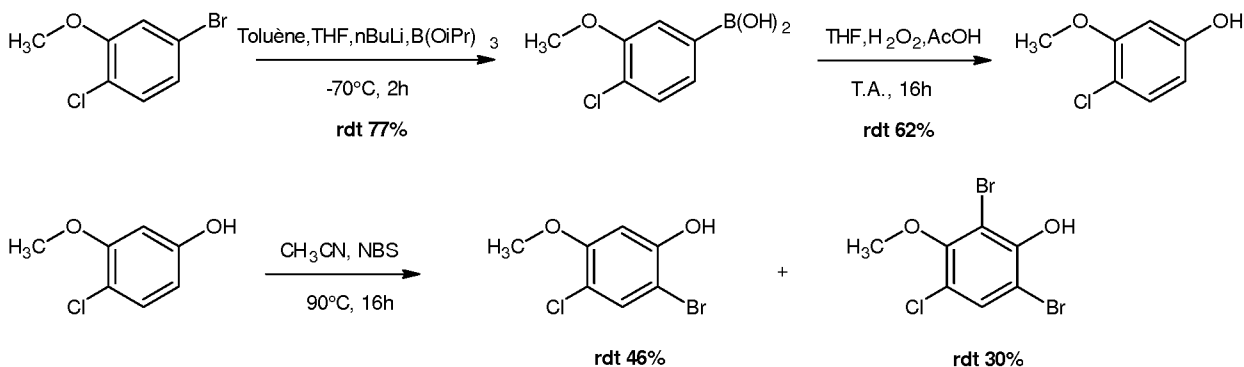
A une solution de 0,4g de 3-bromo-5-méthoxyphénol dans 5 ml de TFA, on ajoute 0,54g de NCS (2,05éq.) par petites quantités (le ballon est plongé dans un bain de glace lors de l'addition). On laisse remonter à température ambiante et le mélange réactionnel est agité pendant 16h. On ajoute ensuite 50 ml d'eau et glace. Un précipité se forme et il est essoré sur fritté puis rincé à l'eau. Le résidu est repris dans CH₂Cl₂ et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice avec éluant CH₂Cl₂. On obtient 0,4g (Rdt = 75%) de produit attendu.

PF=136°C (solide blanc)

RMN ¹H (δppm) CDCl₃: 6,66 (s, 1H, H₆), 5,66 (s, 1H, OH), 3,88 (s, 3H, OCH₃).

Synthèse du composé SR 7617 :

Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :



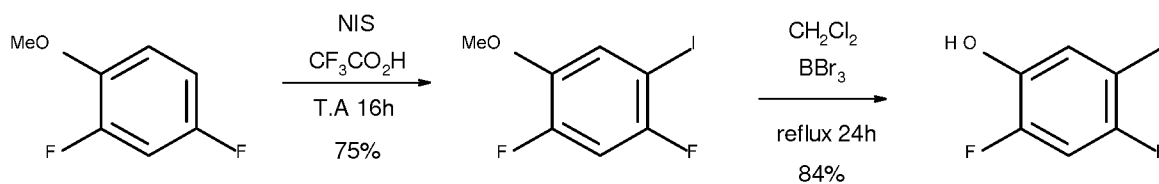
- 10 A une solution de 5,8g de 4-chloro-3-méthoxyphénol dans 50ml de CH₃CN, On ajoute 7,8g de NBS (1,2éq.). Le mélange réactionnel est porté au reflux 16h, 0,8g de NBS sont rajoutés, et le mélange est porté au reflux 4h. On extrait par AcOEt et purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexan/AcOEt=2/1). On obtient 4g de 2-bromo-4-chloro-5-méthoxyphénol (Rdt = 46%) et 3,5g de 2,6-dibromo-4-chloro-5-méthoxyphénol (Rdt = 30%-
- 15 sr7617).

