

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
COURBEVOIE

①1 N° de publication : **3 134 389**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **22 03227**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **C 07 D 417/14** (2022.01), A 61 K 31/517, A 61 P 31/00, 31/12, 33/00

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 08.04.22.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de mise à la disposition du public de la demande : 13.10.23 Bulletin 23/41.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE ET AUX ENERGIES ALTERNATIVES Etablissement Public — FR.

⑦② Inventeur(s) : GILLET Daniel, CINTRAT Jean-Christophe, BARBIER Julien et CARMELLE Lucie.

⑦③ Titulaire(s) : COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE ET AUX ENERGIES ALTERNATIVES Etablissement Public.

⑦④ Mandataire(s) : Cabinet NONY.

⑤④ NOUVELLES DIHYDROQUINAZOLINONES AYANT UNE ACTIVITE PROTECTRICE AMELIOREE VIS-A-VIS DE TOXINES AU MODE D'ACTION INTRACELLULAIRE, DE VIRUS ET DE BACTERIES INTRACELLULAIRES.

⑤⑦ NOUVELLES DIHYDROQUINAZOLINONES AYANT UNE ACTIVITE PROTECTRICE AMELIOREE VIS-A-VIS DE TOXINES AU MODE D'ACTION INTRACELLULAIRE, DE VIRUS ET DE BACTERIES INTRACELLULAIRES

La présente invention concerne un composé de formule générale (I) ainsi que les formes stéréoisomères, les mélanges de formes stéréoisomères ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables ainsi que son utilisation pour la prévention et/ou le traitement des désordres induits par les toxines à mode d'action intracellulaire utilisant le transport rétrograde, ou par les virus ou bactéries utilisant le transport rétrograde et/ou dépendant de la syntaxine 5 pour infecter les cellules.

Figure pour l'abrégé : /

FR 3 134 389 - A1



## Description

### **Titre de l'invention : NOUVELLES DIHYDROQUINAZOLINONES AYANT UNE ACTIVITE PROTECTRICE AMELIOREE VIS-A-VIS DE TOXINES AU MODE D'ACTION INTRACELLULAIRE, DE VIRUS ET DE BACTERIES INTRACELLULAIRES**

[0001] La présente invention concerne une nouvelle famille de composés du type 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one et leur utilisation en tant qu'inhibiteurs des effets toxiques des toxines à activité intracellulaire, comme par exemple la ricine, l'abrine et les toxines de Shiga, utilisant le transport rétrograde pour intoxiquer les cellules, ou des virus ou bactéries utilisant le transport rétrograde et/ou dépendant de la syntaxine 5 pour infecter les cellules, notamment les virus ou bactéries entrant dans les cellules par endocytose, ou des parasites intracellulaires.

#### **Domaine technique**

[0002] Les toxines à activité intracellulaire qui utilisent le transport rétrograde représentent un risque majeur de santé publique et sont associées pour certaines à plus d'un million de décès chaque année dans le monde. Ces toxines sont notamment la ricine (produite dans les graines de la plante *Ricinus communis*), l'abrine (produite dans les graines de la plante *Abrus precatorius*), la toxine de Shiga et les toxines Shiga-like (Stxs) produites par *Shigella dysenteriae* (Stx) et *E. coli* (Stx1 et Stx2), la toxine pertussique (*Bordetella pertussis* agent de la coqueluche), la cytotoxine subtilase et l'entérotoxine thermolabile (*E. coli*).

[0003] La ricine est une glycoprotéine de 66 kDa composée de deux chaînes polypeptidiques reliées par un pont disulfure. La chaîne B (RTB, lectine de 262 résidus) permet à la toxine de se lier aux glycolipides et glycoprotéines des membranes cellulaires et d'assurer son entrée dans la cellule. La chaîne A (RTA, 267 acides aminés) assure la fonction enzymatique N-glycosidase de la ricine, catalyse l'élimination de l'adénine 4324 de l'ARN 28S des cellules ciblées et provoque l'arrêt de la synthèse des protéines.

[0004] L'abrine est une toxalbumine extrêmement toxique présente dans les graines d'*Abrus precatorius* de structure et de mécanisme d'action similaire à ceux de la ricine.

[0005] Les toxines de Shiga incluent la toxine de Shiga (Stx) produite par *Shigella dysenteriae* et les toxines Shiga-like 1 (Stx1) et 2 (Stx2) produites par des souches entéro-hémorragiques d'*E. coli*. Les toxines Stx et Stx1 sont à 99% identiques alors que les Stx1 et Stx2 partagent seulement 56% d'identité de leur séquence en acides aminés. La sous-unité A de la toxine (StxA) porte la même activité enzymatique que la ricine et

cible de manière identique l'ARN 28S (Figure 1B). La sous-unité B (StxB), qui se présente sous forme pentamérique, permet la liaison de la toxine avec la cellule via son interaction avec le globo-triaosylcéramide Gb3, ce qui assure son internalisation et son routage intracellulaire.

- [0006] Après liaison à ses récepteurs membranaires, la ricine est internalisée dans ces cellules par de multiples voies d'endocytose pour atteindre le réseau trans-golgien où elle est acheminée vers le réticulum endoplasmique (RE) par transport rétrograde (Johannes, L. et al., *Cell* 2008, 135, 1175-87). L'abrine agit en pénétrant dans la cellule en se liant aux chaînes glucidiques des glycoprotéines et glycolipides à la surface cellulaire avant d'être internalisée à l'intérieur de celle-ci. Ce processus, peu connu, est similaire en termes de structure et de mécanisme d'action à celui de la ricine. Les toxines de Shiga sont internalisées quant à elles par une voie d'endocytose unique et atteignent également l'appareil de Golgi puis le réticulum endoplasmique (ibid.). Les toxines sont alors partiellement dépliées et la chaîne/sous-unité A est transloquée dans le cytosol (Lord, J.M. et al., *Biochemical Society Transactions* 2003, 31, 1260). L'étape ultime de l'action de ces toxines a donc lieu dans le cytoplasme des cellules, les toxines se fixent sur les ribosomes avec une grande efficacité et clivent l'adénine 4324 de l'ARN 28S de la sous-unité 60S du ribosome. Cette dépurination de l'ARN 28S provoque l'arrêt de la synthèse des protéines et conduit à la mort cellulaire.
- [0007] Pour contrer la menace posée par ces toxines, plusieurs types d'antitoxines ont été développés : anticorps neutralisants, inhibiteurs de l'activité enzymatique (petites molécules, analogues de substrat), mimes solubles de récepteurs et composés chimiques agissant sur les cellules ciblées par la toxine.
- [0008] Ces dernières années, la recherche de nouvelles molécules visant à bloquer le routage intracellulaire des toxines à activité intracellulaire s'est accélérée. Le principal avantage de ce type de molécules est leur activité de type large spectre puisque ces molécules peuvent protéger efficacement les cellules contre les différentes toxines qui utilisent la voie rétrograde.
- [0009] Les poxvirus sont des virus à ADN apparentés à la famille Poxviridae, infectants pour les animaux et responsables de maladies telles que la monkeypox, ou « variole simienne », la variole, la vaccine, l'infection à cowpox, ou « variole de la vache », l'infection à camelpox affectant les camélidés (chamaux, dromadaires, lamas) ou encore le molluscum contagiosum. Les poxviroses à réservoir animal, en particulier le monkeypox et le camelpox, sont des maladies émergentes avec un risque de diffusion du fait de l'augmentation des transports internationaux, de la mode des animaux de compagnie, notamment des animaux exotiques, de la proximité des hommes avec leurs animaux de trait, et de l'absence de protection vaccinale antivariolique. Il existe une molécule antivariolique sur le marché, le ST246-tecovirimat ou TPOXX®. Cependant,

la monothérapie avec cette molécule génère des souches résistantes de virus et il existe un consensus sur la nécessité de disposer de plusieurs médicaments contre les poxvirus, notamment dans une approche OneHealth.

