

(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
19 décembre 2024 (19.12.2024)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2024/256777 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C09K 11/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/28 (2006.01) C01G 55/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) C07D 235/18 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) C07F 15/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

CHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR] ; 3 rue Michel Ange, 75016 PARIS (FR).

(72) Inventeurs : LANOË, Pierre-Henri ; 40, rue des Ecu-reuils, 38500 COUBLEVIE (FR). LOISEAU, Frédérique ; 29, impasse du chemin vert, 3885 BILIEU (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2024/050760

(74) Mandataire : CABINET GERMAIN ET MAUREAU ; 12 rue Boileau, 69006 LYON (FR).

(22) Date de dépôt international :

11 juin 2024 (11.06.2024)

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

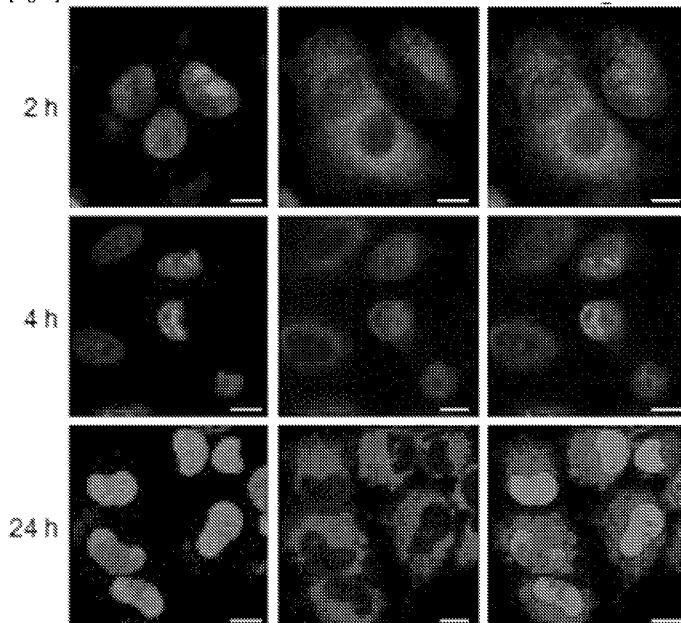
FR2305900 12 juin 2023 (12.06.2023) FR

(71) Déposants : UNIVERSITE GRENOBLE ALPES [FR/FR] ; 621 Avenue Centrale, 38400 SAINT MARTIN D'HERES (FR). CENTRE NATIONAL DE LA RE-

(54) Title: IRIIDIUM COMPLEXES USED AS PHOTSENSITIZERS

(54) Titre : COMPLEXES D'IRIDIUM UTILISÉS COMME PHOTSENSIBILISATEURS

[Fig. 1]



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I). It also relates to a process for preparing a compound as well as to the use of these compounds as a medicament, in particular in the treatment of cancer.

(57) Abrégé : La présente invention porte sur des composés de formule (I). Elle porte également sur un procédé de préparation d'un composé ainsi que sur l'utilisation de ces composés comme médicament, en particulier dans le traitement du cancer.

[Suite sur la page suivante]

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

Publiée:

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

DESCRIPTION

COMPLEXES D'IRIDIUM UTILISES COMME PHOTOSENSIBILISATEURS

5 La présente invention porte sur de nouveaux composés, leur procédé de préparation et leur utilisation comme médicament, par exemple dans le traitement du cancer ou dans le traitement des maladies résistantes aux antibiotiques.

 La photothérapie dynamique (PDT) exploite des composés photo-activables pour un usage thérapeutique contre le cancer et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

10 La PDT consiste à traiter un patient avec une molécule appelée photosensibilisateur. Ce photosensibilisateur peut être administré par voie topique, par exemple au moyen d'une crème à appliquer sur la peau. Alternativement, ce photosensibilisateur peut être administré au moyen d'un cachet ou par injection. Le principe de la PDT est que le photosensibilisateur doit s'accumuler de façon préférentielle au niveau de la zone à traiter jusqu'à atteindre un pic de
15 concentration déterminé. Une fois ce pic de concentration atteint, le traitement curatif s'effectue par l'irradiation lumineuse de ladite zone.

 Ainsi, dans la photothérapie dynamique, les photosensibilisateurs utilisés doivent idéalement présenter une innocuité en l'absence de lumière, et au contraire une toxicité qui doit être activée sous irradiation lumineuse. Le fonctionnement de la PDT se base sur le fait que,
20 lorsqu'ils sont soumis à une certaine longueur d'onde, les photosensibilisateurs deviennent des molécules excitées qui transmettent leur énergie aux molécules de dioxygène présentes dans la tumeur à traiter. Le dioxygène excité produit de l'oxygène singulet et/ou des espèces réactives de l'oxygène (ROS pour « reactive oxygen species »), qui provoquent la mort des cellules cancéreuses.

25 La photothérapie dynamique présente ainsi l'avantage de constituer une technique non invasive et sélective de traitement de tumeurs cancéreuses, en permettant de ne traiter que la zone souhaitée.

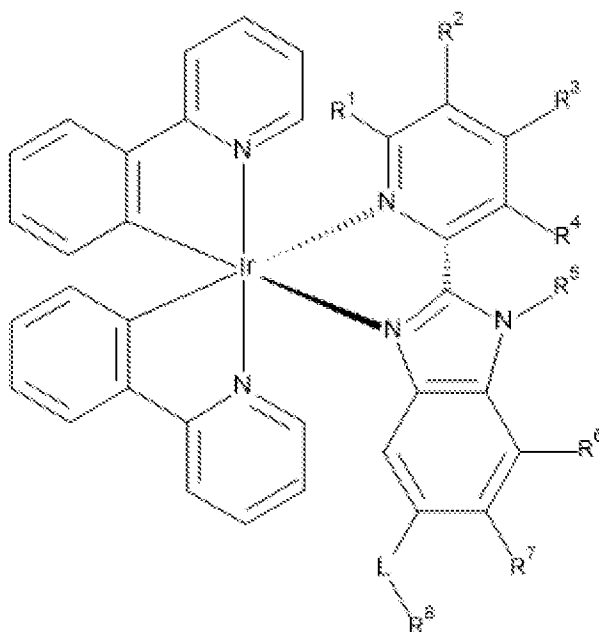
 Il est donc souhaitable de disposer de photosensibilisateurs permettant de mettre en œuvre cette technique.

30 Des complexes à base d'iridium(III) (dénommées Ir(III) ci-après) ont été proposés comme photosensibilisateurs, du fait de leurs propriétés photophysiques intéressantes, telles que leur photo-stabilité. Quatre complexes cationiques phosphorescents d'iridium(III) cyclométallés contenant un groupement benzimidazole ont été conçus et synthétisés, Wang FX, Chen MH, Lin YN, et al. Dual Functions of Cyclometalated Iridium(III) Complexes: Anti-
35 Metastasis and Lysosome-Damaged Photodynamic Therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*. **2017**;9(49):42471-42481. Ces complexes d'Ir(III) peuvent inhiber efficacement plusieurs

processus cancéreux, comme la migration, l'invasion, la formation de colonies et l'angiogenèse. Sous irradiation lumineuse ($1,2 \text{ J cm}^{-2}$), ces complexes induisent l'apoptose par des dommages lysosomaux attribués à la génération d'oxygène singulet et d'espèces réactives de l'oxygène.

Toutefois, au vu des avantages certains de la photothérapie dynamique, il serait
5 intéressant de trouver des composés encore plus efficaces que les composés déjà connus.

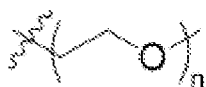
La présente invention porte sur des composés de formule générale (I) :



(I)

10 ou sel de ces composés, formule dans laquelle :

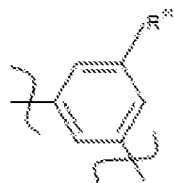
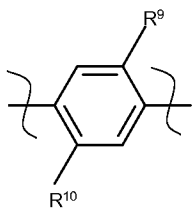
- R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
- R^5 est choisi comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, un groupe C_1 - C_6 -hydroxyalkyle, un groupe C_1 - C_6 -alkoxy, un groupe C_2 - C_6 -alkényle, un groupe C_2 - C_6 -alkynyle ou un groupe polyéthylène glycol (PEG) de formule
15 suivante :



20 dans laquelle n est un entier allant de 1 à 4;

- L est choisi comme étant une liaison simple ou groupe de liaison choisi parmi :

3

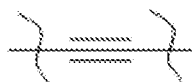


5

;



; et

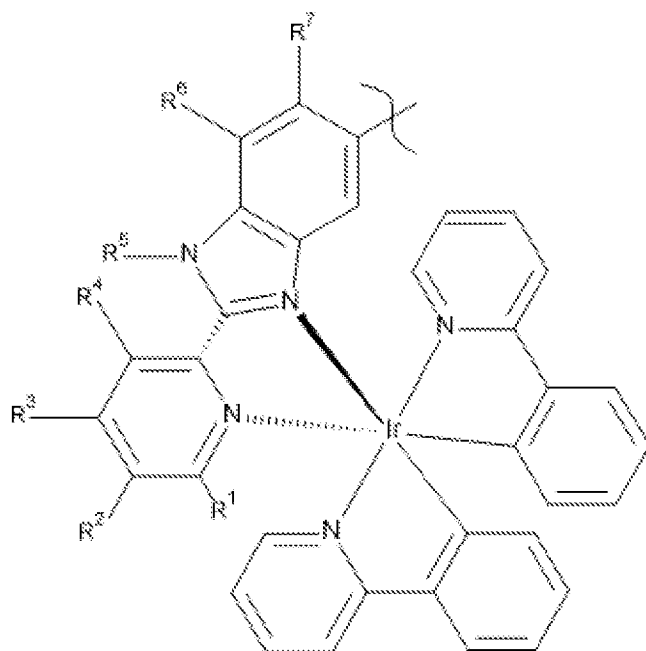


10

- R^6 et R^7 sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, un groupe C_1-C_6 -hydroxyalkyle, un groupe C_1-C_6 -alkoxy, un groupe C_2-C_6 -alkényle ou un groupe C_2-C_6 -alkynyle, et
- R^8 et R^{11} sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, un groupe C_1-C_6 -hydroxyalkyle, un groupe C_1-C_6 -alkoxy, un groupe C_2-C_6 -alkényle, un groupe C_2-C_6 -alkynyle ou un groupe de formule générale (II)

20

4

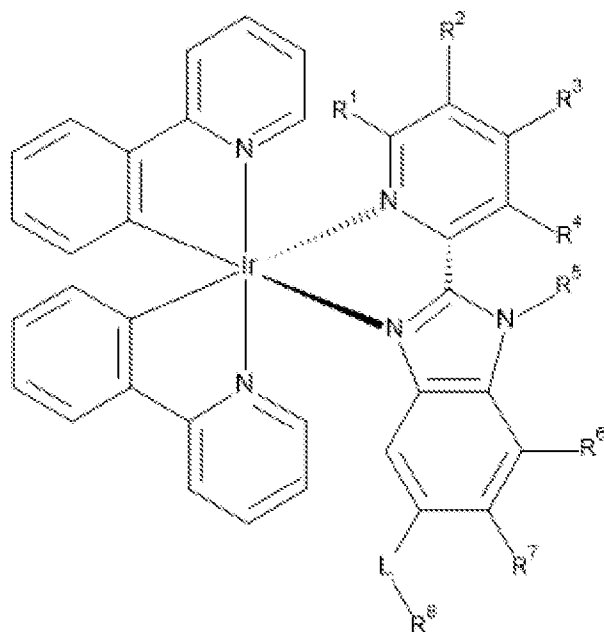


(II)

- R^9 et R^{10} sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkoxy, de préférence un groupe methoxy.