2-bromo-4-chloro-5-méthoxyphénol : RMN ¹H (δppm) CDCl₃: 7,43 (s, 1H, H₃), 6,64 (s, 1H, H₆), 5,54(s,1H, OH), 3,89 (s, 3H, OCH₃).

- SR 7617 : PF=96,6°C (solide blanc). RMN ¹H (δppm) CDCl₃: 7,52 (s, 1H, H₃), 5,89 (s, 1H, OH), 3,89 (s, 3H,OCH₃).
- 20

Synthèse du composé SR 7618 :

Ce composé a été obtenu en suivant le mode opératoire tel qu'illustré dans le schéma ci-après :



RMN ¹H (δPPM) CDCl₃ : 7.27 (dd, J=6,1, J=9,3 1H), 6,87 (dd, J=7,1, J=10,2, 1H), 5,12 (s, 1H).

Evaluations biologiques

- 30 Chaque essai a été contrôlé avec trois témoins (T) :

- 1 T positif de culture (souche seule)
- 1 T négatif de culture (souche en présence de triclosan)
- 1 T DMSO (souche en présence de DMSO)

5 La croissance bactérienne est évaluée par mesure de la densité optique (DO) à 600 nm à l'aide du NanoDrop.

Pour comparer l'effet de la molécule testée à celle du triclosan, le rapport suivant est calculé :
$$[\text{DO}(\text{souche seule}) - \text{DO}(\text{souche} + \text{triclosan})] / [\text{DO}(\text{souche seule}) - \text{DO}(\text{souche} + \text{molécule})].$$

Ce rapport permet de classer les molécules en 4 niveaux d'effet :

- 10
- 0 = pas d'effet observé ;
 - 1 = effet observé que lorsque la molécule est testée pure ;
 - 2 = effet observé à plusieurs concentrations mais qui diminue au fur et à mesure des dilutions ;
 - 3 = fort effet observé à chaque concentration de molécule testée.

15

Exemple 2 : Evaluation de composés de l'invention sur une souche de référence de *Micrococcus luteus*

Les molécules sont mises en solution dans du DMSO et diluées dans du PBS.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-après :

Molécules testées	Niveau d'effet
sr7583	3
sr7584	2
sr7585	3
sr7607	2
sr7608	2
sr7609	3
sr7610	2
sr7611	2
sr7612	2
sr7614	3
sr7615	3
sr7616	3
sr7618	2

Exemple 3 : Evaluation de composés de l'invention sur le phénotype sauvage de souches de référence Gram + et Gram –

Un screening de molécules de l'invention sur plusieurs souches de phénotype sauvage a été effectué.

Les souches initialement sélectionnées sont :

Gram + : *Streptococcus equi subsp zooepidemicus* et *Staphylococcus aureus*

Gram - : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Stenotrophomonas maltophilia*.

10 Les résultats sont consignés dans le tableau ci-après :

Molécules	<i>S. zooepidemicus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. maltophilia</i>
sr7583			2	2	
sr7585	3	3	3	2	2
sr7609		2	2	2	2
sr7614	2	2	3	2	2
sr7615	3	3	3	2	2
sr7616	3	2	3	3	2

Exemple 4 : Evaluation de composés de l'invention sur des souches présentant des hauts niveaux de résistance.

Des composés de l'invention ont été testés sur 4 souches d'*E. coli*, 3 souches de *K. pneumoniae* et 4 souches de *S. aureus* avec les profils de résistance ci-dessous.