[0010] Il demeure donc un besoin fort de proposer des traitements efficaces contre cette famille de virus.

[0011] La présente invention cherche précisément à proposer des molécules permettant de protéger les cellules contre les toxines à activité intracellulaire, contre les virus ou bactéries et les parasites intracellulaires.

[0012] Selon un premier mode de réalisation, la présente invention concerne un composé de formule générale (I) :

[0013] [Chem.1]



(I)

[0014] où

[0015] - p est égal à 1, 2 ou 3 ;

[0016] - R<sup>1</sup> représente à chaque occurrence, de façon indépendante, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoxy de 1 à 3 atomes de carbone, notamment un groupe méthoxy, -NO<sub>2</sub>, ou -NH<sub>2</sub> ;

[0017] - R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe choisi parmi -OH, -OCH<sub>3</sub>, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -OR<sup>4</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>5</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>, SO<sub>3</sub>H, ou un atome d'halogène;

[0018] - R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> représentent indépendamment les uns des autres un groupe de formule (II) -L-(X)<sub>i</sub>-(PEG)-(Y)<sub>j</sub>-Z, où :

[0019] - i et j représentent indépendamment l'un de l'autre 0 ou 1 ;

[0020] - L représente -C(=O)- ou -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=O)-, avec k étant égal à 1, 2 ou 3, en particulier 2 ;

[0021] - R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, linéaire ou ramifié ;

[0022] - X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un poly(acide lactique) ou un poly(acide lactique-co-acide glycolique) ;

[0023] - PEG représente un poly(éthylène glycol) ;

[0024] - Z représente un groupe choisi parmi H, un alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, -OH, un O-alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, ou -L-Re, où L est défini tel que précédemment et Re est un résidu de formule (I) relié au dit groupe -L-(X)<sub>i</sub>-(PEG)-(Y)<sub>j</sub> défini précédemment par l'intermédiaire de son groupe R<sup>2</sup> ou R<sup>3</sup>, ledit groupe R<sup>2</sup> ou R<sup>3</sup> étant -OH, -NH<sub>2</sub> ou -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

[0025] ainsi que les formes stéréoisomères, les mélanges de formes stéréoisomères ou leurs

sels pharmaceutiquement acceptables.

- [0026] De manière particulièrement surprenante, cette nouvelle famille de molécules présente une activité biologique aussi efficace voire supérieure aux composés de la famille de molécules décrite dans la demande internationale WO2020/109510 A1. Très proches structurellement, ces molécules diffèrent de celles de la présente invention par la présence d'une ou deux substitutions en ortho et en méta dans le cycle phényle.
- [0027] En outre, les molécules de la présente invention présentent une meilleure solubilité calculée (voir la colonne « log S » dans le Tableau 3 ci-après) qui se traduit pour certaines molécules uniquement, de manière inattendue, par une meilleure biodisponibilité par rapport aux molécules connues dans l'art, et notamment par rapport aux composés A à D présentés dans les Tableaux 2 et 3 ci-après. Ces propriétés sont notamment accrues lorsque les molécules sont administrées dans une solution véhicule telle que décrite ci-après. En effet, la mauvaise solubilité du composé Rétro-2.1 et de ses analogues dans les véhicules d'administration « classiques » pose un grand problème aux formulateurs, en particulier lorsqu'il s'agit de produire des compositions pharmaceutiques à grande échelle.
- [0028] Selon un second aspect, l'invention concerne un composé de formule générale (I) tel que décrit précédemment, pour son utilisation pour la prévention et/ou le traitement des désordres induits par les toxines à mode d'action intracellulaire utilisant le transport rétrograde, ou par les virus ou bactéries utilisant le transport rétrograde et/ou dépendant de la syntaxine 5 pour infecter les cellules, notamment les virus ou bactéries entrant dans les cellules par endocytose, ou par les parasites intracellulaires.
- [0029] L'invention concerne également une composition pharmaceutique ou médicament comprenant au moins un composé de formule générale (I) tel que défini précédemment en tant que principe actif, et un véhicule pharmaceutiquement acceptable, ladite composition pharmaceutique ou ledit médicament étant notamment adapté à une administration par les voies aérienne, orale, parentérale, locale, intramusculaire ou sous cutanée.

### **Brève description des dessins**

- [0030] [Fig.1] représente la concentration plasmatique (en nM) du composé 1 (cercle blanc), du composé B (carré blanc), du composé C (triangle blanc) et du composé E (losange blanc) en fonction du temps (en heures) administrés chez la souris femelle BALB/c par voie **orale** à une concentration de 33 mg/kg dans un mélange Lipiodol ®/huile de ricin dans des proportions massiques 30%/70%.
- [0031] [Fig.2] représente la concentration plasmatique (en nM) du composé 1 (cercle blanc), du composé B (carré blanc), du composé C (triangle blanc) et du composé E (losange blanc) en fonction du temps (en heures) administrés chez la souris femelle BALB/c par

voie **sous-cutanée** à une concentration de 33 mg/kg dans un mélange Lipiodol ®/huile de ricin dans des proportions massiques 30%/70%.

[0032] [Fig.3] représente la concentration plasmatique (en nM) du composé 1 dans la **formulation B** (cercle blanc), du composé 1 dans la **formulation C** (cercle noir), du composé B dans la **formulation B** (carré blanc) et du composé B dans la **formulation C** (carré noir) en fonction du temps (en heures) administrés par voie sous-cutanée chez la souris femelle BALB/C à une concentration de 33 mg/kg.

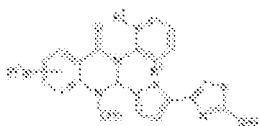
[0033] [Fig.4] représente une simulation de la concentration plasmatique (en nM) du composé B (graphique de gauche) ou du composé 1 (graphique de droite) en fonction du temps (en heures) administrés **deux fois par jour** par voie sous-cutanée chez la souris femelle BALB/c à une concentration de 33 mg/kg dans une **formulation C**.

### Exposé de l'invention

[0034] Dans le cadre de ses recherches sur des composés bloquant le transport rétrograde et plus particulièrement d'études sur des composés plus avantageux que ceux des travaux précités, la Demanderesse a identifié une nouvelle famille de composés dérivés de 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one, portant un phényle spécifiquement substitué en positions di-ortho (ortho et ortho), qui présentent de manière inattendue une activité biologique supérieure à celle de Retro-2.2, la plus active des molécules déjà décrites, et donc un intérêt marqué pour la prévention et/ou le traitement des intoxications à au moins une toxine à mode d'action intracellulaire utilisant le transport rétrograde pour infecter les cellules eucaryotes de mammifères, mais également pour la prévention et/ou le traitement des infections par des virus ou bactéries utilisant le transport rétrograde et/ou dépendant de la syntaxine 5 pour infecter les cellules, notamment les virus ou bactéries entrant dans les cellules par endocytose, ou à des parasites intracellulaires.