5

La présente invention porte également sur des composés de formule générale (I) :

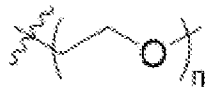


(I)

ou sel de ces composés, formule dans laquelle :

5

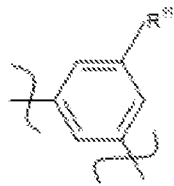
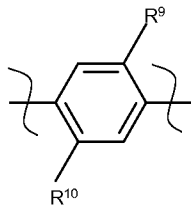
- 5
- R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
 - R^5 est choisi comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, un groupe C_1 - C_6 -hydroxyalkyle, un groupe C_1 - C_6 -alkoxy, un groupe C_2 - C_6 -alkényle, un groupe C_2 - C_6 -alkynyle ou un groupe polyéthylène glycol (PEG) de formule suivante :



10

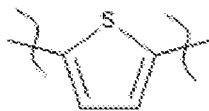
dans laquelle n est un entier allant de 1 à 4;

- L est choisi comme étant une liaison simple ou groupe de liaison choisi parmi :



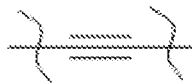
15

;



; et

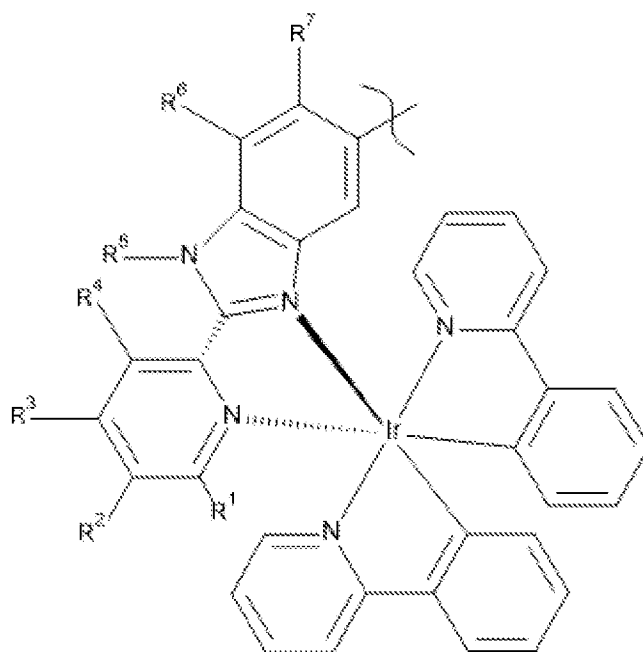
20



- R^6 et R^7 sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, un groupe C_1 - C_6 -

hydroxyalkyle, un groupe C₁-C₆-alkoxy, un groupe C₂-C₆-alkényle ou un groupe C₂-C₆-alkynyle, et

- 5 - R⁸ et R¹¹ sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, un groupe C₁-C₆-hydroxyalkyle, un groupe C₁-C₆-alkoxy, un groupe C₂-C₆-alkényle, un groupe C₂-C₆-alkynyle ou un groupe de formule générale (II)



(II)

10

- R⁹ et R¹⁰ sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkoxy, de préférence un groupe methoxy, et dans laquelle, si R¹ = R² = R³ = R⁴ = H et si L est une liaison simple, alors R⁸ est différent de H.

15

Au sens de la présente invention, on entend :

- Par groupe C₁-C₆-alkyle, une chaîne hydrocarbonée saturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, comme par exemple un groupe méthyle, éthyle, isopropyle, tertio-butyle, pentyle,
- Par groupe C₁-C₆-hydroxyalkyle, un groupe HO-(C₁-C₆-alkyle),
- 20 - Par groupe C₁-C₆-alkoxy, un groupe -O-(C₁-C₆-alkyle), comme par exemple le groupe methoxy ou le groupe ethoxy,

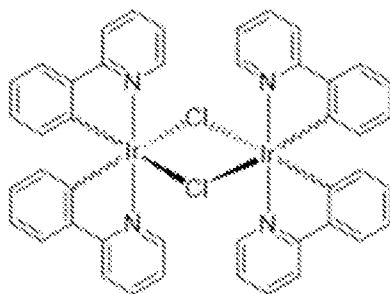
- Par groupe C₂-C₆-alkényle, une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comportant au moins une insaturation et comportant de 2 à 6 atomes de carbone, comme par exemple un groupe éthényle (vinyle), propényle,
- Par groupe C₂-C₆-alkynyle, une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comportant au moins une double insaturation et comportant de 2 à 6 atomes de carbone, comme par exemple un groupe acétylène, propyne, butyne,
- Par halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.

De préférence, la présente invention a pour objet un composé de formule (I) telle que définie précédemment, dans laquelle les caractéristiques suivantes sont choisies seules ou en combinaison :

- au moins un substituant choisi parmi R¹, R², R³ et R⁴ est un atome d'halogène. De préférence encore, R² est un atome d'halogène. De préférence, R² est un atome d'halogène et R¹, R³ et R⁴ sont des atomes d'hydrogène ;
- R¹, R², R³ et R⁴ sont des atomes d'hydrogène ;
- R⁵ est un groupe C₁-C₆-alkyle, de préférence C₁-C₄-alkyle, de préférence encore un groupe butyle ;
- R⁶ et R⁷ sont des atomes d'hydrogène ;
- L est une liaison simple ;
- L est une liaison simple et R⁸ est un groupe C₁-C₆-alkyle, de préférence un groupe méthyle ; et/ou
- L est une liaison simple et R⁸ est le composé de formule (II).

Les composés de l'invention peuvent être préparés par tout procédé connu de l'homme de l'art. L'invention porte également sur un procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'invention, comprenant les étapes suivantes :

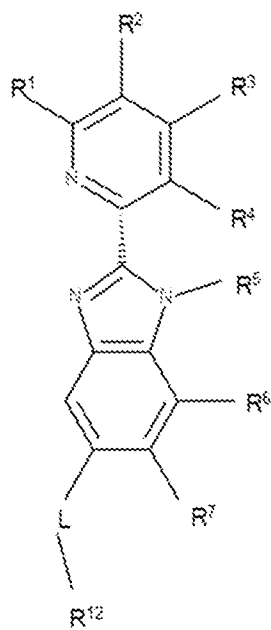
- La mise en suspension d'un composé de formule (III)



(III)

dans un mélange de CH₂Cl₂/MeOH (1:1),

- Ajout d'un composé de formule (IV)



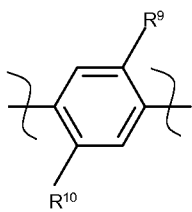
(IV)

dans laquelle

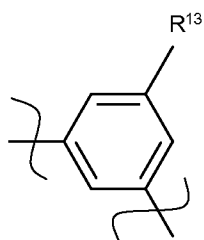
5

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, et R⁷ sont tels que définis ci-avant,
- L est choisi comme étant une liaison simple ou groupe de liaison choisi parmi :

10



○

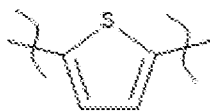


15

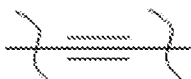
○

;

9



○ ; et

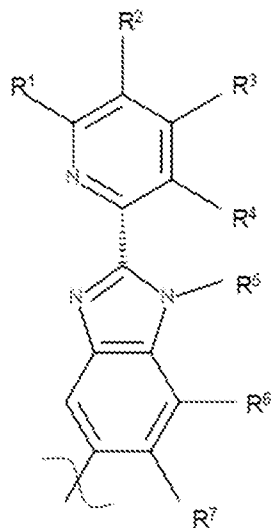


5

- R^9 et R^{10} sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkoxy, de préférence un groupe methoxy,

10

- R^{12} et R^{13} sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, un groupe C_1 - C_6 -hydroxyalkyle, un groupe C_1 - C_6 -alkoxy, un groupe C_2 - C_6 -alkényle, un groupe C_2 - C_6 -alkynyle ou un groupe de formule générale (V)



15

(V)

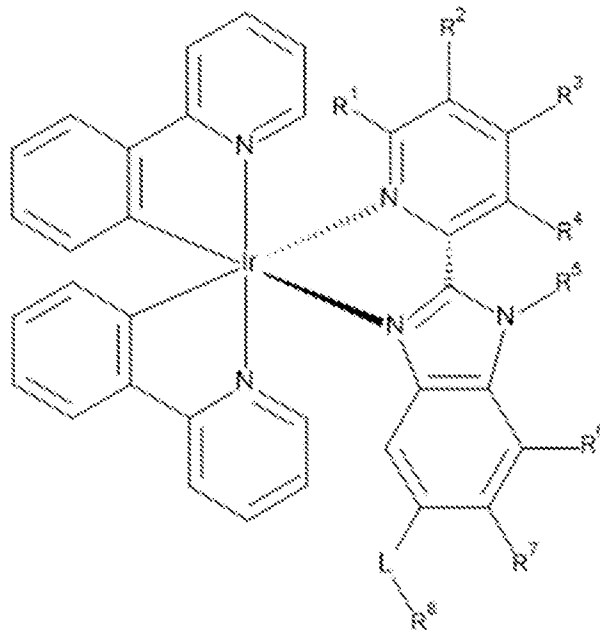
dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , et R^7 sont tels que définis ci-avant,

- Chauffage au reflux pendant une nuit sous argon,
- Ajout d'un excès de KPF6 aqueux (sat.).

Les composés selon l'invention peuvent être utilisés comme médicament, en particulier dans le traitement du cancer. Les composés selon l'invention peuvent en particulier être utilisés dans le traitement du cancer par photothérapie dynamique.

Les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement des
5 maladies résistantes aux antibiotiques.

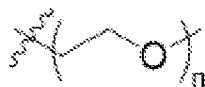
La présente invention porte également sur un composé de formule générale (I) :



(I)

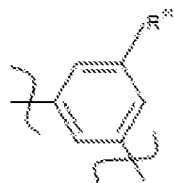
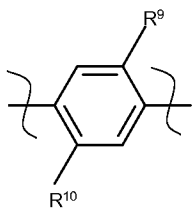
10 ou sel de ce composé, formule dans laquelle :

- R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
- R^5 est choisi comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, un groupe C_1 - C_6 -hydroxyalkyle, un groupe C_1 - C_6 -alkoxy, un groupe C_2 - C_6 -alkényle, un groupe C_2 - C_6 -alkynyle ou un groupe polyéthylène glycol (PEG) de formule
15 suivante :



20 dans laquelle n est un entier allant de 1 à 4;

- L est choisi comme étant une liaison simple ou groupe de liaison choisi parmi :

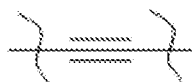


5

;



; et

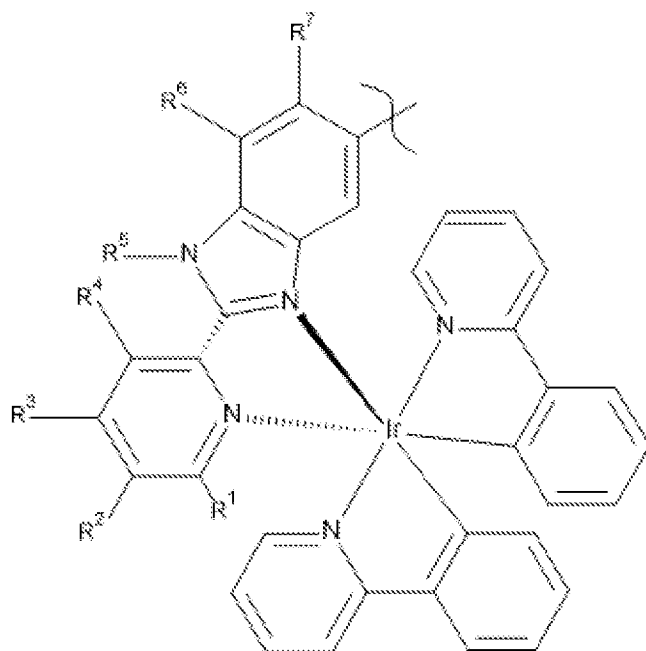


10

- R^6 et R^7 sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, un groupe C_1-C_6 -hydroxyalkyle, un groupe C_1-C_6 -alkoxy, un groupe C_2-C_6 -alkényle ou un groupe C_2-C_6 -alkynyle, et
- R^8 et R^{11} sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, un groupe C_1-C_6 -hydroxyalkyle, un groupe C_1-C_6 -alkoxy, un groupe C_2-C_6 -alkényle, un groupe C_2-C_6 -alkynyle ou un groupe de formule générale (II)

20

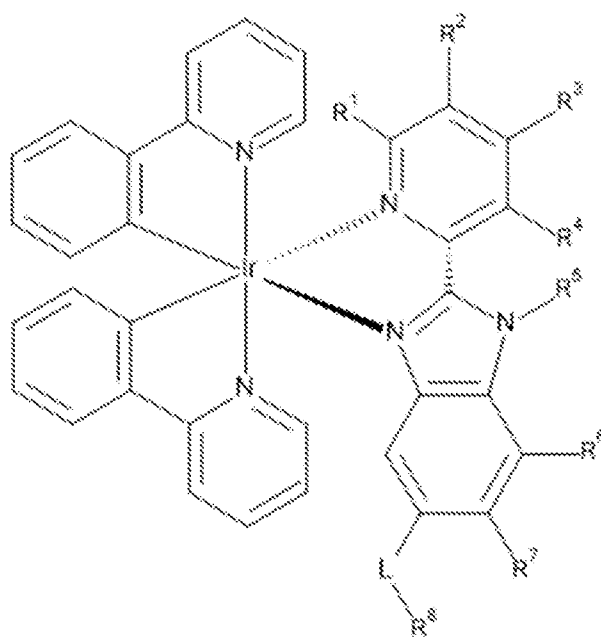
12



(II)

- R⁹ et R¹⁰ sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkoxy, de préférence un groupe methoxy,
- 5 pour son utilisation dans le traitement du cancer par photothérapie dynamique.

