

EXAMEN EUROPEEN DE QUALIFICATION 1999

EPREUVE B CHIMIE

CETTE ÉPREUVE CONTIENT :

- | | |
|--------------------------------------|-----------------|
| * DESCRIPTION DE LA DEMANDE | 99/B(C)/F/1-5 |
| * NOTIFICATION | 99/B(C)/F/6 |
| * DOCUMENT I (ÉTAT DE LA TECHNIQUE) | 99/B(C)/F/7-10 |
| * DOCUMENT II (ÉTAT DE LA TECHNIQUE) | 99/B(C)/F/11-14 |

DESCRIPTION DE LA DEMANDE

La présente demande porte sur certaines polyamines et leur utilisation dans le traitement des maladies.

Les polyamines naturelles sont bien connues, par exemple :

- 5 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$ (spermine)
- $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ (spermidine)
- $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}_2$ (cadavérine).

10

Nous avons concentré nos recherches récentes sur les trialkylènes tétramines et les trialkylènes tétramines N-substituées, telles que la spermine et les spermines N-substituées.

Ces composés peuvent facilement être obtenus par des méthodes de synthèse simple. La spermine peut
15 être synthétisée par le procédé décrit par O. Bayer (Angew. Ch. 61, 235 (1949)), en faisant réagir

(1) $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ (1,4-diamino butane), avec deux équivalents de

$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CN}$ (acrylonitrile), pour obtenir

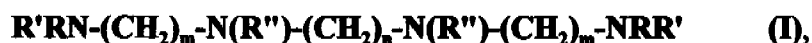
20

$\text{NC}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{CN}$, puis

(2) en procédant à l'hydrogénation catalytique du produit de l'étape (1).

25 Tandis que les trialkylènes tétramines non substituées (les composés de formule $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-(\text{CH}_2)_y-\text{NH}-(\text{CH}_2)_z-\text{NH}_2$) sont bien connues de l'état de la technique, les trialkylènes tétramines N-substituées n'ont pas encore été décrites à ce jour.

Dans un premier mode de réalisation, la présente invention porte sur de nouveaux composés pouvant être
30 décrits par la formule générale suivante :



où

m est un nombre entier de 3 à 6,

35 n est un nombre entier de 3 à 6, et

les groupes **R**, **R'** et **R''** sont chacun directement reliés à un atome d'azote, peuvent être identiques ou différents et représentent, indépendamment l'un de l'autre, des atomes d'hydrogène ou des groupes hydrocarbures substitués ou non, avec la condition qu'au moins un de ces groupes **R**, **R'** et **R''** doit être différent de l'hydrogène.

5

De préférence, les groupes **R**, **R'** et **R''** représenteront des atomes d'hydrogène ou des groupes hydrocarbures ayant de 1 à 16 atomes de carbone, p. ex. un groupe hydrocarbure C_5 -, C_6 - ou C_7 -.

10

On peut citer, par exemple, des groupes alkyles, tels que méthyle, éthyle, propyle, butyle, n-pentyle, n-hexyle, n-octyle, n-décyle et n-hexadécyle, des groupes aryles, tels que phényle, des groupes alkaryles, tels que méthylphényle ($-C_6H_4-CH_3$) ou diméthylphényle ($(-C_6H_3(CH_3)_2)$), et des groupes aralkyles tels que benzyle ($-CH_2-C_6H_5$).

15

Les composés répondant à la formule (I) peuvent être préparés en faisant réagir une polyamine de formule



20

où **n** et **m** ont la même signification que ci-dessus, avec des composés qui remplacent au moins un des atomes d'hydrogène du composé (IV) par au moins un groupe hydrocarbure conformément aux définitions de **R**, **R'** et **R''** données ci-dessus, en présence d'une base forte telle que NaH. Comme exemples de tels composés, on peut citer les halogénures d'hydrocarbyles, notamment les iodures.

25

Dans le cas où il n'est pas souhaité que tous les hydrogènes des groupes amines soient substitués par les groupes hydrocarbures précités, la réaction s'effectue en trois étapes :

30

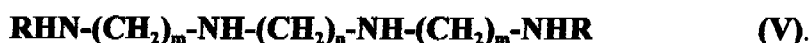
Tous les groupes **R**, **R'** et **R''** qui doivent être des atomes d'hydrogène dans le produit désiré (c'est-à-dire ceux qui ne seront pas substitués par un groupe hydrocarbure) doivent être dans une première étape remplacés par des groupes de protection qui pourront être facilement remplacés dans une étape finale par des atomes d'hydrogène. Ainsi, on fait réagir le polyamine de formule (IV) avec la quantité requise de chlorure de p-toluènesulfonyl pour obtenir le sulfonamide correspondant.