[0035] Ainsi, la présente invention se rapporte à un composé de formule générale (I) :

[0036] [Chem.2]



(I)

[0037] où

[0038] - p est égal à 1, 2 ou 3 ;

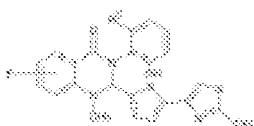
[0039] - R<sup>1</sup> représente à chaque occurrence, de façon indépendante, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoxy de 1 à 3 atomes de carbone, notamment un groupe méthoxy, -NO<sub>2</sub>, ou -NH<sub>2</sub> ;

[0040] - R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe choisi parmi -OH, -OCH<sub>3</sub>, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -OR<sup>4</sup>, -NH<sub>2</sub>, NHR<sup>5</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>, SO<sub>3</sub>H, ou un

atome d'halogène;

- [0041] - R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> représentent indépendamment les uns des autres un groupe de formule (II) -L-(X)<sub>i</sub>-(PEG)-(Y)<sub>j</sub>-Z, où :
- [0042] - i et j représentent indépendamment l'un de l'autre 0 ou 1 ;
- [0043] - L représente -C(=O)- ou -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=O)-, avec k étant égal à 1, 2 ou 3, en particulier 2 ;
- [0044] - R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, linéaire ou ramifié ;
- [0045] - X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un poly(acide lactique) ou un poly(acide lactique-co-acide glycolique) ;
- [0046] - PEG représente un poly(éthylène glycol) ;
- [0047] - Z représente un groupe choisi parmi H, un alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, -OH, un O-alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, ou -L-Re, où L est défini tel que précédemment et Re est un résidu de formule (I) relié au dit groupe -L-(X)<sub>i</sub>-(PEG)-(Y)<sub>j</sub> défini précédemment par l'intermédiaire de son groupe R<sup>2</sup> ou R<sup>3</sup>, ledit groupe R<sup>2</sup> ou R<sup>3</sup> étant -OH, -NH<sub>2</sub> ou -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;
- [0048] ainsi que les formes stéréoisomères, les mélanges de formes stéréoisomères ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- [0049] Selon un mode de réalisation, p est égal à 1.
- [0050] Selon un mode de réalisation, R<sup>1</sup> représente un atome d'halogène, en particulier un atome de fluor.
- [0051] Selon un mode de réalisation, l'invention concerne un composé de formule générale (I) dans laquelle R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe choisi parmi -OH, -OCH<sub>3</sub>, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -OR<sup>4</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>5</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>, SO<sub>3</sub>H, en particulier R<sup>3</sup>, représente un groupe -OH, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> étant définis tel que précédemment.
- [0052] Selon un mode de réalisation, le composé de formule générale (I) selon l'invention est de formule (Ia) suivante :

[0053] [Chem.3]



(Ia)

- [0054] où R<sup>2</sup> est tel que défini précédemment.
- [0055] Selon un mode de réalisation particulier, le composé de formule générale (I) selon l'invention est de formule générale (Ib) suivante :

[0056] [Chem.4]



(Ib)

[0057] dans laquelle  $R^2$  et  $R^3$  sont choisis parmi les combinaisons suivantes :  $R^2$  est un groupe -OH et  $R^3$  est un groupe -NH<sub>2</sub>,  $R^2$  est un groupe -OH et  $R^3$  est un groupe -SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>,  $R^2$  est un groupe -OH et  $R^3$  est un groupe -SH,  $R^2$  est un groupe -OH et  $R^3$  est un groupe -SO<sub>3</sub>H,  $R^2$  est un groupe -OH et  $R^3$  est un groupe -SMe,  $R^2$  est un groupe -OH et  $R^3$  est un groupe -OMe,  $R^2$  est un groupe -OH et  $R^3$  est un atome d'halogène, et en particulier est un atome de fluor,  $R^2$  est un groupe -NH<sub>2</sub> et  $R^3$  est un groupe -NH<sub>2</sub>,  $R^2$  est un groupe -NH<sub>2</sub> et  $R^3$  est un groupe -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  $R^2$  est un groupe -NH<sub>2</sub> et  $R^3$  est un groupe -SH,  $R^2$  est un groupe -NH<sub>2</sub> et  $R^3$  est un groupe -SO<sub>3</sub>H,  $R^2$  est un groupe -NH<sub>2</sub> et  $R^3$  est un groupe -SMe,  $R^2$  est un groupe -NH<sub>2</sub> et  $R^3$  est un groupe -OMe,  $R^2$  est un groupe -NH<sub>2</sub> et  $R^3$  est un atome d'halogène, et en particulier est un atome de fluor,  $R^2$  est un groupe -SH et  $R^3$  est un groupe -SH,  $R^2$  est un groupe -SH et  $R^3$  est un groupe -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  $R^2$  est un groupe -SH et  $R^3$  est un groupe -SO<sub>3</sub>H,  $R^2$  est un groupe -SH et  $R^3$  est un groupe -SMe,  $R^2$  est un groupe -SH et  $R^3$  est un groupe -OMe,  $R^2$  est un groupe -SH et  $R^3$  est un atome d'halogène et en particulier est un atome de fluor,  $R^2$  est un groupe -OMe et  $R^3$  est un groupe -OMe,  $R^2$  est un groupe -OMe et  $R^3$  est un groupe -SMe,  $R^2$  est un groupe -OMe et  $R^3$  est un atome d'halogène, et en particulier est un atome de fluor,  $R^2$  est un groupe -SMe et  $R^3$  est un groupe -SMe,  $R^2$  est un groupe -SMe et  $R^3$  est un atome d'halogène, et en particulier est un atome de fluor, et  $R^2$  est un atome d'halogène et en particulier est un atome de fluor et  $R^3$  est atome d'halogène et en particulier est un atome de fluor, où Me est un méthyle.

[0058] Selon un mode de réalisation particulier, le composé a la formule suivante :

[0059] [Chem.5]



[0060] Dans la demande, ce composé portera le nom « composé 1 ».

[0061] En ce qui concerne le groupe de formule (II) -L-(X)<sub>i</sub>-(PEG)-(Y)<sub>j</sub>-Z, L représente notamment -C(=O)- lorsque  $R^2$  ou  $R^3$  représente -NHR<sup>5</sup> ou -SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>, et L représente notamment -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=O)- lorsque  $R^2$  ou  $R^3$  représente -OR<sup>4</sup>.

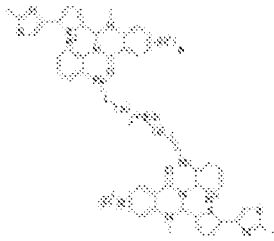
[0062] Selon un mode de réalisation, le groupe de formule (II) -L-(X)<sub>i</sub>-(PEG)-(Y)<sub>j</sub>-Z est choisi parmi -L-PEG, -L-PEG-PLA, et -L-PLGA-PEG-PLGA, avec L représentant notamment -C(=O)- lorsque  $R^2$  ou  $R^3$  représente -NHR<sup>5</sup> ou -SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>, ou

notamment  $-C(=O)-(CH_2)_k-C(=O)-$  lorsque  $R^2$  ou  $R^3$  représente  $-OR^4$ .

[0063] Selon un mode de réalisation, le groupe de formule (II)  $-L-(X)_i-(PEG)-(Y)_j-Z$  est choisi parmi  $-C(=O)-(CH_2-CH_2-O)_m-CH_3$ , notamment lorsque  $R^2$  ou  $R^3$  représente  $-NHR^5$  ou  $-SO_2-NH-R^6$ , et  $-C(=O)-(CH_2)_k-C(=O)-(O-CH_2-CH_2)_m-OCH_3$ , notamment lorsque  $R^2$  ou  $R^3$  représente  $-OR^4$ ,  $m$  étant compris de 1 à 500,  $m$  étant en particulier compris de 30 à 60, plus particulièrement de 45.

[0064] Selon un mode de réalisation, le composé de formule générale (I) est de formule (III) suivante :

[0065] [Chem.6]

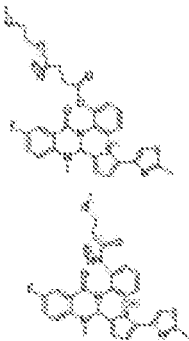


(III),

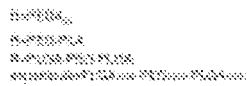
[0066] les groupes mentionnés dans la formule (III) étant tels que définis plus haut.