La présente invention porte encore sur un composé de formule générale (I) :

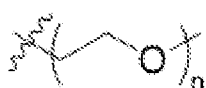


(I)

13

ou sel de ce composé, formule dans laquelle :

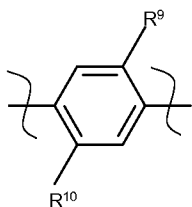
- R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
- R^5 est choisi comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, un groupe C_1 - C_6 -hydroxyalkyle, un groupe C_1 - C_6 -alkoxy, un groupe C_2 - C_6 -alkényle, un groupe C_2 - C_6 -alkynyle ou un groupe polyéthylène glycol (PEG) de formule suivante :



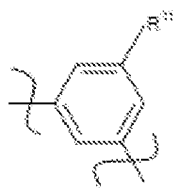
10

dans laquelle n est un entier allant de 1 à 4;

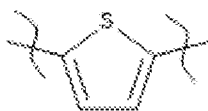
- L est choisi comme étant une liaison simple ou groupe de liaison choisi parmi :



15

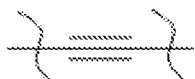


;

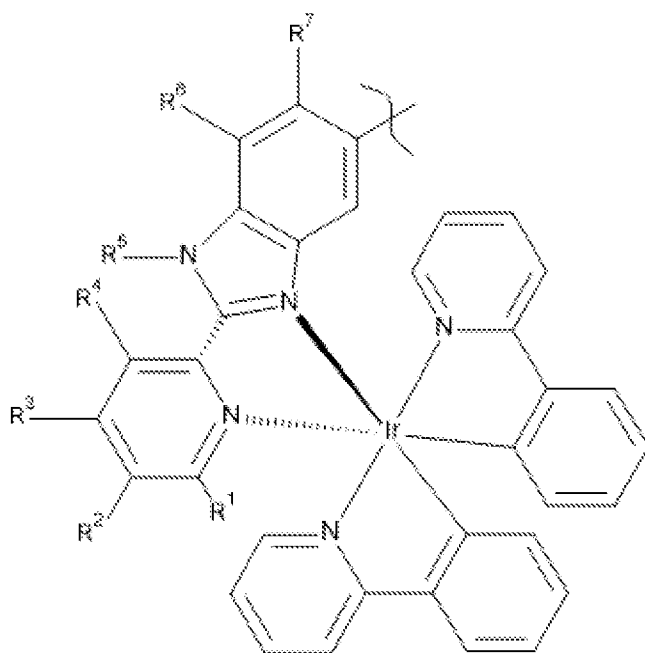


20

; et



- R^6 et R^7 sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, un groupe C_1 - C_6 -hydroxyalkyle, un groupe C_1 - C_6 -alkoxy, un groupe C_2 - C_6 -alkényle ou un groupe C_2 - C_6 -alkynyle, et
- 5 - R^8 et R^{11} sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, un groupe C_1 - C_6 -hydroxyalkyle, un groupe C_1 - C_6 -alkoxy, un groupe C_2 - C_6 -alkényle, un groupe C_2 - C_6 -alkynyle ou un groupe de formule générale (II)



(II)

10

- R^9 et R^{10} sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkoxy, de préférence un groupe methoxy,
- 15 pour son utilisation dans le traitement des maladies résistantes aux antibiotiques.

Dans ces deux utilisations, les caractéristiques suivantes peuvent être choisies seules ou en combinaison :

- au moins un substituant choisi parmi R^1 , R^2 , R^3 et R^4 est un atome d'halogène. De préférence encore, R^2 est un atome d'halogène. De préférence, R^2 est un atome d'halogène et R^1 , R^3 et R^4 sont des atomes d'hydrogène ;
- 20 - R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont des atomes d'hydrogène ;

- R⁵ est un groupe C₁-C₆-alkyle, de préférence C₁-C₄-alkyle, de préférence encore un groupe butyle ;
- R⁶ et R⁷ sont des atomes d'hydrogène ;
- L est une liaison simple ;
- 5 - L est une liaison simple et R⁸ est un groupe C₁-C₆-alkyle, de préférence un groupe méthyle ; et/ou
- L est une liaison simple et R⁸ est le composé de formule (II).

Les composés selon l'invention peuvent être utilisés comme sensibilisateurs dans le traitement du cancer par la photothérapie dynamique. Ces composés présentent un haut
10 rendement quantique de génération d'oxygène singulet. Ces composés présentent également une meilleure cytotoxicité que les complexes à base d'iridium connus.

Ces composés peuvent également servir d'agent de contraste pour l'imagerie par microscopie par luminescence.

La présente invention est illustrée par les exemples suivants dans lesquels :

- 15 - [Fig. 1] représente des photos de cellules de lignées cancéreuses et du composé **IrL¹** selon l'invention obtenues par microscopie confocale, après 2 h, 4 h ou 24 h dans l'obscurité à 37 °C,
- [Fig. 2] représente des photos de cellules de lignées cancéreuses et du composé **Ir₂L²** selon l'invention obtenues par microscopie confocale, après 2 h, 4 h ou 24 h dans
20 l'obscurité à 37 °C,

PARTIE EXPERIMENTALE

Dans les exemples qui suivent :

- 25 Les réactifs disponibles dans le commerce ont été achetés auprès de Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Acros Organics, TCI Chemical, Merck, Strem ou Fluorochem et utilisés tels que reçus, sauf indication contraire. Les solvants ont été obtenus à partir des mêmes sources commerciales et utilisés sans autre purification. Pour les réactions sensibles à l'humidité, la verrerie a été séchée au four avant utilisation. Les spectres RMN ¹H ont été enregistrés sur un
30 spectromètre Bruker advance III 400 MHz équipé d'une sonde BBO et sur un spectromètre Bruker advance III 500 MHz équipé d'une CryoProbe Prodigy dans un solvant deutéré (CDCl₃, DMSO-d₆ ou CD₂Cl₂) et les données sont rapportées comme suit : déplacement chimique (δ) en ppm du tétraméthylsilane avec le solvant comme indicateur interne (CDCl₃ 7,26 ppm, dmsO-d₆ 2,50 ppm, CD₂Cl₂ 5,32 ppm), multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p =
35 pentet, m = multiplet ou recouvrement de résonances non équivalentes), intégration. Les spectres RMN ¹³C{¹H} ont été enregistrés soit à 101 MHz, soit à 126 MHz dans un solvant

deutéié approprié et les données sont rapportées comme suit : déplacement chimique en ppm du tétraméthylsilane avec le solvant comme indicateur interne (CDCl_3 77,16 ppm, DMSO-d_6 39,52 ppm, CD_2Cl_2 53,84 ppm). Les spectres RMN ^{19}F ont été enregistrés à 376 MHz et à 470 MHz avec le spectre du solvant deutéré approprié.

5 Les spectres d'absorption ont été enregistrés sur un spectrophotomètre UV-visible Cary 300 (Varian) et les spectres d'émission (en solution et à 77 K) ont été enregistrés sur un Fluoromax 4® (Horiba) ou sur un FLS-1000® (Edinburgh Instruments) équipé de filtres automatiques pour supprimer les bandes harmoniques. Des cuves en quartz avec un trajet optique de 1 cm ont été utilisées. Les durées de vie ont été mesurées à l'aide d'un spectromètre
10 LP900 avec un laser Nd: Yag à commutation Q pompé par lampe flash fonctionnant à 355 nm et avec un détecteur photomultiplicateur (PMT), ou avec une diode laser picoseconde fonctionnant à 410 nm et utilisant une détection de comptage de photons uniques corrélée dans le temps (TCSPC, PicoHarp 300).

Calcul du rendement quantique d'oxygène singulet : un FLS-1000® (Edinburgh
15 Instruments) équipé de filtres automatiques pour éliminer les bandes harmoniques avec un détecteur InGaAs 870-1650 nm refroidi à -20°C avec un Peltier. Le rendement quantique de la génération d'oxygène singulet (Φ_Δ) a été calculé à l'aide du modèle de Stern-Volmer selon l'équation $\Phi_\Delta/\Phi_{\Delta r} = [\text{Ar}/\text{Ax}][n_x^2/n_r^2][\text{Dx}/\text{Dr}]$ pour les solutions diluées ayant une densité optique inférieure à 0,1, où $\Phi_\Delta/\Phi_{\Delta r}$ est le rapport du rendement quantique de luminescence de l'oxygène
20 singulet, Ar/Ax est le rapport d'absorbance à la longueur d'onde d'excitation et Dx/Dr est le rapport de la luminescence (surface). « r » signifie référence (phénalénone, $\Phi_{\Delta r} = 1$ dans le chloroforme).

Schéma réactionnel pour la préparation d'un monomère selon l'invention

25

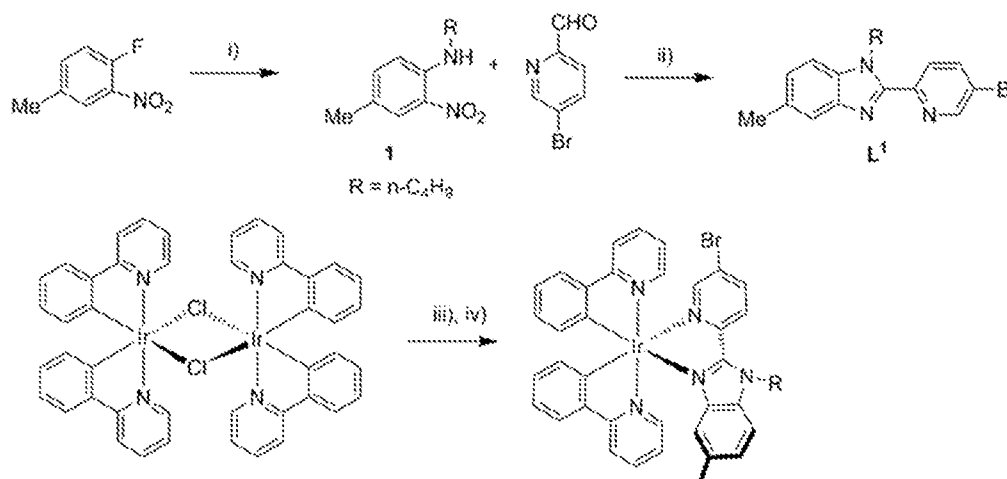


Schéma 1: i) DMSO, butylamine, 100°C; ii) Na₂S₂O₅, méthoxyéthanol/H₂O reflux, iii) MeOH/DCM, L¹, Ar, reflux et iv) KPF_{6aq} (Sat.).