ATB Gram -		AMX	AMC	CEF	CEQ	COL	STP	K	GM	AN	TET	RA	SUL	FLU	ENO	MAR
<i>Escherichia coli</i>	Souche 1	R	R	R	R	S	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R
	Souche 2	R	R	R	R	S	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R
	Souche 3	R	R	R	R	S	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R
	Souche 4	R	R	R	R	S	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R

ATB Gram -		AMC	CEF	CEQ	COL	STP	K	GM	AN	TET	SUL	FLU	ENO	MAR
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Souche 1	S	R	R	S	R	R	R	S	R	R	S	S	S
	Souche 2	S	S	S	S	R	S	S	S	R	R	R	R	S
	Souche 3	R	R	R	S	R	S	S	S	R	S	S	S	S

ATB Gram +		PEN	AMX	AMC	CEF	CEQ	STP	K	GM	TET	E	RA	SUL	ENO	MAR
<i>Staphylococcus aureus</i>	Souche 1	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	S	S	R	R
	Souche 2	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	S	S	R	R
	Souche 3	R	R	R	R	R	S	R	R	R	S	S	S	R	R
	Souche 4	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	S	S	R	R

PEN: pénicilline ; AMX: amoxicilline; AMC: amoxicilline-acide clavulanique; CEF: ceftiofure ; CEQ: cefquinome; COL : Colistine, STP: streptomycine; K: kanamycine; GM: gentamycine; AN : Amikacine ;TET: tétracycline ; E: érythromycine; RA: rifampicine; SUL: sulfamide; ENO: enrofloxacin; MAR: marbofloxacin; FLU: fluméquine.

Les molécules ont été testées à des concentrations (mg/ml) de 1 ; 0,5 et 0,1 en comparaison du triclosan utilisé à 0.1 mg/ml.

Les résultats obtenus sur les souches d'*E. coli* sont les suivants :

<i>E. coli</i>	Molécules	Concentration (mg/ml)	Δ DO	Effet (0<1<2<3)
Souche 1	Triclosan	0,1	1,005	3
		1	0,920	
	sr7585	0,5	0,746	3
		0,1	0,195	
		1	0,896	
	sr7615	0,5	0,777	2
		0,1	0,047	
		1	0,857	
	sr7616	0,5	0,640	2
		0,1	0,089	
		1	0,857	
Souche 2	Triclosan	0,1	1,197	3
		1	1,097	
	sr7585	0,5	0,964	3
		0,1	0,313	
		1	1,082	
	sr7615	0,5	0,886	2
		0,1	0,080	
		1	1,069	
	sr7616	0,5	0,854	3
		0,1	0,331	
		1	0,854	
Souche 3	Triclosan	0,1	0,948	3
		1	0,893	
	sr7585	0,5	0,736	3
		0,1	0,186	
		1	0,882	
	sr7615	0,5	0,526	2
		0,1	0,029	
		1	0,825	
	sr7616	0,5	0,679	3
		0,1	0,141	
		1	0,825	
Souche 4	Triclosan	0,1	1,080	3
		1	0,979	
	sr7585	0,5	0,848	3
		0,1	0,322	
		1	0,945	
	sr7615	0,5	0,809	3
		0,1	0,253	
		1	0,853	
	sr7616	0,5	0,868	3
		0,1	0,308	
		1	0,853	

Les résultats obtenus sur les souches de *K. pneumoniae* sont les suivants :

<i>K. pneumoniae</i>	Molécules	Concentration (mg/ml)	Δ DO	Effet (0<1<2<3)
Souche 1	Triclosan	0,1	0,824	3
	sr7585	1	0,644	3
		0,5	0,595	
		0,1	0,251	
	sr7615	1	0,640	2
		0,5	0,490	
		0,1	0,025	
	sr7616	1	0,646	3
		0,5	0,594	
		0,1	0,236	
Souche 2	Triclosan	0,1	0,893	3
	sr7585	1	0,701	2
		0,5	0,620	
		0,1	0,035	
	sr7615	1	0,621	2
		0,5	0,518	
		0,1	-0,021	
	sr7616	1	0,686	2
		0,5	0,641	
		0,1	0,151	
Souche 3	Triclosan	0,1	1,092	3
	sr7585	1	0,872	2
		0,5	0,683	
		0,1	0,265	
	sr7615	1	0,913	2
		0,5	0,598	
		0,1	0,134	
	sr7616	1	0,847	2
		0,5	0,652	
		0,1	0,213	