[0067] Selon un mode de réalisation, le composé de formule générale (I) selon l'invention est choisi parmi :

[0068] [Chem.7]

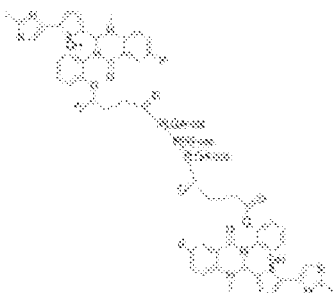


[0069]



[0070] et (Composé 1)-PLGA1036-PEG1450-PLGA1036-(Composé 1) ou  
 (Composé 1)- $C(=O)-(CH_2)_2-C(=O)$ -PLGA1036-PEG1450-PLGA1036- $C(=O)-(CH_2)_2-C(=O)$ -(Composé 1), en particulier de formule suivante :

[0071] [Chem.8]



[0072] Les composés de formule (I) peuvent se trouver sous la forme d'un énantiomère R, sous la forme d'un énantiomère S, ou sous la forme d'un mélange racémique.

[0073] Certains composés de formule générale (I) constituent des prodrogues. A titre illustratif peuvent être mentionnés les composés de formule générale (I) pour lesquels  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  représentent indépendamment les uns des autres un groupe de formule (II)  $-L-(X)_i-(PEG)-(Y)_j-Z$ , où :

[0074] - i et j représentent indépendamment l'un de l'autre 0 ou 1 ;

[0075] - L représente  $-C(=O)-$  ou  $-C(=O)-(CH_2)_k-C(=O)-$ , avec k étant égal à 1, 2 ou 3, en particulier 2.

[0076] D'autres composés de formule générale (I) peuvent être couplés avec des molécules données afin de former des prodrogues.

[0077] Les prodrogues permettent en particulier d'améliorer la biodisponibilité de composés, et notamment d'augmenter leur sélectivité pour une cible visée en augmentant leur capacité à passer les membranes cellulaires.

[0078] Par « couplage », on entend la création d'une liaison chimique entre des composés de formule (I) et d'autres molécules. Ces liaisons peuvent être des liaisons covalentes, des liaisons ioniques ou iono-covalentes, des liaisons métalliques, des liaisons hydrogène ou des forces de Van der Waals.

[0079] Selon un mode de réalisation particulier, certains composés de formule générale (I) peuvent être couplés avec des molécules hydrophiles.

[0080] Selon un mode de réalisation particulier, certains composés de formule générale (I) peuvent être couplés avec des molécules amphiphiles.

[0081] Selon un mode de réalisation particulier, certains composés de formule générale (I) peuvent être couplés avec des molécules lipophiles.

[0082] En particulier, certains composés de formule générale (I) peuvent être couplés avec des acides gras. Des acides gras convenant à un tel couplage sont des acides gras saturés et des acides gras insaturés.

[0083] Peuvent notamment être cités les acides gras saturés suivants : l'acide caprylique (8 :0), l'acide caprique (10 :0), l'acide laurique (12 :0), l'acide myristique (14 :0),

l'acide palmitique (16 :0), l'acide stéarique (18 :0), l'acide arachidique (20 :0), l'acide béhénique (22 :0), l'acide lignocérique (24 :0) et l'acide cérotique (26 :0).

- [0084] Peuvent également être cités les acides gras insaturés suivants : l'acide myristoléique (14 :1), l'acide palmitoléique(16 :1), l'acide sapiénique (16 :1), l'acide oléique (18 :1), l'acide élaïdique (18 :1), l'acide trans-vaccénique (18 :1), l'acide linoléique (18 :2), l'acide linolélaïdique (18 :2), l'acide  $\alpha$ -linoléinique (18 :3), l'acide  $\gamma$ -linoléinique (18 :3), l'acide dihomo- $\gamma$ -linoléinique (20 :3), l'acide arachidonique (20 :4), l'acide eicosapentaénoïque (20 :5), l'acide clupanodonique (22 :5) et l'acide docosahexaénoïque (22 :6).
- [0085] Selon un autre aspect, l'invention concerne une composition pharmaceutique ou un médicament comprenant au moins un composé de formule générale (I) tel que défini précédemment, en tant que principe actif, et un véhicule pharmaceutiquement acceptable, ladite composition pharmaceutique ou ledit médicament étant notamment adapté à une administration par les voies aérienne, orale, parentérale, locale, intramusculaire ou sous-cutanée.
- [0086] Il est à noter que tous les modes de réalisation mentionnés ci-dessus à propos du composé de formule générale (I) s'appliquent également ici, seuls ou en combinaison.
- [0087] Selon un autre aspect, l'invention concerne un composé de formule générale (I) tel que défini précédemment, pour son utilisation pour la prévention et/ou le traitement des désordres induits par les toxines à mode d'action intracellulaire utilisant le transport rétrograde, ou par les virus ou bactéries utilisant le transport rétrograde et/ou dépendant de la syntaxine 5 pour infecter les cellules, notamment les virus ou bactéries entrant dans les cellules par endocytose, ou par des parasites intracellulaires.
- [0088] Il est à noter que tous les modes de réalisation mentionnés ci-dessus à propos du composé de formule générale (I) s'appliquent également ici, seuls ou en combinaison.
- [0089] Selon un mode de réalisation, l'invention concerne un composé de formule générale (I) tel que défini précédemment, pour son utilisation pour la prévention et/ou le traitement des désordres induits par les toxines à mode d'action intracellulaire utilisant le transport rétrograde.
- [0090] Selon un mode de réalisation particulier, lesdites toxines à mode d'action intracellulaire utilisant le transport rétrograde sont choisies parmi la ricine, l'abrine, la toxine de Shiga et les toxines Shiga-like (Stxs) produites par *Shigella dysenteriae* (Stx) et *E. coli* (Stx1 et Stx2, Stx, Stx1a, Stx2a, Stx2c, Stx2d, Stx2e tels que décrites par exemple par Melton-Celsa, *Microbiol Spectr.* 2014 ; 2(2)), la toxine pertussique (*Bordetella pertussis* agent de la coqueluche), la cytotoxine subtilase et l'entérotoxine thermolabile (*E. coli*).
- [0091] Selon un mode de réalisation, l'invention concerne un composé de formule générale (I) tel que défini précédemment, pour son utilisation pour la prévention et/ou le

traitement des désordres induits par les virus ou bactéries utilisant le transport rétrograde et/ou dépendant de la syntaxine 5 pour infecter les cellules, notamment les virus ou bactéries entrant dans les cellules par endocytose, ou les parasites intracellulaires, tels que les parasites de la leishmaniose.