Schéma réactionnel pour la préparation d'un dimère selon l'invention

5

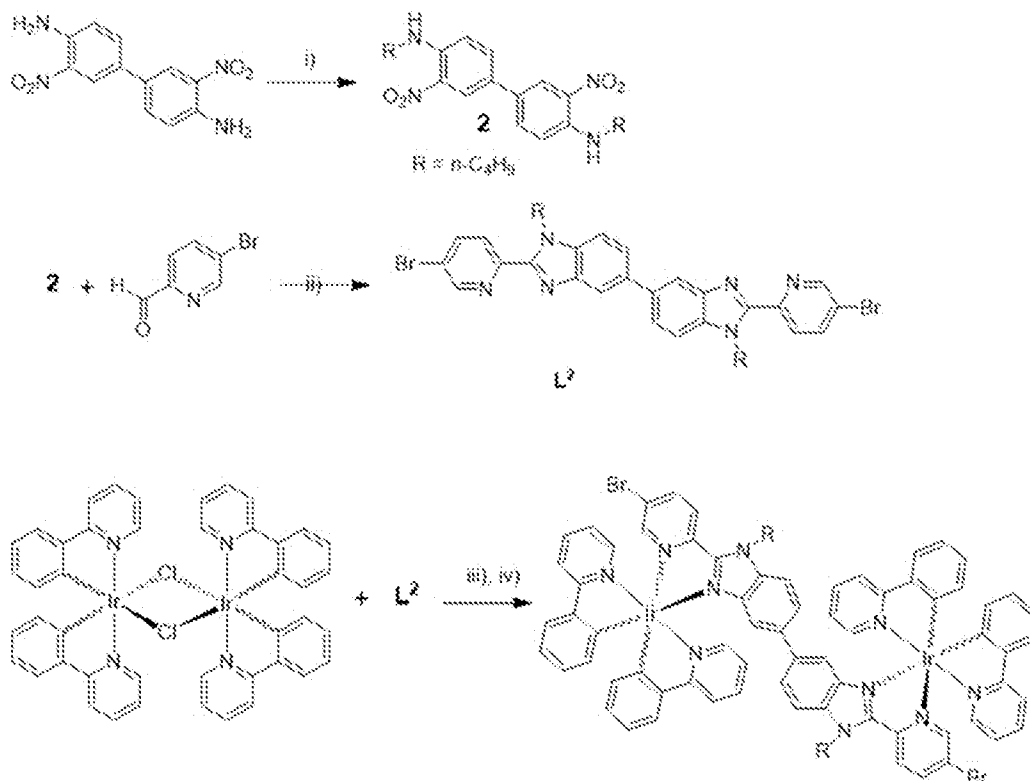
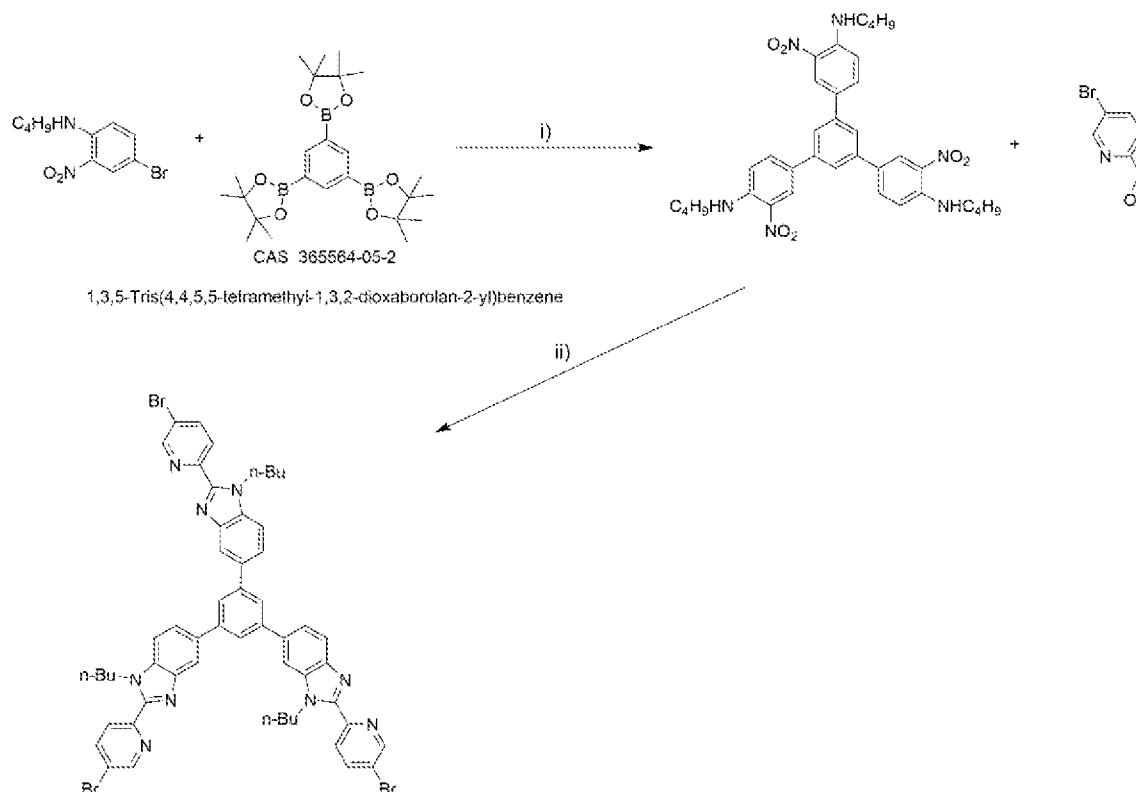


Schéma 2 : i) DMF, 1-bromobutane, NaH, 0° C to 60 °C; ii) Na₂S₂O₅, DMF/H₂O reflux, iii) MeOH/DCM, L², Ar, reflux et iv) KPF_{6aq} (Sat.).

10

Schéma réactionnel pour la préparation du ligand pour la préparation d'un trimère selon l'invention

18



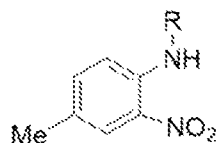
i) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, Xantphos, Cs_2CO_3 , Dioxane, 100 °C; ii) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, DMF/ H_2O

5

Préparation des composés intermédiaires

Préparation du composé 1 : N-butyl-3-aminobenzidine

10



$\text{R} = \text{nC}_4\text{H}_9$

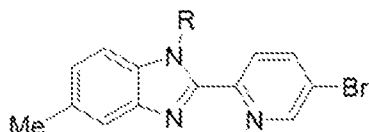
15

Dans un ballon à fond rond, du DMSO a été ajouté à un mélange de 4-fluoro-3-nitrotoluène (2 g, 12,9 mmol) et de n-butylamine (3,4 mL, 34,8 mmol). Le ballon a été scellé avec un bouchon en caoutchouc et le mélange a été chauffé à 60°C pendant une nuit. La couleur du mélange est passée rapidement du jaune à l'orange. A température ambiante, à cette solution orange, on a ajouté 30 ml d'acétate d'éthyle et la phase organique a été extraite trois fois avec

de l'eau et lavée avec de la saumure. La phase organique a été séchée sur MgSO_4 et le produit a été isolé sous la forme d'un solide translucide orange clair (2,2 g, 88 %). Le produit a été utilisé sans purification supplémentaire.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 6,43 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 2H), 3,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,71 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,48 (h, $J = 14,6$ Hz, 2H), 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 147,8, 145,8, 130,0, 126,9, 117,0, 113,5, 42,8, 31,1, 22,3, 20,4, 13,9. HRMS (ESI) calculé m/z 209,12845 pour $[\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$; trouvé m/z 209,12747.

10 Préparation du 2-(5-bromopyridin-2-yl)-1-butyl-5-methyl-1-H-benzimidazol :
Ligand 1 (L^1)



15

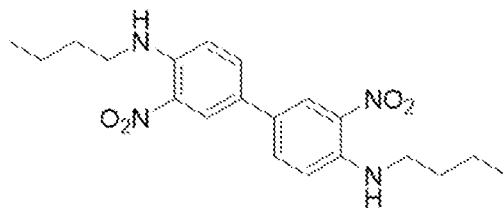
Dans un ballon à fond rond, un mélange de méthoxyéthanol/eau (25 mL, 4:1) a été ajouté au composé 1 (1,0 g, 4,8 mmol) et à du bromopyridinecarboxaldéhyde (0,9 g, 4,8 mmol). Lorsque les solides ont été dissous, du $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (7,7 g, 44,2 mmol) a été ajouté et la solution a été chauffée à 100°C pendant une nuit. A température ambiante, de l'eau (30 ml) a été ajoutée, suivie de 30 ml d'acétate d'éthyle. Les phases ont été séparées et la phase organique a été lavée 3 fois avec de l'eau, une fois avec de la saumure, puis séchée sur du Na_2SO_4 . Après évaporation du solvant, le composé a été obtenu sous la forme d'un solide beige clair (814 mg, 49 %) et utilisé sans autre purification.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,89 – 1,77 (m, 2H), 1,37 (h, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 149,6, 149,3, 148,4, 140,8, 139,4, 137,0, 133,7, 125,7, 124,5, 121,0, 119,7, 110,1, 45,4, 32,3, 22,1, 20,2, 13,8. HRMS (ESI) calculé m/z 344,07437 pour $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_3+\text{H}]^+$; trouvé m/z 344,07569.

30

Préparation du composé 2 N,N-dibutyl-3,3'-diaminobenzidine

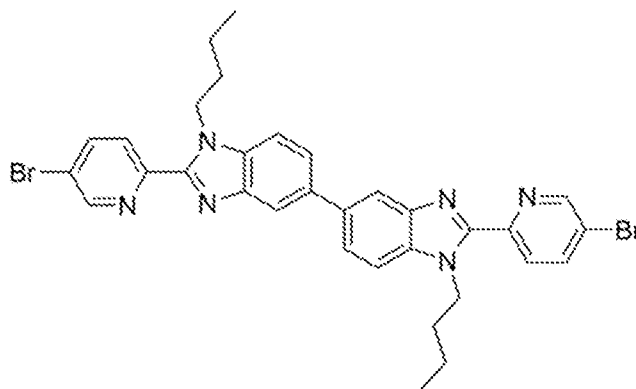
20



À une solution glacée de 3,3'-diamino-4,4'-dinitrobiphényle (1 g, 3,7 mmol) dans
 5 du DMF sec (20 mL) a été ajouté de l'hydruide de sodium (60 % dans huile, 438 mg, 11,0 mmol)
 en portion sur 10 min, puis du 1-bromobutane (1,2 mL, 11,1 mmol). Le mélange a été chauffé à
 60°C pendant 1 nuit puis, à température ambiante, de l'eau a été ajoutée. La solution a été
 extraite 3 fois avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique a été lavée 1 fois avec de l'eau et
 de la saumure, et enfin séchée sur MgSO₄. La phase organique séchée a été filtrée avec du
 10 coton et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Une colonne de chromatographie (SiO₂)
 avec du cyclohexane/acétate d'acétyle comme éluant (6:4) donne le composé **2** sous la forme
 d'un solide orange foncé (620 mg, 44 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (t, *J* = 2,1 Hz, 2H), 8,09 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,68
 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,35 (td, *J* = 7,2, 5,1 Hz, 4H), 1,74 (p, *J* = 7,4
 15 Hz, 4H), 1,50 (h, *J* = 7,3 Hz, 4H), 1,00 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 144,8,
 134,3, 132,0, 126,2, 123,6, 114,8, 43,0, 31,2, 20,4, 13,9. HRMS (ESI) calculé *m/z* 387,20268
 pour [C₂₀H₂₆O₄N₄+H]⁺; trouvé *m/z* 387,20183.

Préparation du 2,2'-bis(5-bromopyridin-2-yl)-1,1'-dibutyl-1*H*,1'-*H*-5,5'-
 20 bibenzimidazole : Ligand **2** (L²)



Du composé **2** (1 g, 2,6 mmol), puis du 5-bromo-2-pyridinecarboxaldéhyde (967
 25 mg, 5,2 mmol) ont été ajoutés à de la DMF (18 ml) à température ambiante. Après dissolution

complète sous agitation, du $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ solide (8,4 g, 48 mmol) a été ajouté suivi immédiatement par l'ajout d'eau (4,5 ml). Le mélange réactionnel a été agité à 100°C pendant une nuit pour donner une solution contenant une suspension jaune pâle. A température ambiante, la réaction a été stoppée en ajoutant de l'eau et le précipité a été filtré avec un Büchner équipé de Célite®.