Les résultats obtenus sur les souches de *S. aureus* sont les suivants :

<i>S. aureus</i>	Molécule	Concentration (mg/ml)	Δ DO	Effet (0<1<2<3)
Souche 1	Triclosan	0,1	0,441	3
	sr7585	1	0,445	3
		0,5	0,445	
		0,1	0,352	
	sr7615	1	0,428	3
		0,5	0,434	
		0,1	0,250	
	sr7616	1	0,445	3
		0,5	0,443	
		0,1	0,276	
Souche 2	Triclosan	0,1	0,459	3
	sr7585	1	0,457	3
		0,5	0,458	
		0,1	0,385	
	sr7615	1	0,382	3
		0,5	0,412	
		0,1	0,308	
	sr7616	1	0,459	3
		0,5	0,458	
		0,1	0,303	
Souche 3	Triclosan	0,1	0,532	3
	sr7585	1	0,530	3
		0,5	0,529	
		0,1	0,459	
	sr7615	1	0,445	3
		0,5	0,482	
		0,1	0,310	
	sr7616	1	0,525	3
		0,5	0,529	
		0,1	0,299	
Souche 4	Triclosan	0,1	0,490	3
	sr7585	1	0,486	3
		0,5	0,491	
		0,1	0,405	
	sr7615	1	0,418	3
		0,5	0,450	
		0,1	0,351	
	sr7616	1	0,491	3
		0,5	0,491	
		0,1	0,291	

En conclusion, des composés de l'invention se sont révélées avoir des CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) du même ordre de grandeur que le triclosan sur des souches multi-résistantes.

5 Exemple 4 : tests de cytotoxicité *in vitro*

Tests de culture cellulaire et de prolifération cellulaire

La lignée cellulaire humaine KB (carcinome épidermoïde) a été obtenue auprès de la NCI (National Cancer Institute) et cultivée dans du milieu D-MEM additionné de 10% de sérum de veau foetal (Invitrogen) en présence de pénicilline, de streptomycine et de fungizone dans des erlenmeyers de 75 cm³ sous du CO₂ à 5%. Les cellules ont été déposées sur des microplaques de culture tissulaire à 96 puits à une densité de 650 cellules/puits dans 200 µl de milieu et traitées 24 heures plus tard avec des composés de l'invention dissous dans du DMSO à des concentrations allant de 0,5 nM à 10 µM à l'aide d'un automate Biomek 3000 (Beckman-Coulter). Les témoins ont reçu le même volume de DMSO (1% de volume final). Après 72 heures d'exposition, le réactif MTS (Celltiter 96Aqueous One solution, Promega) a été ajouté et incubé pendant 3 heures à 37°C: l'absorbance a été mesurée à 490 nm et les résultats d'inhibition de la prolifération cellulaire ont été calculés selon le rapport [(1-(OD490 traité/OD490 témoin))×100].

20 Résultats : cytotoxicité à 10⁻⁵ et 10⁻⁶ M sur cellules KB en triplicate, mesurée après 72h d'exposition.

Le pourcentage d'inhibition de la croissance cellulaire par rapport aux cellules recevant la même quantité de DMSO est consigné dans le tableau ci-après.

	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M
Triclosan	78±3	5±12
sr7580	16±4	5±8
sr7581	0±6	0±6
sr7582	1±7	0±9
sr7583	0±7	0±8
sr7584	0±6	0±9
sr7585	0±5	0±6
sr7586	0±2	6±8
sr7587	0±4	8±4

sr7607	0±2	0±5
sr7608	7±11	0±14
sr7614	6±4	0±3
sr7615	0±3	0±4
sr7616	0±9	0±8

Cette étude a permis de mettre en évidence une absence de cytotoxicité marquée des molécules de l'invention, dans la gamme de concentration correspondant à leur utilisation.