- [0092] Selon un mode de réalisation particulier, les virus sont les virus pox, notamment le virus de la variole, le virus monkeypox, le virus de la vaccine et les leporipoxvirus, en particulier le virus de la myxomatose, les virus adéno-associés, en particulier de sérotype 2, les polyomavirus, notamment le polyomavirus JC et le polyomavirus BK, les papillomavirus, les filovirus, notamment les virus Ebola et le virus Marburg, les entérovirus, notamment l'entérovirus 71, les herpesvirus, notamment le virus Herpes simplex de type 2 et le cytomégalovirus (hCMV), les virus du genre Arenavirus, notamment le virus de la chorioméningite lymphocytaire, et les pneumovirus, notamment le virus respiratoire syncytial.
- [0093] Selon un mode de réalisation particulier, les bactéries sont des bactéries de l'ordre des Chlamydiales, en particulier du genre Chlamydia, telles que *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, ou *Symkania*, comme *Symkania negevensis*.
- [0094] Selon un mode de réalisation particulier, les désordres induits par les parasites intracellulaires sont la leishmaniose, notamment induite par des trypanosomes du genre *Leishmania*, en particulier *Leishmania infantum*, *Leishmania donovani* ou *Leishmania infantum/donovani hybrid*.
- [0095] La présente invention se rapporte également à une méthode de prévention et/ou de traitement des désordres induits par les toxines à activité intracellulaire utilisant le transport rétrograde et comprenant l'administration à un individu en ayant besoin d'une quantité efficace d'au moins un composé de formule générale (I) tel que défini précédemment.
- [0096] Enfin, la présente invention concerne l'utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) tel que défini précédemment pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des désordres induits par les toxines à activité intracellulaire utilisant le transport rétrograde.
- [0097] Il est à noter que tous les modes de réalisation mentionnés ci-dessus à propos du composé de formule générale (I) s'appliquent également ici, seuls ou en combinaison.
- [0098] Selon un mode de réalisation particulier, un composé de formule générale (I) tel que défini précédemment peut être utile dans le traitement de maladies humaines telle que les intoxications aiguës par les toxines ricine ou abrine ; dans la prévention de complications liées au syndrome hémolytique urémique ; dans le traitement d'infections par les poxvirus, notamment la variole, les infections au monkeypox, au cowpox, au camelpox, ou à la vaccine ; dans le traitement d'infections aux entérovirus.

[0099] Selon un mode de réalisation particulier, un composé de formule générale (I) tel que défini précédemment peut être utile dans le traitement de maladies animales telle que le traitement de la myxomatose chez le lapin, de la monkeypox chez les singes ou de la camelpox chez les chameaux.

### **Synthèse**

[0100] Les composés de la présente invention peuvent être préparés selon des méthodes bien connues de l'homme du métier, y compris, mais sans s'y limiter, celles qui sont décrites ci-dessous, ou par des modifications de ces méthodes en appliquant des techniques standard connues de l'homme du métier de la synthèse organique. Les modifications et les substitutions appropriées seront bien connues, facilement apparentes, ou facilement accessibles de la littérature scientifique à l'homme du métier. En particulier, on peut trouver de telles méthodes dans R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH Publishers, 1999.

[0101] Tous les procédés divulgués dans le cadre de la présente invention sont envisagés pour être pratiqués à n'importe quelle échelle, y compris le milligramme, le gramme, le multigramme, le kilogramme, le multikilogramme ou l'échelle industrielle commerciale.

[0102] Il est à noter que les composés de la présente invention peuvent comprendre un atome de carbone asymétriquement substitué, et peuvent être isolés sous des formes optiquement actives ou racémiques. Ainsi, toutes les formes chirales, diastéréoisomères, racémiques, isomères d'une structure sont envisagées, à moins que la stéréochimie ou la forme isomère spécifique ne soit spécifiquement indiquée. Il est bien connu de préparer et d'isoler de telles formes optiquement actives. Par exemple, les mélanges de stéréoisomères peuvent être séparés par des techniques standard, y compris, mais sans s'y limiter, la résolution des formes racémiques, la chromatographie classique, en phase inverse et chirale, la formation préférentielle de sel, la recristallisation et autres, ou par synthèse chirale à partir de matières premières chirales ou par synthèse délibérée des centres chiraux cibles.

[0103] Les composés de la présente invention peuvent être préparés par diverses voies synthétiques.

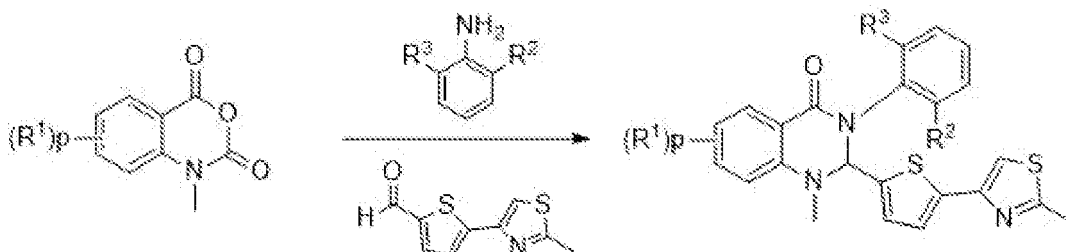
[0104] Dans les réactions décrites ci-après, il peut être nécessaire de protéger les groupes fonctionnels réactifs, par exemple les groupes hydroxy, amino ou thio, lorsque ceux-ci sont présents dans le produit final, afin d'éviter leur participation à des réactions secondaires, non désirées. Les groupes de protection conventionnels peuvent être utilisés conformément à la pratique courante, par exemple, voir T.W. Greene and P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd ed., John Wiley and Sons, 1999; J. F. W. McOmie in *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

[0105] Les réactifs et les composés de départ sont disponibles sur le marché, ou facilement

synthétisés par des techniques bien connues de l'homme du métier. Tous les substituants, sauf indication contraire, sont tels que définis précédemment.

[0106] Les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus selon la réaction suivante :

[0107] [Chem.9]



[0108] Cette réaction peut notamment être réalisée dans un solvant organique.

[0109] Selon un mode de réalisation, les trois composés de départ sont mélangés dans un solvant organique, notamment l'acide acétique.

[0110] Selon un mode de réalisation, le solvant organique est chauffé, notamment au reflux ou sous irradiations microondes, par exemple à une température comprise de 100°C à 180°C, en particulier de 110°C à 140°C, plus particulièrement de 120°C à 130°C.

[0111] La durée du chauffage est comprise de 10 minutes à 6 heures, notamment de 30 minutes à 5 heures, en particulier de 1 heure à 4 heures, plus particulièrement de 2 à 3 heures.

[0112] R<sup>1</sup> et p sont tels que définis plus haut.

[0113] Selon un mode de réalisation, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe choisi parmi -OH, -OCH<sub>3</sub>, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -OR<sup>4</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>5</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>, SO<sub>3</sub>H, ou un atome d'halogène.

[0114] Selon un mode de réalisation particulier, R<sup>2</sup> et/ou R<sup>3</sup> représentent des groupes R<sup>2'</sup> et R<sup>3'</sup> correspondant à des groupe de protection *ad hoc*. Lorsque R<sup>2'</sup> et/ou R<sup>3'</sup> représentent -NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> et/ou R<sup>3</sup> sont alors convertis en R<sup>2</sup> et/ou R<sup>3</sup> = -NH<sub>2</sub>, notamment par l'une des techniques bien connues de l'homme du métier, par exemple par action de zinc au contact d'acide acétique.

### Solution véhicule

[0115] Le présent texte décrit également une solution véhicule pharmaceutiquement acceptable.

[0116] Cette solution véhicule permettant en outre d'améliorer la solubilité des composés Rétro-2.2 ainsi que ses analogues pour une administration par voie sous-cutanée ou orale afin de favoriser leur passage dans le plasma des mammifères. En particulier, le présent texte décrit un véhicule pharmaceutiquement acceptable comprenant des composés de formule (I).

[0117] En effet, les inventeurs ont constaté que la plupart des solutions véhicules existant

sur le marché ne permettaient pas de surmonter de manière satisfaisante les problèmes de solubilité des composés Rétro-2.2 et ses analogues. En outre, certains véhicules ne permettent pas de retenir toute la charge de molécules, ce qui entraîne une fuite puis une précipitation indésirable de ces composés lors de l'administration. Une solution véhicule telle que décrite permet une solubilisation et/ou le maintient en suspension fine et donc une administration efficaces de ces composés.