- 5 Le solide a été fortement lavé avec de l'eau et la couche supérieure du gâteau de Celite® a été grattée et dissoute/suspendue dans CH_2Cl_2 . La solution a été lavée 3 fois à l'eau, puis 1 fois à la saumure et enfin la phase organique a été séchée sur NaSO_4 . Après filtration, le solvant a été évaporé. La purification a été réalisée par chromatographie sur colonne (SiO_2) avec un mélange tertiaire pour éluant (CH_2Cl_2 /Acétone/ Et_3N , 9,49 : 0,5 : 0,01). Le produit a été obtenu sous la
- 10 forme d'un solide beige clair (885 mg, 52 %). Analyse élémentaire pour $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_6$, calculée. C, 58,36 %, H, 4,60 %, N, 12,77 %; trouvé C, 58,14 %, H, 4,54 %, N, 12,68 %.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 0,8$ Hz, 2H), 8,38 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 0,8$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 7,98 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,68 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H), 1,90 (p, $J = 7,5$ Hz, 4H), 1,42 (h, $J = 7,3$ Hz, 7H), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 13H).

15

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 149,9 (C12), 149,6 (, 149,3, 143,5, 139,7, 137,2, 136,3, 126,1, 124,0, 121,4, 118,8, 110,7, 45,8 (C16), 32,6 (C17), 20,4 (C18), 14,0 (C19). HRMS (ESI) calculé m/z 659,09537 pour $[\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_6+\text{H}]^+$; trouvé m/z 659,09361.

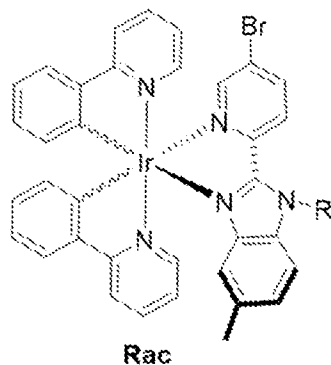
20 Mode opératoire général pour la préparation des complexes monomères, dimères et trimères

- Le précurseur $\mu\text{-Cl}_2\text{Ir}_2$ approprié (1 éq., ici le dichlorotetrakis(2-(2-pyridinyl)phenyl)diiridium(III)) a été mis en suspension dans un mélange de CH_2Cl_2 /MeOH (1:1) et le ligand (2 éq. dans le cas du monomère, 1-0,9 éq. pour le dimère, et 0,6-0,5 éq. pour le
- 25 trimère) a été ajouté. La solution jaune est devenue rapidement orange après quelques minutes et la réaction a été chauffée au reflux pendant une nuit sous Ar. A température ambiante, le solvant a été concentré au 1/3 et un excès de KPF_6 aqueux (sat.) a été ajouté goutte à goutte. Un précipité orange est apparu rapidement et la suspension a été agitée pendant 10 minutes supplémentaires. La solution a été filtrée avec un appareil millipor®. Le solide a été lavé avec de
- 30 l'eau, du méthanol glacé (5 ml) et enfin avec de l'éther diéthylique glacé. Les complexes ont été isolés sous forme de poudres jaunâtre foncé à rouge orangé.

EXEMPLE 1

- 35 Préparation du bis[2-phenylpyridinato- C^2,N]-[2-(5-bromopyridin-2-yl)-1-butyl-5-methyl-1-H-benzimidazolyl- N,N' iridium(III) hexafluorophosphate :

Composé ci-après appelé **monomère IrL¹**



5

R = nC₄H₉

Le mode opératoire général a été appliqué avec le précurseur $\mu\text{-Cl}_2\text{Ir}_2$ (50 mg, 47 mmol), le ligand **L¹** (32 mg, 93 mmol) et 10 ml de solvant. Le monomère a été isolé après recristallisation avec diffusion de vapeur d'éther diéthylique dans une solution de CH₂Cl₂, sous la forme d'un solide jaunâtre foncé (87 mg, 93 %).

HRMS (ESI) calculé m/z 844,16072 pour [C₃₉H₃₄BrIrN₅]⁺; trouvé m/z 844.15908.

Ce composé possède un rendement quantique de génération d'oxygène singulet (Φ_Δ), enregistré dans CHCl₃, de 66%.

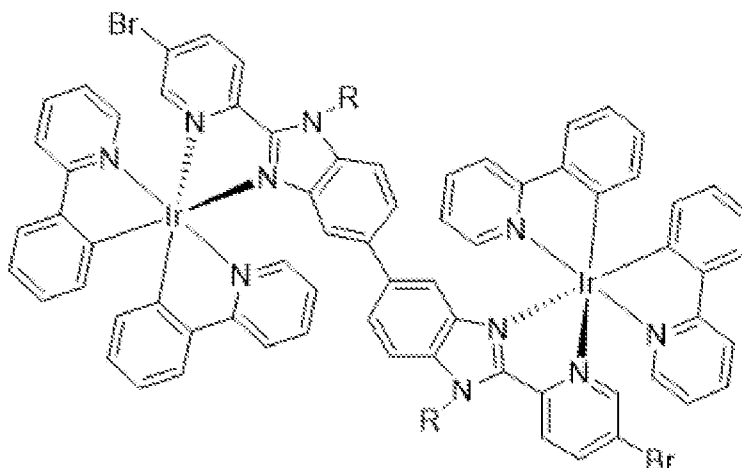
15

EXEMPLE 2

Préparation du bis[2-phenylpyridinato-C²,N]- μ -[2,2'-bis(5-bromopyridin-2-yl)-1,1'-dibutyl-1-H,1'-H-5,5'-bibenzimidazolyl]iridium(III) hexafluorophosphate :

Composé ci-après appelé **dimère Ir₂L²**

20



R = nC₄H₉

5 Le mode opératoire général a été appliqué avec le précurseur $\mu\text{-Cl}_2\text{Ir}_2$ (50 mg, 47 mmol), le ligand **L**² (31 mg, 47 mmol) et 10 ml de solvant. Le mélange dimère a été isolé après recristallisation avec diffusion de vapeur d'éther diéthylique dans une solution de CH₂Cl₂, sous la forme d'un solide jaunâtre foncé (72 mg, 79 %).

HRMS (ESI) calculé m/z 826,13735 pour [C₇₆H₆₂Ir₂Br₂N₁₀]²⁺; trouvé m/z
 10 829,13747. EA calculé pour [C₇₆H₆₂Ir₂Br₂N₁₀P₂F₁₂] C, 46,52; H, 3,21; N, 7,19; trouvé C, 47,09; H, 3,04; N, 7,25.

Ce composé possède un rendement quantique de génération d'oxygène singulet (ϕ_Δ), enregistré dans CHCl₃, de 78%.

15

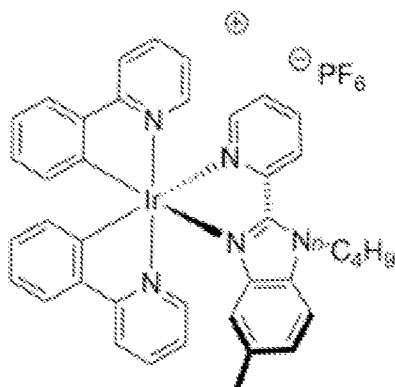
EXEMPLE 3

Préparation du bis[2-phenylpyridinato-C²,N]-[2-(5-pyridin-2-yl)-1-butyl-5-methyl-1-H-benzimidazolyl-N,N']iridium(III)

20

Composé ci-après appelé **monomère H**

24

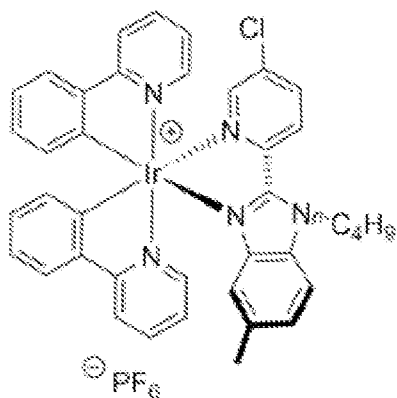


Le mode opératoire général a été appliqué avec le précurseur $\mu\text{-Cl}_2\text{Ir}_2$ (140 mg, 0,13 mmol), le ligand 2-pyridin-2-yl-1-butyl-5-methyl-1-H-benzimidazole (70 mg, 0,26 mmol) et 10 ml de solvant. Le monomère a été isolé après recristallisation avec diffusion de vapeur d'éther diéthylique dans une solution de CH_2Cl_2 , sous la forme d'un solide jaunâtre foncé (87 mg, 93 %).

EXEMPLE 4

Préparation du bis[2-phenylpyridinato- C^2, N]-[2-(5-chloropyridin-2-yl)-1-butyl-5-methyl-1-H-benzimidazolyl- N, N']iridium(III)

Composé ci-après appelé **monomère Cl**



Le mode opératoire général a été appliqué avec le précurseur $\mu\text{-Cl}_2\text{Ir}_2$ (180 mg, 0,17 mmol), le ligand 2-(5-chloropyridin-2-yl)-1-butyl-5-methyl-1-H-benzimidazole (10 mg, 0,34 mmol) et 10 ml de solvant. Le monomère a été isolé après recristallisation avec diffusion de

vapeur d'éther diéthylique dans une solution de CH_2Cl_2 , sous la forme d'un solide jaunâtre foncé (164 mg, 51%).

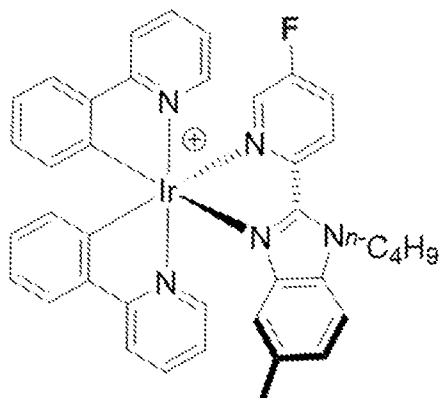
5

EXAMPLE 5

Préparation du bis[2-phenylpyridinato- C^2, N]-[2-(5-fluoropyridin-2-yl)-1-butyl-5-methyl-1-H-benzimidazolyl- N, N']iridium(III)

Composé ci-après appelé **monomère F**

10



15

Le mode opératoire général a été appliqué avec le précurseur $\mu\text{-Cl}_2\text{Ir}_2$ (100 mg, 0,09 mmol), le ligand 2-(5-fluoropyridin-2-yl)-1-butyl-5-methyl-1-H-benzimidazole (60 mg, 0,21 mmol) et 10 ml de solvant. Le monomère a été isolé après recristallisation avec diffusion de vapeur d'éther diéthylique dans une solution de CH_2Cl_2 , sous la forme d'un solide jaune (175 mg, 90%).

20

EXAMPLE 6

25

On a observé la localisation de lignées cellulaires cancéreuses A549, HT29 et HeLa vis-à-vis des complexes **monomère IrL¹** et **dimère Ir₂L²** selon l'invention par imagerie par microscopie confocale. On a également procédé à des tests de cytotoxicité in vitro sur les mêmes lignées cellulaires avec les complexes selon l'invention **monomère IrL¹**, **monomère H**, **monomère F** et **monomère Cl**. Les conditions de réalisation de ces tests et les résultats obtenus sont décrits ci-après.

Lignées cellulaires et culture

Les lignées cellulaires d'adénocarcinome pulmonaire humain A549 et de carcinome du côlon HT29 ont été obtenues auprès du standard LGC (Molsheim, France). Toutes les cellules ont été testées en routine pour la présence de mycoplasmes (Mycoalert® Mycoplasma Detection Kit, Lonza, Rockland, ME, USA) et utilisées dans les trois mois suivant la décongélation. Les cellules ont été maintenues en culture à 37 ° C dans du milieu RPMI-1640 (A549) ou dans du milieu DMEM (HT29), avec 10% de FBS dans une atmosphère humidifiée à 5% de CO₂. La morphologie cellulaire a été vérifiée en routine.