5 Exemple 5 : tests d'affinité pour les récepteurs aux androgènes

L'affinité du Triclosan (composé de référence) et du composé sr7615 de la présente invention pour les récepteurs aux androgènes a été mesurée par le pourcentage d'inhibition de la liaison d'un ligand marqué radioactif (testostérone) spécifique aux récepteurs aux androgènes.

10 Résultats

Dans le contexte de cet exemple, des résultats montrant une inhibition supérieure à 50 % sont considérés comme représentant des effets significatifs d'un composé.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant.

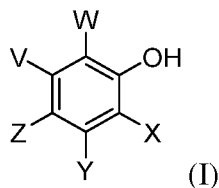
Composé	Concentration testée	% d'inhibition (moyenne de deux mesures)
Triclosan	10 ⁻⁵ M	79,8
Sr7615	10 ⁻⁵ M	3,1

15

Aussi, le Triclosan se lie significativement aux récepteurs aux androgènes (perturbateur endocrinien), au contraire du composé de la présente invention.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé de formule (I) suivante en tant que biocide:



5 dans laquelle :

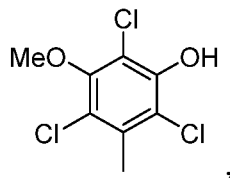
V représente :

- un groupe -OR dans lequel R est un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, éventuellement substitué par au moins un halogène, R étant notamment un méthyle ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄; ou

10 - I ;

W, X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi H, les halogènes et les alkyles linéaires ou ramifiés en C₁ à C₄, éventuellement substitués par au moins un halogène, W, X, Y et Z étant notamment chacun indépendamment H, un méthyle, F, Cl, Br, I ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ;

15 un au moins de W, X, Y et Z représentant un halogène, le composé suivant étant exclu :

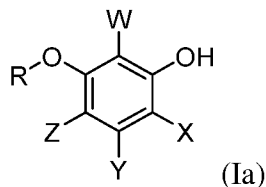


ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

20 2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle V représente I, et en particulier :

- W et/ou Y représentent H ; et/ou
- X et/ou Z représentent un halogène, en particulier F.

3. Utilisation selon la revendication 1 d'un composé de formule (Ia) suivante :



25 dans laquelle :

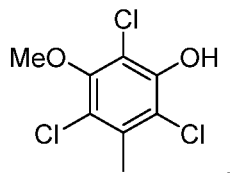
R est un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, éventuellement substitué par au moins un halogène, R étant notamment un méthyle ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄;

W, X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi H, les halogènes et les alkyles linéaires ou ramifiés en C₁ à C₄, éventuellement substitués par au moins un halogène,

5 W, X, Y et Z étant notamment chacun indépendamment H, un méthyle, F, Cl, Br, I ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ;

un au moins de W, X, Y et Z représentant un halogène,

le composé suivant étant exclu :



10 **4.** Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle :

- deux au moins de W, X, Y et Z représentant un halogène, notamment deux au moins de X, Y et Z représentant un halogène ;

15 - X est choisi parmi les halogènes, et l'un au moins de Y et de Z est choisi parmi les halogènes ;

- X et Z sont chacun indépendamment choisis parmi les halogènes, Y représentant notamment H ou un halogène ; où

- X et Y sont chacun indépendamment choisis parmi les halogènes, Z représentant notamment H ou un halogène ;

20 - X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi les halogènes.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle W est choisi parmi H et les alkyles linéaires ou ramifiés en C₁ à C₄, éventuellement substitués par au moins un halogène, R étant notamment H, un méthyle ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄.