- [0118] Il est montré dans les exemples qu'une bonne solubilité des composés Rétro-2.2, et de ses analogues, et en particulier des composés de formule (I), est obtenue lorsque ces composés sont présents dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable comprenant une combinaison d'esters éthyliques d'acides gras de l'huile d'œillette, avec de l'huile de ricin.
- [0119] Dans certains modes de réalisation, le véhicule pharmaceutiquement acceptable comprend (i) de 20% à 40% v/v d'esters éthyliques d'acides gras de l'huile d'œillette et (ii) de 60% à 80 % v/v d'huile de ricin.
- [0120] Dans certains modes de réalisation préférés, ce véhicule pharmaceutiquement acceptable comprend environ 30% d'esters éthyliques d'acides gras de l'huile d'œillette, et environ 70% d'huile de ricin.
- [0121] Il est aussi montré dans les exemples qu'une bonne solubilité des composés Rétro-2.2, et de ses analogues, et en particulier des composés de formule (I), est obtenue lorsque ces composés sont présents dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable comprenant une combinaison de diméthylsulfoxyde (DMSO), d'esters éthyliques d'acides gras de l'huile d'œillette avec de l'huile de ricin.
- [0122] Ainsi, selon un mode de réalisation, le véhicule pharmaceutiquement acceptable comprend une combinaison de diméthylsulfoxyde (DMSO), d'esters éthyliques d'acides gras de l'huile d'œillette avec de l'huile de ricin.
- [0123] Dans certains modes de réalisation, le véhicule pharmaceutiquement acceptable comprend (i) de 1 % à 5 % v/v de diméthylsulfoxyde, (ii) de 20 % à 40 % v/v d'esters éthyliques d'acides gras de l'huile d'œillette et (iii) de 60 % à 75 % v/v d'huile de ricin.
- [0124] Dans certains modes de réalisation particuliers, ce véhicule pharmaceutiquement acceptable comprend environ 3 % de diméthylsulfoxyde, environ 29 % d'esters éthyliques d'acides gras de l'huile d'œillette, et environ 68 % d'huile de ricin.
- [0125] Selon un mode de réalisation particulier, les esters éthyliques d'acides gras de l'huile d'œillette sont iodés. Un exemple d'esters éthyliques d'acides gras iodés de l'huile d'œillette est le Lipiodol ®, commercialisé par la société Guerbet. Dans ce mode de réalisation, les esters éthyliques d'acides gras iodés sont principalement sous la forme de monoiodostéarate d'éthyle et de diiodostéarate d'éthyle.
- [0126] Dans un mode de réalisation particulier, les esters éthyliques d'acides gras de l'huile

d'œillette sont un mélange d'esters éthyliques d'acides gras de l'huile d'œillette, dans lesquels les acides gras sont choisis parmi l'acide palmitique, l'acide stéarique, l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide linoléique, et leurs mélanges. Un mélange d'esters éthyliques d'acides gras de l'huile d'œillette convenant dans une solution véhicule telle que décrite peut ainsi comprendre un ester éthylique d'acide palmitique, un ester éthylique d'acide stéarique, un ester éthylique d'acide oléique, un ester éthylique d'acide linoléique, un ester éthylique d'acide linoléique ou un mélange de ces derniers.

- [0127] Dans un mode de réalisation particulier, le mélange d'esters éthyliques d'acides gras de l'huile d'œillette comprend de 5 % à 15 % d'esters éthyliques d'acide palmitique, de 1 % à 5 % d'esters éthyliques d'acide stéarique, de 8 % à 15 % d'esters éthyliques d'acide oléique, de 65 % à 75 % d'esters éthyliques d'acide linoléique, et de 3 % à 7 % d'esters éthyliques d'acide linoléique.
- [0128] Dans un mode de réalisation préféré, le mélange d'esters éthyliques d'acides gras de l'huile d'œillette comprend environ 10 % d'esters éthyliques d'acide palmitique, environ 2 % d'esters éthyliques d'acide stéarique, environ 11 % d'esters éthyliques d'acide oléique, environ 72 % d'esters éthyliques d'acide linoléique, et environ 5 % d'esters éthyliques d'acide linoléique.
- [0129] Les inventeurs ont découvert de manière surprenante que l'administration de composés Rétro-2.2 et ses analogues dans une solution véhicule de ce type, notamment par voie orale ou sous-cutanée, permettait d'améliorer le passage dans la circulation et la concentration des composés dans le plasma, et donc leur biodisponibilité auprès des individus, par rapport aux véhicules déjà connus dans l'art.
- [0130] En outre, les inventeurs ont découvert que l'administration de composés de formule (I) était également optimisée lorsque ces derniers étaient inclus dans une solution véhicule tel que décrit ci-dessus.
- [0131] Une solution véhicule telle que décrite est adaptée à une administration par les voies aérienne, orale, parentérale, locale, intramusculaire ou sous cutanée. En particulier, la solution véhicule est adaptée à une administration sous-cutanée.
- [0132] Comme indiqué précédemment, la présente invention concerne également une composition pharmaceutique ou médicament comprenant au moins un composé de formule générale (I) tel que défini précédemment en tant que principe actif, et un véhicule pharmaceutiquement acceptable, ladite composition pharmaceutique ou ledit médicament étant notamment adapté à une administration par les voies aérienne, orale, parentérale, locale, intramusculaire ou sous cutanée.
- [0133] Selon un mode de réalisation particulier, le véhicule pharmaceutiquement acceptable est tel que décrit ci-dessus.
- [0134] Ainsi, selon un mode de réalisation particulier, la composition pharmaceutique ou le

médicament comprend, à titre de véhicule pharmaceutiquement acceptable, (i) de 20% à 40% v/v d'esters éthyliques d'acides gras de l'huile d'œillette et (ii) de 60% à 80 % v/v d'huile de ricin.

[0135] Selon un autre mode de réalisation, la composition pharmaceutique ou le médicament comprend, à titre de véhicule pharmaceutiquement acceptable, (i) de 1 % à 5 % v/v de diméthylsulfoxyde, (ii) de 20 % à 40 % v/v d'esters éthyliques d'acides gras de l'huile d'œillette et (iii) de 60 % à 75 % v/v d'huile de ricin.

### **Définitions**

[0136] Tel qu'on l'utilise dans la présente description, le terme « environ » se réfère à un intervalle de valeurs de  $\pm 10 \%$  d'une valeur spécifique. A titre d'exemple, l'expression « environ 120 mg » comprend les valeurs de  $120 \text{ mg} \pm 10 \%$ , soit les valeurs de 108 mg à 132 mg.

[0137] Au sens de la présente description, les pourcentages se réfèrent à des pourcentages en poids par rapport au poids total de la formulation, sauf indication contraire.

[0138] Tel qu'on l'entend ici, les plages de valeur sous forme de « x-y » ou « de x à y » incluent les bornes x et y ainsi que les entiers compris entre ces bornes. A titre d'exemple, « 1-5 », ou « de 1 à 5 » désignent les entiers 1, 2, 3, 4 et 5. Les modes de réalisations préférés incluent chaque entier pris individuellement dans la plage de valeur, ainsi que toute sous-combinaison de ces entiers. A titre d'exemple, les valeurs préférées pour « 1-5 » peuvent comprendre les entiers 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, etc.

[0139] Tel qu'il est utilisé ici, le terme « sel pharmaceutiquement acceptable » se réfère à des sels qui sont, dans la portée d'un jugement médical sensé, appropriés pour le contact avec les tissus d'êtres humains et d'animaux sans toxicité excessive, irritation, réponse allergique, ou autres complications problématiques en proportion avec un rapport bénéfique / risque raisonnable.