Microscopie confocale

10

Les cellules ont été étalées sur labtek® et traitées avec 1 µmol.L⁻¹ de **monomère IrL¹** ou de **dimère Ir₂L²** pendant 2 h, 4 h ou 24 h dans l'obscurité à 37 °C avant l'imagerie confocale. Hoechst (5 µmol.L⁻¹) a été utilisé pour contre-colorer les noyaux cellulaires. La microscopie à fluorescence a été réalisée à l'aide d'un microscope confocal (LSM 710; Carl Zeiss, Jena, Allemagne). Un objectif Plan Apochromat 20×/0,8 NA dans l'air et un objectif Plan Apochromat 63×/1,4 NA dans l'huile ont été utilisés. L'excitation était à 405 nm et le filtre d'émission entre 600 et 760 nm pour le **monomère IrL¹** et le **dimère Ir₂L²**, et entre 415 et 500 nm pour Hoechst.

20

[Fig. 1] montre les photos obtenues après 2 h, 4 h ou 24 h avec le **monomère IrL¹**, pour les cellules seules (colonne de gauche), pour le composé **monomère IrL¹** seul (colonne du milieu) et pour les cellules et le composé **monomère IrL¹** simultanément (colonne de droite).

[Fig. 2] montre les photos obtenues après 2 h, 4 h ou 24 h avec le **dimère Ir₂L²**, pour les cellules seules (colonne de gauche), pour le composé **dimère Ir₂L²** seul (colonne du milieu) et pour les cellules et le composé **dimère Ir₂L²** simultanément (colonne de droite).

25

On constate que les composés selon l'invention sont localisés dans le cytoplasme des cellules cancéreuses.

30

Tests de cytotoxicité in vitro

Des essais de prolifération cellulaire ont été effectués dans des plaques de culture à 96 puits pour chacun des complexes suivants : **monomère IrL¹**, **monomère H**, **monomère F** et **monomère Cl**. Les cellules ont été cultivées pendant 4 h et 24 h avant le traitement avec une concentration croissante de **monomère** dans un milieu complet. Une illumination à 420 nm avec une puissance à 78,125 mW.cm⁻² (16 s, fluence 1,2 J.cm⁻² ; 2 min et 8 s, fluence 10 J.cm⁻² et 5

35

min et 20 s, fluence 25 J. cm⁻²) (Lumidox® II 96-position LED Array, Analytical Sales and Services, Flanders, US) a été réalisée 4 h ou 24 h après le traitement. La viabilité cellulaire a été quantifiée 72 h après exposition à la lumière avec le dosage du bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium (dosage MTT). La viabilité cellulaire a été normalisée aux cellules témoins (sans médicament et non éclairées). Les concentrations de **monomère IrL¹**, **monomère H**, **monomère F** et **monomère CI** requises pour inhiber la croissance cellulaire de 50 % (IC₅₀) ont été déterminées par interpolation à partir des courbes dose-réponse.

Les résultats sont consignés dans le Tableau 1 suivant :

[Tableau 1]

Lignées cellulaires	Conditions de traitement		Monomère IrL ¹ IC ₅₀ (nmol.L ⁻¹)	Monomère H IC ₅₀ (nmol.L ⁻¹)	Monomère F IC ₅₀ (nmol.L ⁻¹)	Monomère CI IC ₅₀ (nmol.L ⁻¹)
A549	4 h	Obscurité	318 ± 22	58.0 ± 10.2	26.5 ± 9.1	167.8 ± 12.4
		1.2 J.cm ⁻²	150 ± 17	62.7 ± 3.8	59.9 ± 5.0	88.7 ± 6.2
		10 J.cm ⁻²	27 ± 3	12.2 ± 0.7	12.0 ± 0.8	16.9 ± 1.3
		25 J.cm ⁻²	3 ± 0	n.d.	n.d.	n.d.
	24 h	Obscurité	136 ± 6	n.d.	n.d.	n.d.
		1.2 J.cm ⁻²	76 ± 6	n.d.	n.d.	n.d.
		10 J.cm ⁻²	25 ± 2	n.d.	n.d.	n.d.
		25 J.cm ⁻²	6 ± 0	n.d.	n.d.	n.d.
HT29	4 h	Obscurité	272 ± 18	n.d.	n.d.	n.d.
		1.2 J.cm ⁻²	191 ± 23	n.d.	n.d.	n.d.
		10 J.cm ⁻²	34 ± 2	n.d.	n.d.	n.d.
		25 J.cm ⁻²	15 ± 1	n.d.	n.d.	n.d.
	24 h	Obscurité	208 ± 10	n.d.	n.d.	n.d.
		1.2 J.cm ⁻²	112 ± 11	n.d.	n.d.	n.d.
		10 J.cm ⁻²	14 ± 1	n.d.	n.d.	n.d.
		25 J.cm ⁻²	7 ± 0	n.d.	n.d.	n.d.
HeLa	4 h	Obscurité	256 ± 23	230.1 ± 12.6	178.6 ± 12.1	163.3 ± 10.3
		1.2 J.cm ⁻²	152 ± 17	72.5 ± 1.7	65.1 ± 2.1	74.7 ± 4.2
		10 J.cm ⁻²	15 ± 1	8.4 ± 0.3	5.5 ± 0.2	11.1 ± 0.3

		25 J.cm ⁻²	1 ± 0	n.d.	n.d.	n.d.
	24 h	Obscurité	158 ± 16	n.d.	n.d.	n.d.
		1.2 J.cm ⁻²	82 ± 9	n.d.	n.d.	n.d.
		10 J.cm ⁻²	9 ± 1	n.d.	n.d.	n.d.
		25 J.cm ⁻²	2 ± 0	n.d.	n.d.	n.d.

n.d. non déterminé

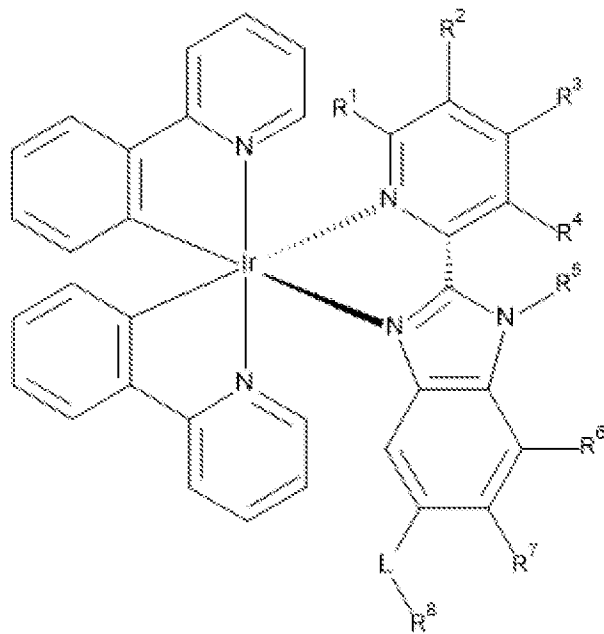
On constate que les concentrations de **monomère IrL¹** requises pour inhiber la croissance cellulaire de 50 % (IC50) sont inférieures à 191 nmol.L⁻¹ à 1,2 J.cm⁻², quelle que soit la lignée cellulaire considérée, pour une culture de 4h ou de 24h, ce qui fait de ce composé un candidat particulièrement efficace pour une utilisation dans le traitement du cancer par photothérapie dynamique.

On constate que les concentrations de **monomère H**, **monomère F** et **monomère CI** requises pour inhiber la croissance cellulaire de 50% (IC50) sont inférieures à 17 nmol.L⁻¹ à 10 J.cm⁻², pour la lignée cellulaire A549, et inférieures à 12 nmol.L⁻¹ à 10 J.cm⁻², pour la lignée cellulaire HeLa, ce qui fait de ces composés des candidats particulièrement efficaces pour une utilisation dans le traitement du cancer par photothérapie dynamique.

La lignée cellulaire HT29 est très sensible et n’a pas été testée avec les complexes **monomère H**, **monomère F** et **monomère CI**.

REVENDICATIONS

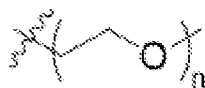
1. Composé de formule générale (I)



(I)

ou sel de ce composé, formule dans laquelle

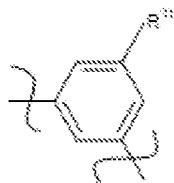
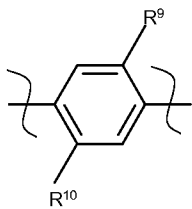
- R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
- R^5 est choisi comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, un groupe C_1 - C_6 -hydroxyalkyle, un groupe C_1 - C_6 -alkoxy, un groupe C_2 - C_6 -alkényle, un groupe C_2 - C_6 -alkynyle ou un groupe polyéthylène glycol (PEG) de formule suivante :



dans laquelle n est un entier allant de 1 à 4 ;

- L est choisi comme étant une liaison simple ou groupe de liaison choisi parmi :

30

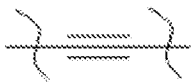


;

5



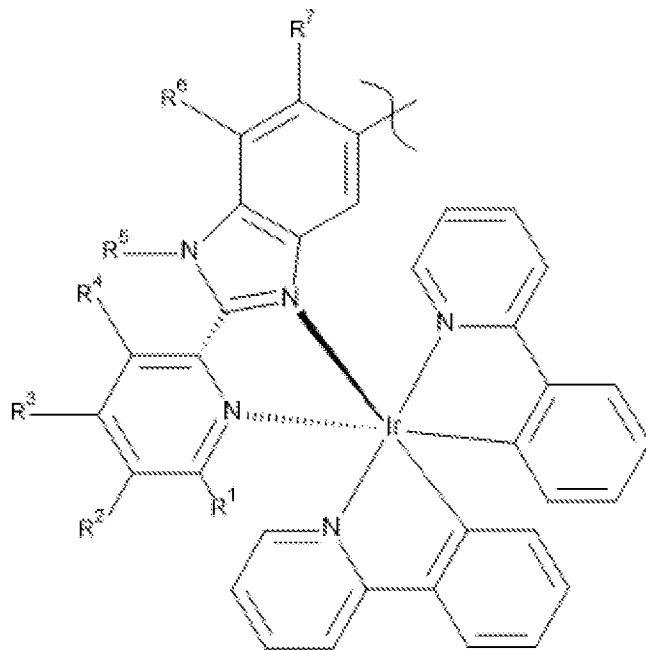
; et



10

- R^6 et R^7 sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, un groupe C₁-C₆-hydroxyalkyle, un groupe C₁-C₆-alkoxy, un groupe C₂-C₆-alkényle ou un groupe C₂-C₆-alkynyle, et
- 15 - R^8 et R^{11} sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, un groupe C₁-C₆-hydroxyalkyle, un groupe C₁-C₆-alkoxy, un groupe C₂-C₆-alkényle, un groupe C₂-C₆-alkynyle ou un groupe de formule générale (II)

31



(II)

- R⁹ et R¹⁰ sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkoxy, de préférence un groupe methoxy, et dans laquelle, si R¹ = R² = R³ = R⁴ = H et si L est une liaison simple, alors R⁸ est différent de H.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en qu'au moins un substituant choisi parmi R¹, R², R³ et R⁴ est un atome d'halogène.

3. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R² est un atome d'halogène.

4. Composé selon l'une quelconque la revendication 3, caractérisé en ce que R¹, R³ et R⁴ sont des atomes d'hydrogène.

5. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R¹, R², R³ et R⁴ sont des atomes d'hydrogène.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R⁵ est un groupe C₁-C₆-alkyle, de préférence C₁-C₄-alkyle, de préférence encore un groupe butyle.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R⁶ et R⁷ sont des atomes d'hydrogène.

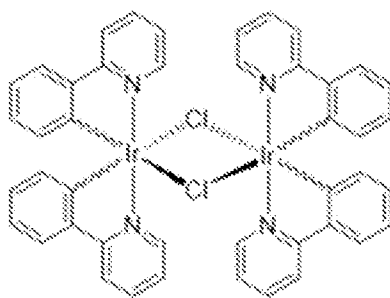
8. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que L est une liaison simple.