35

Les groupes N-H restants sont ensuite mis en réaction avec les agents précités de façon à remplacer les hydrogènes liés aux atomes d'azote par des groupes hydrocarbures.

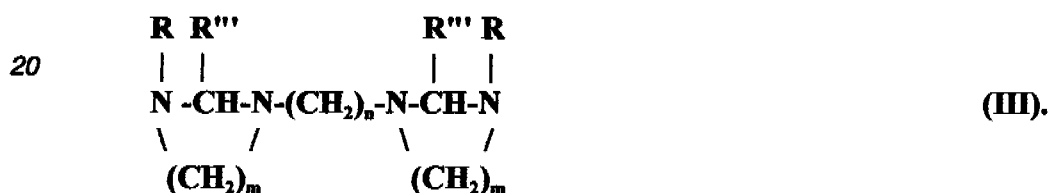
Ensuite, tous les groupes sulfonamides introduits lors de la première étape sont remplacés par des atomes d'hydrogène dans des conditions réductrices pour obtenir le produit selon l'invention.

Les deux groupes R'' représentent de préférence des atomes d'hydrogène. De manière particulièrement préférée, tous les groupes R' et R'' sont des atomes d'hydrogène. Ces composés préférés sont décrits par la formule (V) :



On donnera tout particulièrement la préférence aux composés répondant aux formules (I) et (V), où m est égal à 3 et n est égal à 4. Ces composés sont d'un accès particulièrement aisé du fait que la spermine peut servir de composé de départ pour la synthèse de ceux-ci.

Lors d'une étape supplémentaire les composés de formule (V) peuvent être modifiés par une réaction de condensation avec des aldéhydes de formule $R'''-CHO$ (II), où R''' représente un atome d'hydrogène, un alkyle inférieur, aryle ou alkaryle (de préférence un radical alkyle ayant 1 à 12 atomes de carbone, un radical aryle ou alkaryle ayant jusqu'à 12 atomes de carbone), pour former des composés correspondant à la formule (III) suivante :



Les composés répondant aux formules (III) et (V) sont particulièrement utiles comme agents anticancéreux, c'est-à-dire pour combattre par exemple le cancer du poumon et la leucémie.

Exemple 1

Des tests ont été effectués sur des cultures de cellules de la leucémie murine L1210. Les cellules ont été traitées par les dérivés des polyamines selon la présente invention dilués dans de l'eau puis filtrés. Ensuite les cellules ont été ensemencées à raison de $0,3 \times 10^5$ cellules/ml et incubées. Selon les temps indiqués (48 heures, 96 heures), des échantillons de cellules ont été retirés de l'incubation et un comptage a été effectué. On a déterminé le IC_{50} (la concentration du composé nécessaire pour réduire la croissance cellulaire à 50 % de la croissance du groupe de contrôle). Plus le IC_{50} est bas, plus le composé testé est efficace contre la leucémie. Les résultats sont indiqués aux tableaux I et II ci-après.

Exemple 2

Un carcinome pulmonaire de Lewis murin a été maintenu chez des souris en tant que tumeur au niveau

sous-cutané (s.c.). Un fragment de 2-4 mm de cette tumeur a été implanté s.c. au jour 0 dans la région axillaire. La DPS (di-n-pentyl-spermine, à savoir le composé de la formule (V) dans lequel les deux groupes R représentent $-C_5H_{11}$) a été administrée par injection i.p. (intrapéritonéale) toutes les 8 heures pendant 5 jours, à partir du jour 5. Un nombre identique de souris traitées par des injections de sérum physiologique a servi de groupe de contrôle. Le temps de survie moyen a été déterminé. Les résultats figurent au tableau III.