25 **6.** Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle :

W représente H ; et

X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi les halogènes ; où

X et Z représentent Br et Cl, X représentant Br et Z représentant Cl, ou X représentant

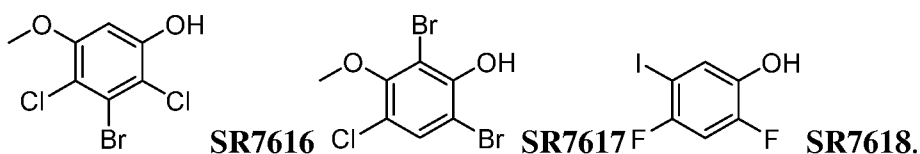
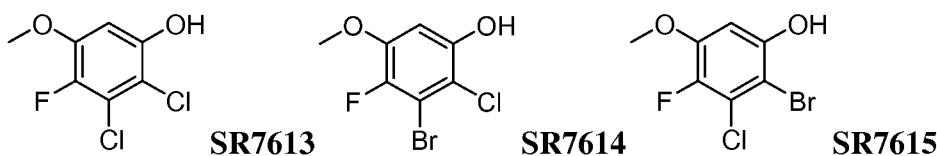
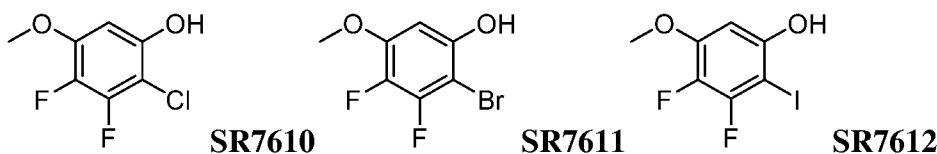
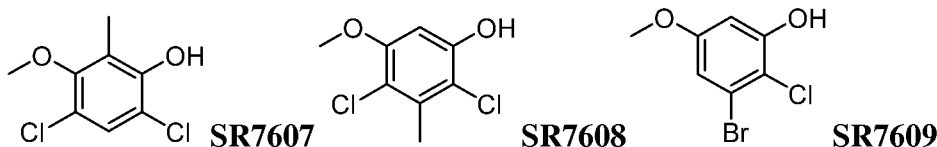
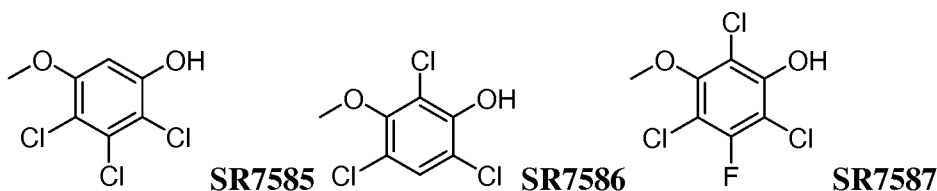
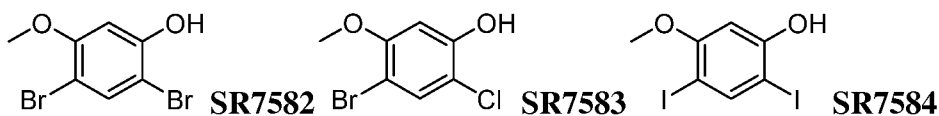
30 Cl et Z représentant Br, Y représentant notamment H ; où

X et Y représente un halogène, Z représentant notamment H ;

sous réserve que :

- si Z représente F, alors au moins l'un de X et de Y est choisi parmi F, Br et I ;
et Y est choisi parmi Cl, Br et I.

7. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle ledit composé est choisi
5 parmi le groupe constitué des composés de structure suivante :

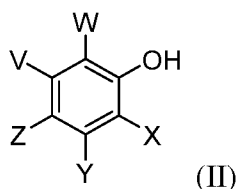


8. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des
revendications précédentes en tant qu'antibactérien, en particulier en tant que conservateur
15 antibactérien.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour
désinfecter un fluide ou une surface, en particulier l'eau, l'air, les sols, les piscines, les
surfaces de travail, les toilettes.

10. Composé de formule (I) ou (Ia) tel que défini dans l'une quelconque des
revendications précédentes, pour son utilisation en tant qu'antimicrobien chez l'homme ou
l'animal, ladite utilisation se faisant notamment par voie topique.