9. Composé selon la revendication 8, caractérisé en ce que R^8 est un groupe C_1 - C_6 -alkyle, de préférence un groupe méthyle.

10. Composé selon la revendication 8, caractérisé en ce que R^8 est le composé de formule (II).

5 11. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant les étapes suivantes :

- La mise en suspension d'un composé de formule (III)

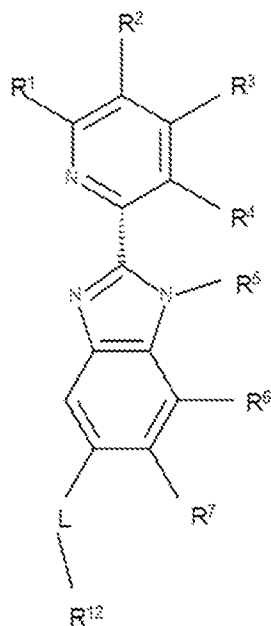


10

(III)

dans un mélange de $CH_2Cl_2/MeOH$ (1:1),

- Ajout d'un composé de formule (IV)



15

(IV)

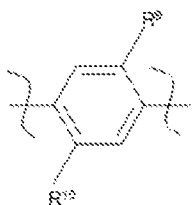
dans laquelle

33

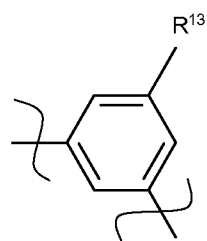
- $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$, et R^7 sont tels que définis dans l'une des revendications 1 à 7,

5

- L est choisi comme étant une liaison simple ou groupe de liaison choisi parmi :



○



10

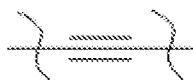
○

;



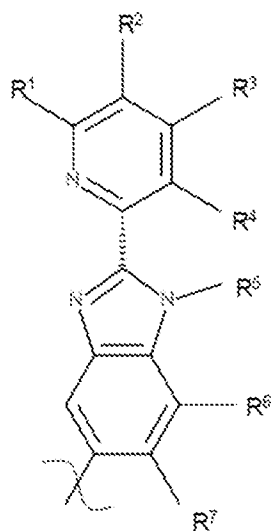
○ ; et

15



20

- R^9 et R^{10} sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_6 -alkoxy, de préférence un groupe methoxy,
- R^{12} et R^{13} sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, un groupe C_1-C_6 -hydroxyalkyle, un groupe C_1-C_6 -alkoxy, un groupe C_2-C_6 -alkényle, un groupe C_2-C_6 -alkynyle ou un groupe de formule générale (V)



(V)

dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , et R^7 sont tels que définis dans l'une des

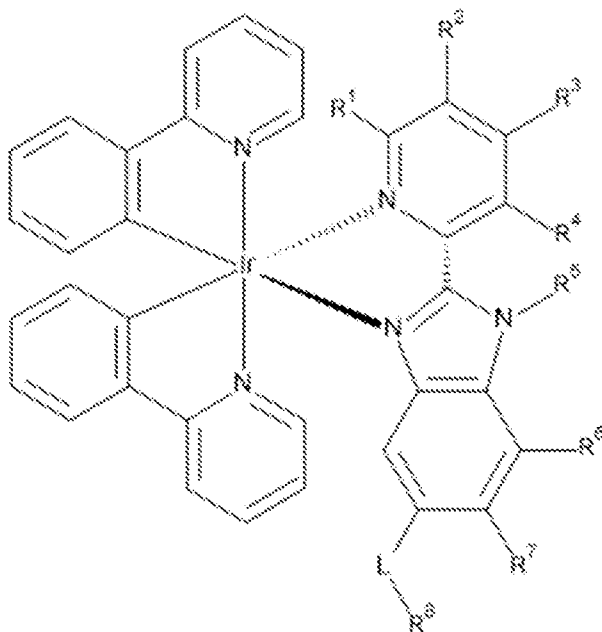
5 revendications 1 à 7,

- Chauffage au reflux pendant une nuit sous argon,
- Ajout d'un excès de KPF6 aqueux (sat.).

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour une utilisation comme médicament.

10 13. Composé selon la revendication 12 pour une utilisation dans le traitement du cancer.

14. Composé de formule générale (I) :

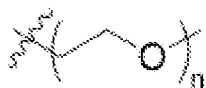


35

(I)

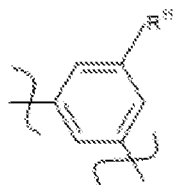
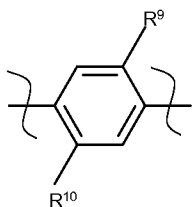
ou sel de ce composé, formule dans laquelle :

- 5
- R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
 - R^5 est choisi comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, un groupe C_1 - C_6 -hydroxyalkyle, un groupe C_1 - C_6 -alkoxy, un groupe C_2 - C_6 -alkényle, un groupe C_2 - C_6 -alkynyle ou un groupe polyéthylène glycol (PEG) de formule
- 10



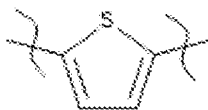
dans laquelle n est un entier allant de 1 à 4;

- 15
- L est choisi comme étant une liaison simple ou groupe de liaison choisi parmi :

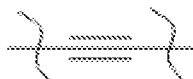


;

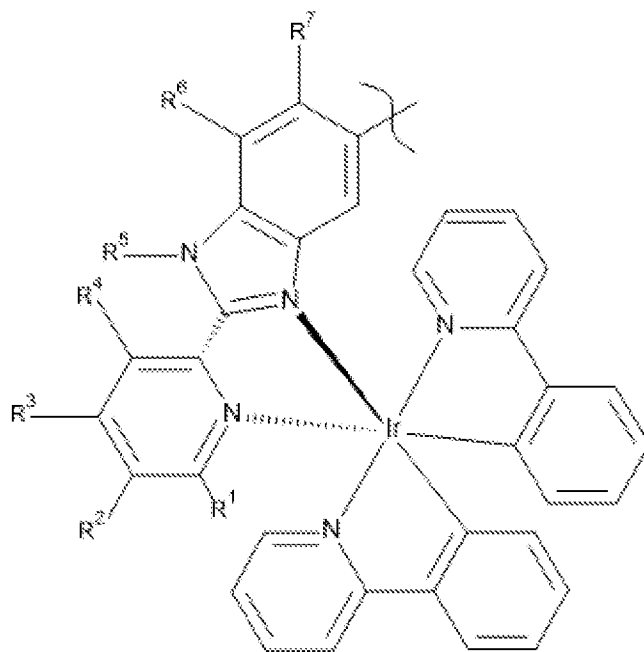
20



; et



- R^6 et R^7 sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, un groupe C₁-C₆-hydroxyalkyle, un groupe C₁-C₆-alkoxy, un groupe C₂-C₆-alkényle ou un groupe C₂-C₆-alkynyle, et
- R^8 et R^{11} sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, un groupe C₁-C₆-hydroxyalkyle, un groupe C₁-C₆-alkoxy, un groupe C₂-C₆-alkényle, un groupe C₂-C₆-alkynyle ou un groupe de formule générale (II)

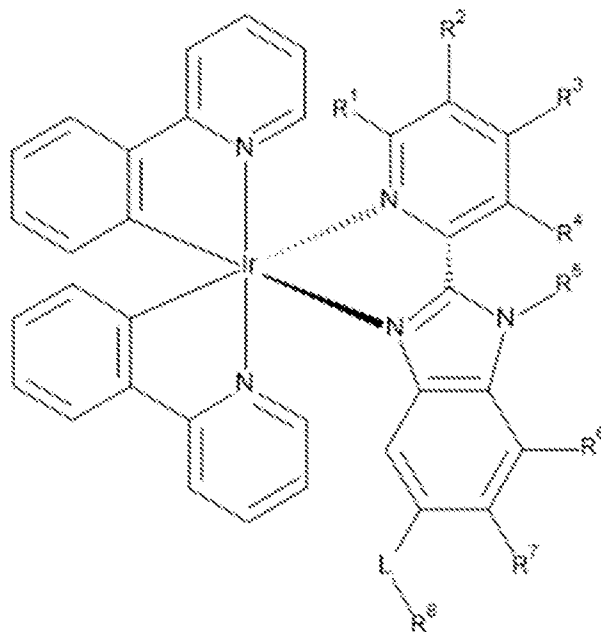


(II)

R^9 et R^{10} sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkoxy, de préférence un groupe methoxy, pour son utilisation dans le traitement du cancer par photothérapie dynamique.

15. Composé de formule générale (I) :

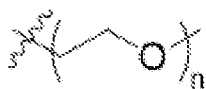
37



(I)

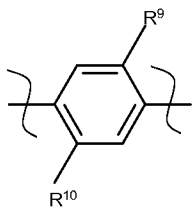
ou sel de ce composé, formule dans laquelle :

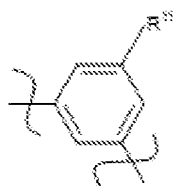
- 5 - R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
- R^5 est choisi comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, un groupe C_1 - C_6 -hydroxyalkyle, un groupe C_1 - C_6 -alkoxy, un groupe C_2 - C_6 -alkényle, un groupe C_2 - C_6 -alkynyle ou un groupe polyéthylène glycol (PEG) de formule
- 10 suivante :



dans laquelle n est un entier allant de 1 à 4;

- 15 - L est choisi comme étant une liaison simple ou groupe de liaison choisi parmi :



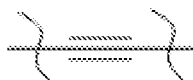


;



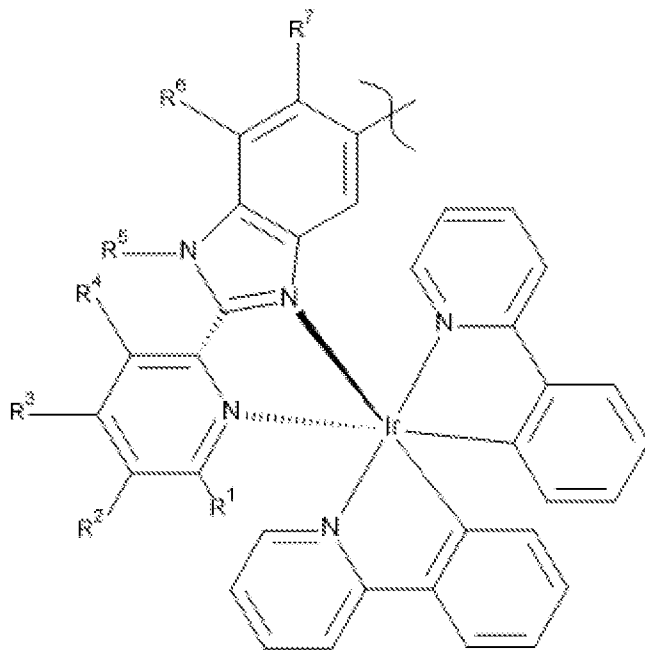
5

; et



- 10 - R^6 et R^7 sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, un groupe C₁-C₆-hydroxyalkyle, un groupe C₁-C₆-alkoxy, un groupe C₂-C₆-alkényle ou un groupe C₂-C₆-alkynyle, et
- 15 - R^8 et R^{11} sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, un groupe C₁-C₆-hydroxyalkyle, un groupe C₁-C₆-alkoxy, un groupe C₂-C₆-alkényle, un groupe C₂-C₆-alkynyle ou un groupe de formule générale (II)

39



(II)

5 R^9 et R^{10} sont choisis indépendamment les uns des autres comme étant un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkoxy, de préférence un groupe methoxy, pour son utilisation dans le traitement des maladies résistantes aux antibiotiques.

16. Composé pour l'utilisation selon la revendication 14 ou 15, caractérisé en ce qu'au moins un substituant choisi parmi R^1 , R^2 , R^3 et R^4 est un atome d'halogène.

10 17. Composé pour l'utilisation selon la revendication 16, caractérisé en ce que R^2 est un atome d'halogène.