Tableau I

Composé de formule (V) où $m=3$, $n=4$, et les groupes R sont identiques	IC ₅₀	
	après 48 heures	après 96 heures
R = $-CH_3$ (méthyle)	16 microgrammes	0,17 microgrammes
R = $-C_2H_5$ (éthyle)	15 microgrammes	0,09 microgrammes
R = $-C_5H_{11}$ (n-pentyle)	8 microgrammes	0,07 microgrammes
R = $-C_6H_{13}$ (n-hexyle)	20 microgrammes	0,21 microgrammes
R = $-C_8H_{17}$ (n-octyle)	27 microgrammes	0,28 microgrammes
R = $-C_{16}H_{33}$ (n-hexadécyle)	32 microgrammes	0,32 microgrammes
R = $-C_6H_5$ (phényle)	35 microgrammes	0,40 microgrammes
R = $-CH_2-C_6H_5$ (benzyle)	4 microgrammes	0,02 microgrammes
R = $-C_6H_4-CH_3$ (toluyle)	34 microgrammes	0,30 microgrammes

Tableau II

Composé de formule (III) où $m=3$, $n=4$, R''' = H, et les groupes R sont identiques	IC ₅₀	
	après 48 heures	après 96 heures
R = $-CH_3$ (méthyle)	12 microgrammes	0,10 microgrammes
R = $-C_2H_5$ (éthyle)	8 microgrammes	0,07 microgrammes
R = $-C_6H_5$ (phényle)	35 microgrammes	0,42 microgrammes
R = $-CH_2-C_6H_5$ (benzyle)	3 microgrammes	0,01 microgrammes

Tableau III

Dose	Temps de survie moyen, en jours
0 (Contrôle)	$9,6 \pm 0,5$
15 mg/kg/8 h,	$14,9 \pm 1,3$
20 mg/kg/8 h,	$16,7 \pm 2,6$

Revendications

1. Composés de formule



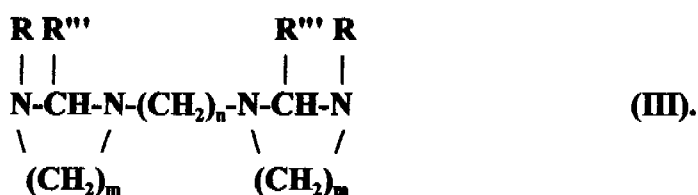
où

m est un nombre entier de 3 à 6,

n est un nombre entier de 3 à 6 et

les groupes **R**, **R'** et **R''** sont chacun directement reliés à un atome d'azote, peuvent être identiques ou différents et représentent, indépendamment l'un de l'autre, des atomes d'hydrogène ou des groupes hydrocarbures substitués ou non, sous réserve qu'au moins un de ces groupes **R**, **R'** et **R''** doit être différent de l'hydrogène.

2. Composés selon la revendication 1, où les deux groupes **R''** sont des atomes d'hydrogène.
3. Composés selon la revendication 1, où tous les groupes **R'** et **R''** sont des atomes d'hydrogène.
4. Procédé pour la réaction de condensation de composés selon la revendication 3 avec des aldéhydes de formule **R'''-CHO** (II), où **R'''** est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, aryle ou alkaryle, en vue de former à composé de formule (III)



5. Composés de formule (III) tels que définis à la revendication 4.
6. Compositions renfermant les composés tels que définis aux revendications 1 à 3 et 5.
7. Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 5, ou des compositions selon la revendications 6, pour le traitement des maladies.