[0140] Par sel pharmaceutiquement acceptable des composés de formule générale (I), on entend notamment les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates ou bisulfates, phosphates ou hydrogénophosphates, acétates, oxalates, benzoates, succinates, fumarates, maléates, lactates, citrates, tartrates, gluconates, méthanesulphonates, benzène-sulphonates et paratoluène-sulphonates.

[0141] Par atome d'halogène, on entend les éléments chimiques du groupe VII du tableau périodique des éléments, notamment, le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

[0142] Le terme radical alkyle de 1 à 3 ou 4 atomes de carbone désigne un radical hydrogéné-carboné, linéaire ou ramifié ; on peut citer par exemple le méthyle, l'éthyle, le propyle, l'isopropyle ou le tertio-butyle.

[0143] Par « PEG » ou « poly(éthylène glycol) » ou « polyéthylène glycol », on entend notamment des groupes  $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_m-$ , éventuellement terminés par un groupe

choisi parmi H, un alkyle en C1 à C3, ou des groupes  $-(\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2)_m\text{-}$ , éventuellement terminés par un groupe choisi parmi H, -OH, et un O-alkyle en C1 à C3, m étant choisi de 1 à 500, en particulier de 4 à 500, notamment de 30 à 60.

- [0144] La masse molaire moyenne du PEG peut notamment être indiquée après le terme « PEG » après le nom, par exemple PEG-1450 (1 450 g·mol<sup>-1</sup>).
- [0145] Par « PLA » ou « poly(acide lactique) » ou « acide polylactique », on entend notamment des groupes  $-(\text{C(=O)-CH(CH}_3\text{)-O})_p\text{-}$ , éventuellement terminés par un groupe choisi parmi H, un alkyle en C1 à C3, ou des groupes  $-(\text{O-CH(CH}_3\text{)-C(=O)})_p\text{-}$ , éventuellement terminés par un groupe choisi parmi -OH, et un O-alkyle en C1 à C3, p étant choisi de 1 à 2000, notamment de 5 à 500, particulièrement de 10 à 50.
- [0146] La masse molaire moyenne du PLA peut notamment être indiquée après le terme « PLA » après le nom, par exemple PLA-1036 (1 036 g·mol<sup>-1</sup>).
- [0147] Par « PLGA » ou « PLG », on entend un poly(acide lactique-co-acide glycolique), et notamment des groupes  $-(\text{C(=O)-CH(CH}_3\text{)-O})_p\text{-(C(=O)-CH}_2\text{-O)}_q\text{r-}$ , éventuellement terminés par un groupe choisi parmi H, un alkyle en C1 à C3, ou des groupes  $-(\text{O-CH}_2\text{-C(=O)})_q\text{-(O-CH(CH}_3\text{)-C(=O)})_p\text{r-}$ , éventuellement terminés par un groupe choisi parmi -OH, et un O-alkyle en C1 à C3, p, q et r étant tels que le polymère PLGA soit statistique ou à blocs, en particulier statistique, et notamment tels que la masse molaire moyenne du PLGA, par exemple indiquée après le terme « PLGA » après le nom, soit comprise de 200 à 4000, notamment de 800 à 1200 g·mol<sup>-1</sup>. p, q et r sont notamment tels que le pourcentage molaire d'acide lactique dans le PLGA est d'environ 20%. En particulier, p, q et r sont tels que le PLGA soit constitué de 12 unités d'acide lactique et de 3 unités d'acide glycolique.

## Exemple

### I. Synthèse de composés selon l'invention

- [0148] Tous les produits chimiques et solvants utilisés dans les synthèses sont de grade réactif et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a été distillé sur hydrure de calcium avant utilisation. La verrerie a été séchée à la flamme sous vide et refroidie sous azote à température ambiante. Toutes les réactions ont été effectuées sous azote sec et contrôlées par TLC.
- [0149] La purification a notamment été réalisée sur un CombiFlash avec un détecteur UV-vis et des colonnes RediSep. Les échantillons ont notamment été adsorbés sur de la Célite ou de la silice et chargés dans des cartouches à charge solide. Un gradient acétate d'éthyle/cyclohexane ou méthanol/dichlorométhane a notamment été utilisé. Les fractions ont notamment été collectées sur la base d'une détection à 254 nm.
- [0150] L'analyse et la purification par CLHP-SM ont notamment été effectuées à l'aide d'un système Waters (module de gradient binaire 2525, dégazeur en ligne, gestionnaire



[0155] [Tableaux1]

Réactifs	éq.	M (g/mol)	n (mmol)	m (mg)	V (mL)
Anhydride 5-fluoro-N-méthylisatoïque	1	195.03	1	195	/
2-amino-1,3-benzenediol	1,5	125	1.50	187	/
5-(2-méthyl-1,3-thiazol-4-yl)-2-thiophénecarbaldéhyde	1	209.00	1	209	/
Acide acétique	/	/	/	/	2

[0156] De l'anhydride N-méthyl-5-fluoro isatoïque (195 g/mol, 0,195 g, 1 mmol, 1 equiv.) obtenu comme décrit dans Gupta et al. (ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 1, 94–97), du 2-amino-1,3-benzenediol (125 g/mol, 0,187 g, 1,5 mmol, 1,5 equiv.) et du 5-(2-méthyl-1,3-thiazol-4-yl)-2-thiophénecarbaldéhyde disponible commercialement (209 g/mol, 0,209 g, 1 mmol, 1 equiv.) ont été dissouts dans de l'acide acétique (2 mL). Le mélange a été chauffé dans un synthétiseur à microondes à 120°C durant 3 h. Le mélange brut a été dilué dans de l'acétate d'éthyle. La phase organique a été lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO<sub>3</sub> et de l'eau distillée, puis séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et le solvant a été évaporé sous vide. La purification sur colonne de chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange d'élution de cyclohexane/acétate d'éthyle (90/10 à 70/30) a permis de récupérer le composé 4 du schéma ci-dessus sous forme d'une poudre jaunâtre (467,5 g/mol, 0,467 g, quantitatif). Ce composé correspond au composé 1 selon l'invention.

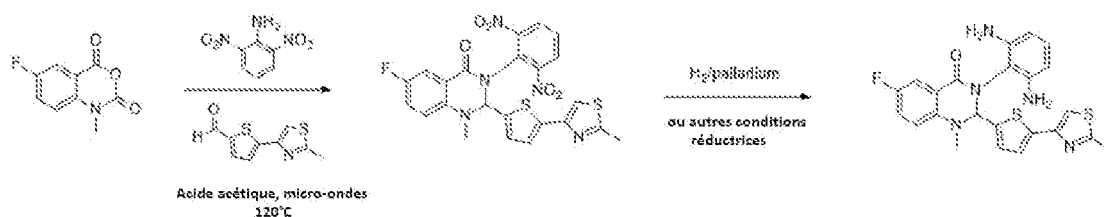
[0157] RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2,61 (s, 3H); 2,83 (s, 3H); 5,96 (s, 1H); 6,21 (dd, 1H, J = 1,1, J = 8,2); 6,42 (dd, 1H, J = 1,1, J = 8,1); 6,79 (dd, 1H, J = 4,2, J = 9); 6,86 (d, 1H, J = 3,7); 6,9 (t, 1H, J = 8,2); 7,21 (d, 1H, J = 3,6); 7,33 (td, 1H, J = 3,2, J = 8,8); 7,51 (dd, 1H, J = 3,1, J = 8,8); 7,66 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 9,82 (bs, 1H).

[0158] UPLC/MS : Temps de rétention : 2.95 min,

[0159] M+ H= 468.9

[0160] Préparation du composé 2 : synthèse du 3-(2,6-diamino phenyl)-6-fluoro-1-méthyl-2-(5-(2-méthylthiazol-4-yl)thiophen-2-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one

[0161] [Chem.11]



[0162] Le composé 2 selon l'invention peut être obtenu de manière similaire en suivant un protocole de synthèse tel que décrit précédemment pour le composé 1 en suivant le schéma de synthèse ci-dessus.