18. Composé pour l'utilisation selon la revendication 17, caractérisé en ce que R^1 , R^3 et R^4 sont des atomes d'hydrogène.

19. Composé pour l'utilisation selon la revendication 14 ou 15, caractérisé en ce que R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont des atomes d'hydrogène.

15 20. Composé pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 14 à 19, caractérisé en ce que R^5 est un groupe C_1 - C_6 -alkyle, de préférence C_1 - C_4 -alkyle, de préférence encore un groupe butyle.

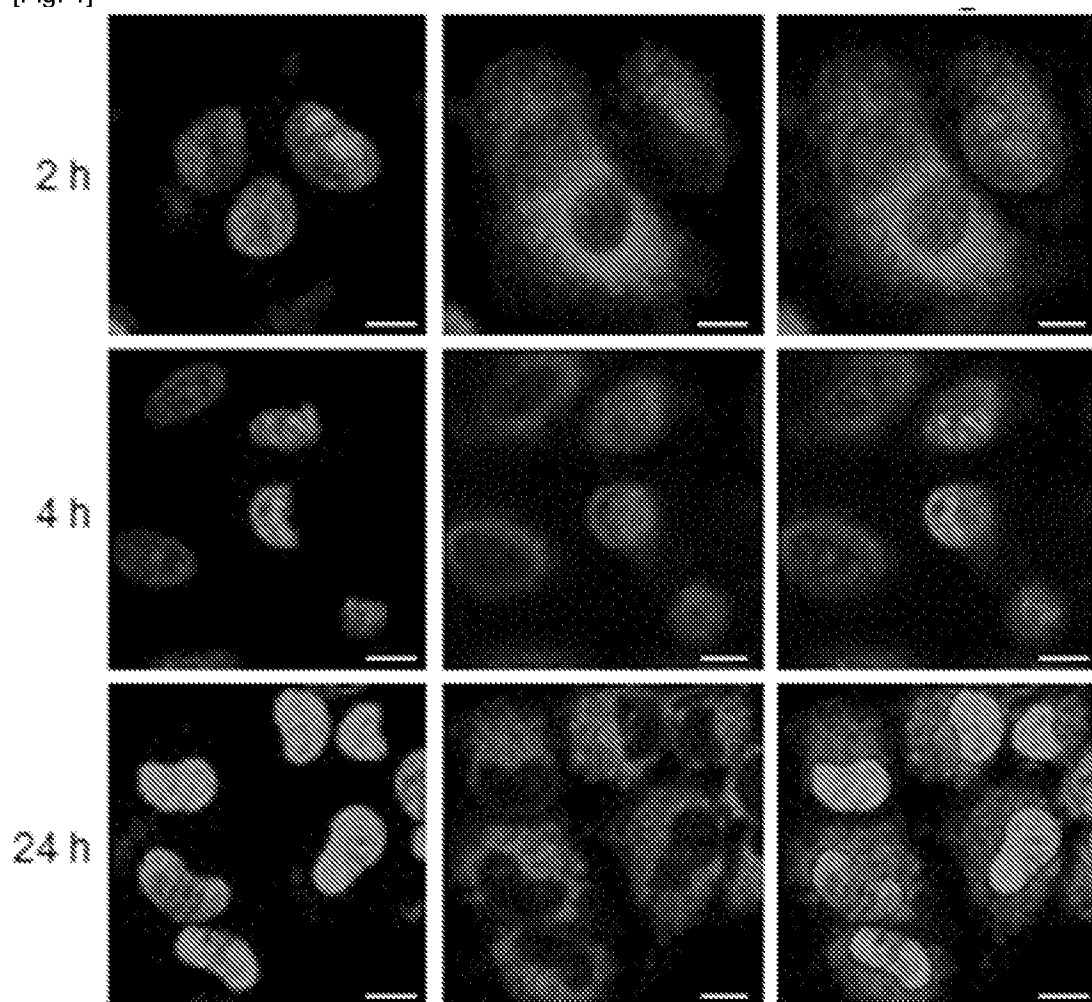
21. Composé pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 14 à 20, caractérisé en ce que R^6 et R^7 sont des atomes d'hydrogène.

20 22. Composé pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 14 à 21, caractérisé en ce que L est une liaison simple.

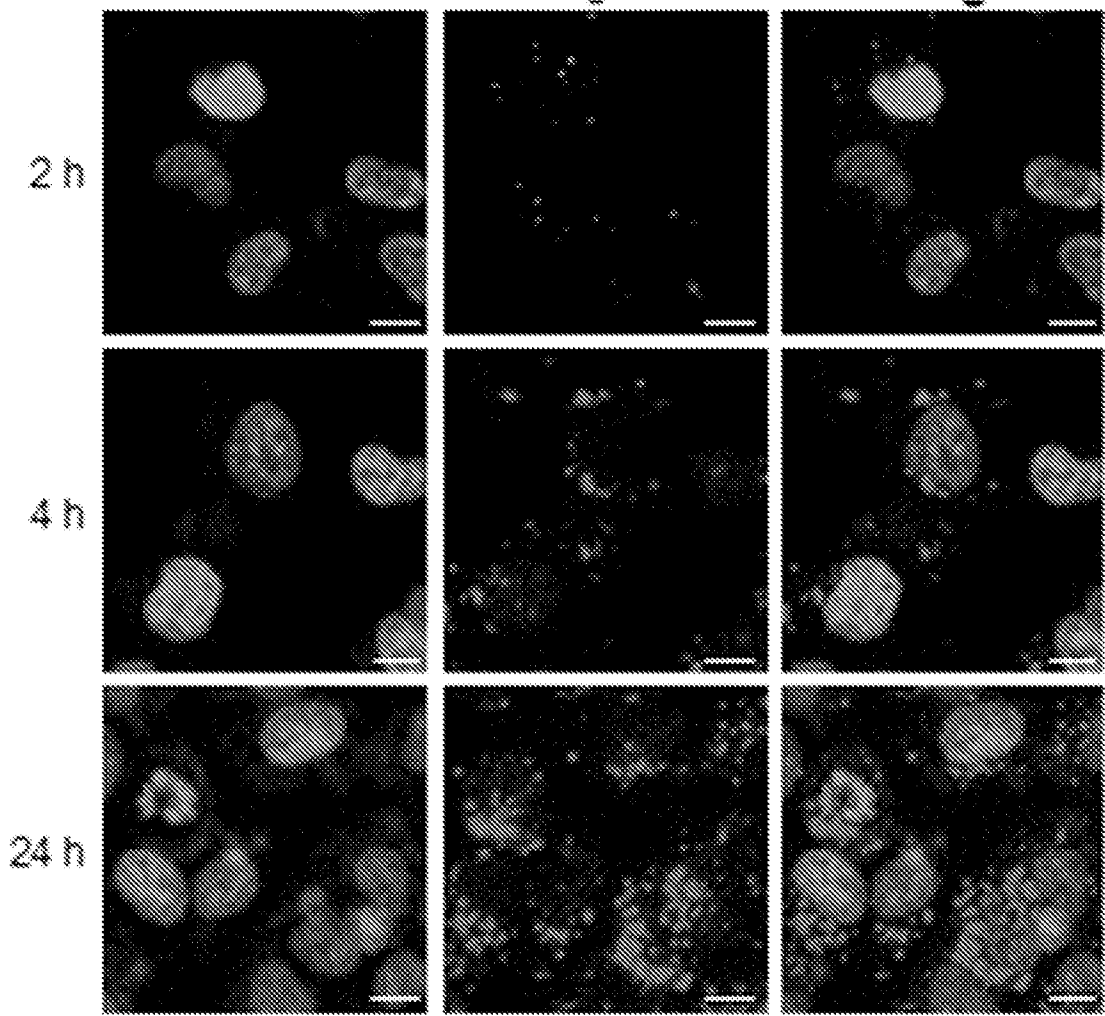
23. Composé pour l'utilisation selon la revendication 22, caractérisé en ce que R^8 est un groupe C_1 - C_6 -alkyle, de préférence un groupe méthyle.

24. Composé pour l'utilisation selon la revendication 22, caractérisé en ce que R^8 est le composé de formule (II).

[Fig. 1]



[Fig. 2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2024/050760

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C09K 11/06(2006.01)i; **A61K 31/28**(2006.01)i; **A61K 31/4184**(2006.01)i; **A61K 31/44**(2006.01)i; **A61P 31/00**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **C01G 55/00**(2006.01)i; **C07D 235/18**(2006.01)i; **C07F 15/00**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C09K; A61P; C07D; C07F; A61K; C01G

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	REDRADO MARTA ET AL. "Tunable Emissive Ir(III) Benzimidazole-quinoline Hybrids as Promising Theranostic Lead Compounds" , DE, Vol. 17, No. 18, 13 July 2022 (2022-07-13), CHEMMEDCHEM COMMUNICATIONS, Retrieved from the Internet: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1002/cmdc.202200244 DOI: 10.1002/cmdc.202200244 ISSN: 1860-7179, XP093114289	1-9,11-24
A	figure 1	10
A	ZHI XIUJUAN ET AL. "Organic Light-Emitting Diodes Based on a Solution-Processable Benzimidazole-Functionalised Cationic Iridium Complex" , AU, Vol. 69, No. 8, 04 April 2016 (2016-04-04), page 890, AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, Retrieved from the Internet: https://www.publish.csiro.au/ch/pdf/CH16051 DOI: 10.1071/CH16051 ISSN: 0004-9425, XP093114273 scheme 1	1-24



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 August 2024

Date of mailing of the international search report

10 September 2024

Name and mailing address of the ISA/EP

European Patent Office
p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk
Netherlands (Kingdom of the)

Telephone No. (+31-70)340-2040

Facsimile No. (+31-70)340-3016

Authorized officer

Pöttsch, Robert

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2024/050760

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SUNESH CHOZHIDAKATH DAMODHARAN ET AL. "Constructive Effects of Long Alkyl Chains on the Electroluminescent Properties of Cationic Iridium Complex-Based Light-Emitting Electrochemical Cells" <i>APPLIED MATERIALS & INTERFACES</i> , US, Vol. 6, No. 20, 03 October 2014 (2014-10-03), pages 17416-17425 DOI: 10.1021/am5058426 ISSN: 1944-8244, XP093114276 scheme 1	1-24

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE					
INV.	C09K11/06 A61P35/00	A61K31/28 C01G55/00	A61K31/4184 C07D235/18	A61K31/44 C07F15/00	A61P31/00
ADD.					
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB					
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE					
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C09K A61P C07D C07F A61K C01G					
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche					
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS					
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents			no. des revendications visées	
X	REDRADO MARTA ET AL: "Tunable Emissive Ir(III) Benzimidazole-quinoline Hybrids as Promising Theranostic Lead Compounds", CHEMMEDCHEM COMMUNICATIONS, vol. 17, no. 18, 13 juillet 2022 (2022-07-13), XP093114289, DE ISSN: 1860-7179, DOI: 10.1002/cmdc.202200244 Extrait de l'Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cmdc.202200244 figure 1			1-9, 11-24	
A	-----			10	
- / - -					
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe					
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets					
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
30 août 2024			10/09/2024		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Fonctionnaire autorisé Pötzsch, Robert		

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	ZHI XIUJUAN ET AL: "Organic Light-Emitting Diodes Based on a Solution-Processable Benzimidazole-Functionalised Cationic Iridium Complex", AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY , vol. 69, no. 8 4 avril 2016 (2016-04-04), page 890, XP093114273, AU ISSN: 0004-9425, DOI: 10.1071/CH16051 Extrait de l'Internet: URL:https://www.publish.csiro.au/ch/pdf/CH16051 scheme 1 -----	1 - 24
A	SUNESH CHOZHIDAKATH DAMODHARAN ET AL: "Constructive Effects of Long Alkyl Chains on the Electroluminescent Properties of Cationic Iridium Complex-Based Light-Emitting Electrochemical Cells", APPLIED MATERIALS & INTERFACES, vol. 6, no. 20, 3 octobre 2014 (2014-10-03), pages 17416-17425, XP093114276, US ISSN: 1944-8244, DOI: 10.1021/am5058426 scheme 1 -----	1 - 24