NOTIFICATION

1. L'objet des revendications 1 à 7 n'est pas nouveau. Veuillez consulter le **Document I (DI)** qui décrit les composés, le procédé et les compositions des présentes revendications 1 à 6. Veuillez également consulter le **Document II (DII)** qui divulgue en outre l'utilisation énoncée à la présente revendication 7.
2. L'objet de la revendications 7 n'est pas susceptible d'application industrielle (article 52 (4) CBE).
3. La revendication 4 manque de clarté, à cause de l'expression vague "alkyle inférieur, aryle ou alkaryle". A ce sujet, voir la décision T337/95, JO OEB 1996, 628 ; ambiguïté d'une expression relative telle que "alkyle inférieur".
4. Si vous voulez maintenir votre demande, vous êtes prié de déposer des revendications qui prennent en considération les objections ci-dessus et qui satisfassent aux conditions de la CBE, notamment en ce qui concerne la nouveauté, l'activité inventive, la clarté, la divulgation dans les documents de la demande telle que déposée initialement et, si nécessaire, l'unité de l'invention (articles 54(1) et (2), 56, 84, 123(2) et 82 CBE).
5. Dans votre réponse, vous devez aussi indiquer la différence entre les nouvelles revendications et l'état de la technique, expliquer ce que cette différence implique, et présenter l'invention de sorte à faire comprendre le problème technique à résoudre par rapport à l'état de la technique et la solution trouvée à ce problème (voir règle 27(1)(c) CBE et les Directives C-IV, 9.5), ainsi que votre position eu égard à l'activité inventive.
6. D'après les Directives (C-III, 4.4), une revendication indépendante doit préciser clairement toutes les caractéristiques essentielles qui sont nécessaires à la définition de l'invention, c'est-à-dire que chaque revendication indépendante doit indiquer la totalité des caractéristiques nécessaires à la résolution du problème qui sous-tend l'invention.
7. Votre attention est attirée sur le fait que la demande ne peut être modifiée de manière que son objet s'étende au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée (art. 123(2) CBE). Par conséquent, et également compte tenu des Directives E-II, 1 et C-VI, 5.4, vous devez expliquer de quel endroit dans les documents tels que déposés ont été dérivées, directement et sans équivoque, les nouvelles caractéristiques apparaissant dans les revendications qui ont été reformulées.
8. Il est suggéré de ne pas déposer de description adaptée tant que la division d'examen n'a pas indiqué que les revendications modifiées sont recevables.

DOCUMENT I (Etat de la technique)

La présente invention décrit des compositions insecticides anti-moustiques, contenant certains composés polyamines. Ces composés sont sélectionnés de ceux qui répondent à la formule (A) :



5

où

m est un nombre entier de 3 à 6,

10

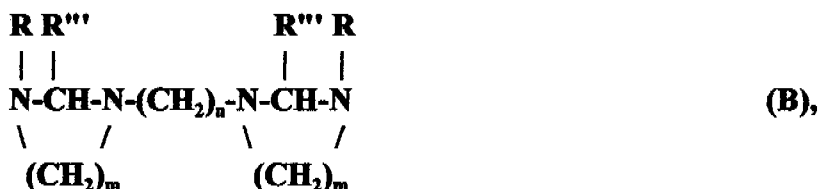
n est un nombre entier de 3 à 6, et

les groupes **R**, **R'** et **R''** sont chacun directement reliés à un atome d'azote, peuvent être identiques ou différents et représentent, indépendamment l'un de l'autre, des atomes d'hydrogène ou des groupes hydrocarbures substitués ou non, sous réserve qu'au moins un de ces groupes **R**, **R'** et **R''**

15

doit être différent de l'hydrogène ;

et ceux qui répondent à la formule (B) :



20

25 où **R'''** représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, aryle ou alkaryle, **R**, **n** et **m** ayant la signification indiquée ci-dessus.

Les groupes **R**, **R'** et **R''** représentent, par exemple, des atomes d'hydrogène ou des groupes hydrocarbures ayant de 1 à 16 atomes de carbone, notamment de 4 à 16, plus particulièrement de 5 à 10 atomes de carbone. On peut citer, par exemple, des groupes alkyles, tels que méthyle, éthyle, propyle, n-pentyle, n-hexyle, n-octyle et n-hexadécyle, des groupes aryles, tels que phényle, des groupes alkaryles, tels que méthylphényle (toluyle, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$) ou diméthylphényle ($-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$), et des groupes aralkyles.

30

De préférence, **R'''** sera un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbones, un

groupe aryle ou alkaryle ayant jusqu'à 12 atomes de carbone. Comme exemples de groupes R''' , on peut citer les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle et phényle.

De préférence, les groupes R'' de la formule (A) sont tous deux des atomes d'hydrogène. De manière
5 particulièrement préférée, tous les groupes R' et R'' de la formule (A) seront des atomes d'hydrogène.

Ces composés sont décrits par la formule (C) :



10

On donnera tout particulièrement la préférence aux composés répondant aux formules (A), (B) et (C), où m est égal à 3 et n est égal à 4, les deux groupes R étant identiques.

Les composés particulièrement préférés sont ceux de formule (C), où les groupes R représentent des
15 groupes alkyles ayant de 1 à 16 atomes de carbone, ou le groupe phényle.