11. Composé de formule (II) suivante :



dans laquelle :

V représente :

- un groupe -OR dans lequel R est un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄,

5 éventuellement substitué par au moins un halogène, R étant notamment un méthyle ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ; ou

- I ;

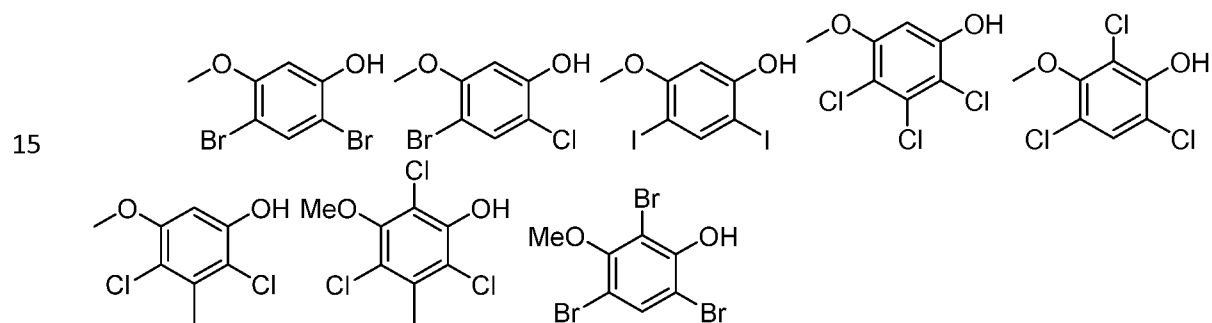
W, X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi H, les halogènes et les alkyles linéaires ou ramifiés en C₁ à C₄, éventuellement substitués par au moins un halogène,

10 W, X, Y et Z étant notamment chacun indépendamment H, un méthyle, F, Cl, Br, I ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ;

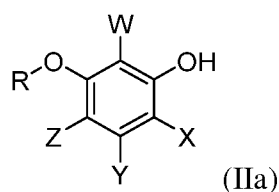
sous réserve que deux au moins de W, X, Y et Z représentent un halogène ;

ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables ;

ledit composé n'étant pas de l'une des formules suivantes :



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



20 dans laquelle :

R est un alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, éventuellement substitué par au moins un halogène, R étant notamment un méthyle ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ;

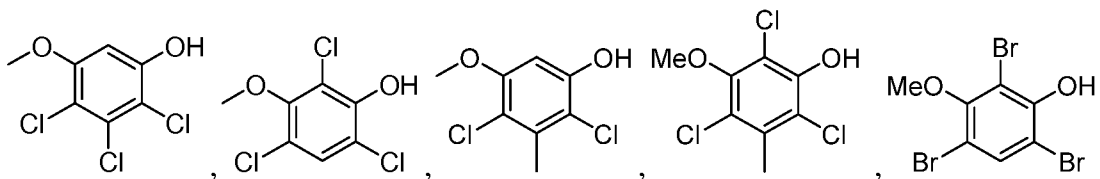
W, X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi H, les halogènes et les alkyles linéaires ou ramifiés en C₁ à C₄, éventuellement substitués par au moins un halogène,

W, X, Y et Z étant notamment chacun indépendamment H, un méthyle, F, Cl, Br, I ou un perhalogénoalkyle en C₁ à C₄ ;

sous réserve que :

- X, Y et Z sont chacun indépendamment choisis parmi les halogènes ; ou
- Au moins l'un de W et de Y, en particulier W, ne représente pas H ;

ledit composé n'étant pas de l'une des formules suivantes :



13. Composition pharmaceutique comprenant à titre de substance active un composé de formule (II) ou (IIa) tel que défini dans l'une quelconque des revendications 11 à 12, et un excipient pharmaceutiquement acceptable.