Exemples de préparation (N , N' , N'' , et N''' représentent les différents atomes d'azote des composés, cf. formule (D) ci-après)

20 1. Préparation de la N,N''' -diéthylspermine

1.1 Préparation de N,N',N'',N''' -tétratosylspermine

On ajoute au compte-gouttes, à un mélange de tétrahydrochlorure de spermine (4,53 g, 13,0 mmol)
25 et de NaOH aqueux à 10 % (200 ml ; 132 mmol), une solution de chlorure de p-toluènesulfonyle (chlorure de tosyle ; 9,98 g ; 52,3 mmol) dans du CH_2Cl_2 à 0° C. Après avoir agité le mélange réactionnel pendant deux jours à température ambiante, on sépare la phase organique, qui est lavée à l'eau, séchée et purifiée sur gel de silice pour donner 9,69 g (91 % du rendement théorique) de tétratosylspermine (chaque azote du composé étant substitué par un groupe tosyle).

30

1.2 Préparation de la N,N''' -diéthyl- N,N',N'',N''' -tétratosylspermine

A la tétratosylspermine préparée à l'étape 1.1 (1,75 g ; 2,14 mmol), dans du THF déshydraté

(12 ml), on ajoute du NaH à 80 % (hydrure de sodium; 0,25 g ; 8,33 mmol), puis de l'iodure d'éthyle (1,0 ml ; 12,5 mmol). Après chauffage sous atmosphère d'azote (10 h ; 55 °C), on verse le mélange sur de la glace puis on procède à une extraction au CHCl_3 . La phase organique est ensuite lavée à l'eau, séchée, et les solvants sont évaporés par distillation de façon à obtenir 1.63 g (87 % du rendement théorique) de produit.

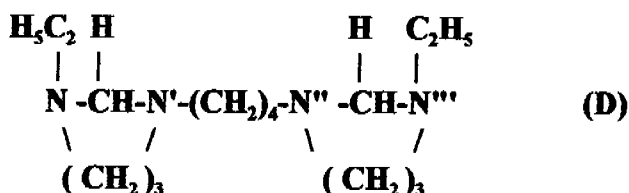
1.3 Préparation de N,N'''-diéthylspermine

Dans une solution du produit de l'étape 1.2 (2,78 g ; 3,18 mmol) dans du THF (200 ml) à -78 °C, on condense 300 ml de NH_3 (ammoniac liquide). On ajoute des boules de sodium métallique (3,0 g ; 0,13 mol) et on agite le mélange réactionnel à -78 °C pendant 4 h. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à température ambiante pour que l'ammoniac s'évapore. On ajoute de l'éther diéthylique puis, prudemment, de l'éthanol, et enfin, quand plus aucun gaz ne se dégage, de l'eau. La phase étherée est séparée de la phase basique aqueuse. On procède à une extraction supplémentaire de la phase aqueuse à l'aide d'éther diéthylique. Les deux phases étherées sont rassemblées, séchées, filtrées, puis l'éther est éliminé par distillation. Le liquide résultant est distillé, la diéthylspermine est dissoute dans un mélange d'éther et d'éthanol, précipitée à l'aide d'acide chlorhydrique et recristallisée pour donner 790 mg (63 % du rendement théorique) du sel hydrochlorure correspondant (N,N'''-diéthyle spermine-4 HCl). La base pure (N,N'''-diéthylspermine selon la formule C, chaque R désignant $-\text{C}_2\text{H}_5$) peut être reconstituée en traitant le sel hydrochlorure avec une base, p. ex. avec une solution aqueuse de NaOH.

2. Préparation du composé de formule (B), où les deux groupes R représentent $-\text{C}_2\text{H}_5$, m=3, n=4 et $\text{R}''=\text{H}$.

A la N,N'''-diéthylspermine-4 HCl de l'étape 1.3 (36,1 mg ; 0,0893 mmol) dans du NaOH à 0,17 M (2,0 ml ; 0,34 mmol) on ajoute une solution de formaldéhyde (0,20 mmol). Le mélange est agité pendant 3 h à température ambiante, on ajoute du NaOH et une solution aqueuse de NaCl, puis on extrait le produit au CH_2Cl_2 , les extraits étant ensuite séchés et purifiés pour donner 22 mg (88 % du rendement théorique) du produit.

Ledit produit peut être décrit par la formule suivante :



Exemple d'application

Mille oeufs de moustiques sont broyés à 25° C dans un milieu de culture. Les larves sont transférées dans des éprouvettes, chacune contenant 10 larves de moustiques et 3 ml du milieu de culture. Les polyamines selon la présente invention sont ensuite introduites dans lesdites éprouvettes.

Les résultats sont exprimés en fonction des valeurs LD₅₀ pour chaque composé, à savoir la concentration de polyamine nécessaire pour tuer 50 % des larves. Ces concentrations sont indiquées en ppm, c.-à-d. en mg/kg de milieu de culture. Plus la valeur LD₅₀ est basse, plus le composé concerné est efficace.

Composé de formule (C), où m=3, n=4 et les groupes R sont identiques	LD ₅₀	
	après 48 heures	après 96 heures
R = -CH ₃ (méthyle)	10 ppm	8 ppm
R = -C ₂ H ₅ (éthyle)	2 ppm	---
R = -C ₃ H ₇ (n-propyle)	8 ppm	6 ppm
R = -C ₅ H ₁₁ (n-pentyle)	7 ppm	5 ppm
R = -C ₆ H ₁₃ (n-hexyle)	8 ppm	6 ppm
R = -C ₁₀ H ₂₁ (n-décyle)	10 ppm	9 ppm
R = -C ₁₆ H ₃₃ (n-hexadécyle)	12 ppm	10 ppm
R = -C ₆ H ₅ (phényle)	20 ppm	14 ppm
R = -C ₆ H ₄ -CH ₃ (toluyle)	22 ppm	17 ppm
R = -C ₆ H ₃ (CH ₃) ₂ (diméthylphényle)	25 ppm	18 ppm

Composé de formule (B), où m=3, n=4, les groupes R''' = H, et les groupes R sont identiques	LD ₅₀	
	après 48 heures	après 96 heures
R = -CH ₃ (méthyle)	30 ppm	20 ppm
R = -C ₂ H ₅ (éthyle)	35 ppm	25 ppm
R = -C ₆ H ₅ (phényle)	50 ppm	30 ppm

DOCUMENT II (Etat de la technique)

Nous avons développé de nouveaux dérivés de la spermine qui sont utiles comme désinfectants et pour le traitement des infections intestinales chez l'être humain et l'animal.

Ces nouveaux dérivés de la spermine correspondent à la formule (1) :

5



où

m est un nombre entier de 3 à 6,

10

n est un nombre entier de 3 à 6, et

les groupes **R**, **R'** et **R''** sont chacun directement reliés à un atome d'azote, peuvent être identiques ou différents et représentent, indépendamment l'un de l'autre, des atomes d'hydrogène ou des groupes hydrocarbures substitués ou non, sous réserve qu'au moins un de ces groupes **R**, **R'** et **R''** soit différent de l'hydrogène.

15

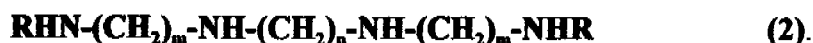
On donnera la préférence aux groupes **R**, **R'** et **R''** qui désignent des atomes d'hydrogène ou des groupes hydrocarbures n'ayant pas plus de 16 atomes de carbone, de préférence de 6 à 16 atomes de carbone.

20

Les composés plus particulièrement préférés sont ceux de formule (1) où tous les groupes **R''** sont des atomes d'hydrogène et où les groupes **R** sont identiques ou différents et représentent des groupes alkyles $\text{C}_6\text{-C}_{16}$. Comme exemples de ces groupes alkyles, on peut citer les groupes n-hexyle, n-heptyle, n-octyle, iso-octyle, n-décyle, n-dodécyle et n-hexadécyle. De tels composés sont particulièrement efficaces contre les infections intestinales.

25

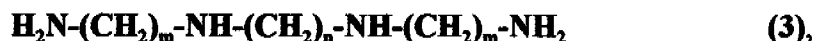
Les composés préférés de ce type répondent à la formule (2) :



On donnera tout spécialement la préférence aux composés de formule (1) et (2), où m est égal à 3 et n est égal à 4.

5

Les composés selon la présente invention sont préparés à partir d'un composé de formule (3) :



10 où n et m ont la même signification que ci-dessus.

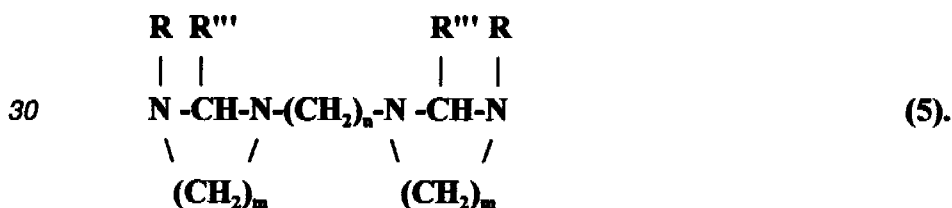
Dans une première étape, les atomes d'hydrogène qui ne doivent pas être remplacés par un groupe alkyle sont mis en réaction avec du chlorure de p-toluènesulfonyle de façon à obtenir les sulfonamides correspondants.

15

Dans une deuxième étape, les atomes d'hydrogène restants sont remplacés par des groupes alkyles par une réaction avec des agents d'alkylation en présence d'une base forte, p. ex. NaH.

20 Dans une troisième étape, les groupes sulfonamides sont à leur tour remplacés par des atomes d'hydrogène dans des conditions connues de l'état de la technique. Ceci est effectué le plus simplement en milieu réactionnel réducteur, p. ex. par réaction avec du sodium métallique dans de l'ammoniac liquide (Na/NH_3).

Les composés de formule (2) peuvent être condensés avec des aldéhydes de formule $\text{R}'''\text{-CHO}$ (4), où R''' est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle ou alkaryle (de préférence un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe aryle ou alkaryle ayant jusqu'à 12 atomes de carbone), de façon à former les composés de formule (5) :



Les présents composés de formules (1), (2) et (5) sont utiles comme désinfectants et comme principes

35

actifs dans des compositions destinées au traitement d'infections intestinales chez l'homme et l'animal.

Ils peuvent être ajoutés à des vecteurs ou excipients pharmaceutiques appropriés pour former des compositions pharmaceutiques, p. ex. sous forme de solutions et de dispersions, de comprimés, de capsules, de suppositoires etc.

Ils seront de préférence administrés à l'homme ou à l'animal à des doses allant de 0,05 à 5 mg/kg.

Exemple 1

Les composés suivants selon la présente invention ont été préparés dans les conditions réactionnelles susmentionnées :

Composé de formule (2) où $m=3$ et $n=4$, les groupes R étant identiques	Composé No.	Point de fusion
$R = -C_7H_{15}$ (n-heptyle)	1	122 - 123 °C
$R = -C_8H_{17}$ (n-octyle)	2	118 - 119 °C
$R = -C_{12}H_{25}$ (n-dodécyle)	3	116 - 117 °C
$R = -C_{16}H_{33}$ (n-hexadécyle)	4	113 - 114 °C
$R = -C_6H_5$ (phényle)	5	123 - 124 °C
$R = -C_6H_4-CH_3$ (toluyle)	6	128 °C

Composé de formule (5) où $m=3$, $n=4$ et $R''' = H$, les groupes R étant identiques	Composé No.	Point de fusion
$R = -C_7H_{15}$ (n-heptyle)	7	151 - 152 °C
$R = -C_8H_{17}$ (n-octyle)	8	150 °C
$R = -C_{12}H_{25}$ (n-dodécyle)	9	148 - 149 °C
$R = -C_{16}H_{33}$ (n-hexadécyle)	10	130 - 131 °C
$R = -C_6H_5$ (phényle)	11	148 °C
$R = -C_6H_4-CH_3$ (toluyle)	12	156 - 157 °C

Exemple 2

Les nouveaux composés manifestent une activité antimicrobienne qui va de bonne à excellente. Le tableau

ci-après rapporte les résultats obtenus dans des tests effectués in vitro sur un milieu de culture par dilutions successives des composés selon la présente invention. Chaque culture contenait un des microorganismes pathogènes cités ci-après.

- 5 Les concentrations minimales capables d'inhiber la croissance des microorganismes sont indiquées en microgrammes/ml.

	Composé n°	Staph. aur. *	E. coli *	Pseudomonas aeruginosa *
10	1	10	125	375
	2	3	33	53
	3	2	10	15
	4	5	531	500
	5	12,5	100	100
15	6	2,5	31,2	31,2
	7	0,3	6,2	6,2
	8	1,2	50	3,1
	9	6,3	62,5	10
	10	1,2	15,6	125
20	11	1,2	5,0	5,0
	12	0,6	5,0	2,5

* microorganismes pathogènes