[0163] **II. Mesure d'évaluation de l'activité protectrice des composés de l'invention vis-à-vis de différentes toxines et virus**

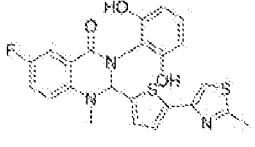
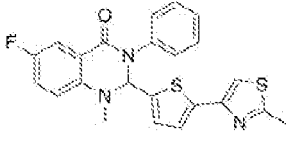
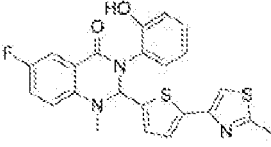
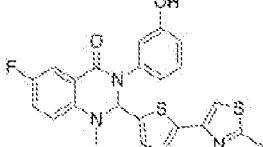
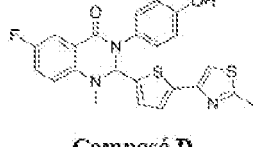
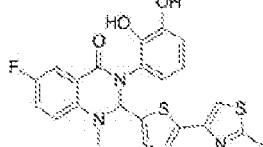
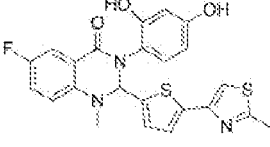
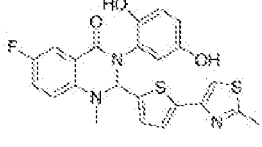
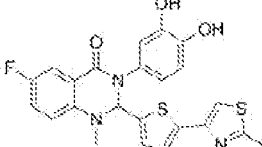
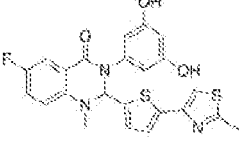
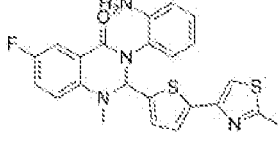
[0164] 1. Vis-à-vis de la toxine de Shiga, de la ricine et de l'abrine

[0165] *Protocole et calcul de l'EC<sub>50</sub>*

[0166] Les composés ont été testés soit sur cellules A549 (cellules épithéliales pulmonaires humaines) soit sur cellules HeLa (cellules de cancer utérin humain), contre les toxines de Shiga (Stx-1 et/ou Stx-2), contre la ricine, ou contre l'abrine. Les cellules humaines sont cultivées à 37°C dans une atmosphère contenant 5% de CO<sub>2</sub> dans des flasques de culture de 150 cm<sup>2</sup> dans du milieu DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) contenant 100 U/mL de pénicilline et 100 µg/mL de streptomycine. Les cellules sontensemencées à une densité de 50.000 cellules par puits dans des plaques 96 puits à fond en scintillant solide Cytostar-T. Les cellules (100 µL dans du DMEM complet: DMEM + 10% de sérum de veau fœtal, SVF) sont pré-incubées ou non avec les inhibiteurs (50 µL; différentes concentrations, pré-incubation de 3 h). Le **composé 1**, selon l'invention, a été préparé conformément au protocole présenté précédemment. Les **composés A à J**, hors invention, ont été préparés conformément aux protocoles présentés dans les demandes internationales WO2014/060586 A1 ou WO2020/109510 A1.

[0167] La structure de ces composés est indiquée dans le tableau suivant :

[0168] [Tableaux2]

 <p><b>Composé 1 :</b> (selon l'invention)</p>	 <p><b>Composé A</b> (hors invention)</p>	 <p><b>Composé B</b> (hors invention)</p>
 <p><b>Composé C</b> (hors invention)</p>	 <p><b>Composé D</b> (hors invention)</p>	 <p><b>Composé E</b> (hors invention)</p>
 <p><b>Composé F</b> (hors invention)</p>	 <p><b>Composé G</b> (hors invention)</p>	 <p><b>Composé H</b> (hors invention)</p>
 <p><b>Composé I</b> (hors invention)</p>	 <p><b>Composé J</b> (hors invention)</p>	

[0169] Ces composés, sous forme de poudre, ont ensuite été solubilisés dans le DMSO pur à une concentration de 10 mM. Cette solution est ensuite diluée dans le milieu de culture et utilisée dans les exemples ci-après dans une gamme de concentrations. Le milieu complet complétement de toxine de Shiga, de ricine, ou d'abrine (50  $\mu$ L, gamme de concentration variable) est ensuite ajouté à chaque puits. Après une incubation de 20 h, le milieu (200  $\mu$ L) est éliminé et remplacé par un milieu DMEM sans leucine (Eurobio) contenant 10% de SVF et 0,5  $\mu$ Ci/mL de [ $^{14}$ C]-leucine (GE). Après une incubation de 7 h à 37°C, l'incorporation de radioactivité par les cellules est déterminée par lecture des plaques par un compteur à scintillation Wallac 1450 Microbeta trilux (PE).

[0170] Comme ces toxines bloquent la synthèse des protéines, les cellules affectées ne sont plus capables d'incorporer la leucine radiomarquée dans leurs protéines. Par contre, les cellules traitées par des inhibiteurs synthétisent toujours des protéines et incorporent

donc l'acide aminé radiomarqué. Comme les cellules concentrent le radioélément suffisamment près du fond du puits, cela entraîne une excitation du scintillant contenu dans les plaques et conduit à l'émission de photons détectée par le compteur à scintillation (mesure en coups par minutes, cpm). Ces données sont ensuite exprimées en pourcentage de synthèse de protéine par les cellules. Les courbes de cytotoxicité peuvent ainsi être tracées sans inhibiteur ou en présence d'un inhibiteur. L'analyse des données par régression non linéaire permet d'estimer l'IC<sub>50</sub> en absence ou en présence de composé, soit la concentration de toxine pour laquelle on observe 50 % d'assimilation de leucine radioactive ce qui correspond à 50% de cellules viables. Plus la valeur de l'IC<sub>50</sub> est élevée, plus la protection cellulaire est importante car il faut alors une concentration plus élevée de toxine pour générer la même cytotoxicité.

- [0171] La courbe des valeurs d'IC<sub>50</sub> en fonction des concentrations en composé permet de calculer l'EC<sub>50</sub>, qui représente la concentration de produit donnant 50% de son effet protecteur antitoxine maximum. Plus l'EC<sub>50</sub> est faible, plus le composé est efficace.
- [0172] 2. Vis-à-vis des poxvirus vaccine et de la Myxomatose
- [0173] *Cytotoxicité des composés*
- [0174] Les cellules RK13 (ATCC CCL-37) (pour le virus de la myxomatose) et HeLa (ATCC-CCL2) (pour le virus de la vaccine) sont cultivées dans du DMEM sans rouge phenol (D1145; Sigma Aldrich) additionné de 10% SVF (Eurobio-Scientific), 1 mM sodium pyruvate (S8636; Sigma Aldrich), L-Glutamine (G7513; Sigma Aldrich) et une solution de Penicilline-Streptomycine (P0781; Sigma Aldrich).
- [0175] Les cellules sontensemencées entre 6000 et 8000 cellules par puits dans une plaque 96 puits Corning Cellbind dans du milieu DMEM complet. 24 h après ensemencement, les cellules sont traitées avec les **composés 1 et A à J** pour une série de concentrations. Les cellules sont ensuite incubées à 37 °C et 5% CO<sub>2</sub> pendant 3 à 6 jours.
- [0176] Un temps post-traitement les cellules sont marquées avec Image-iT DEAD Green Viability Stain (Invitrogen I10291) et avec MitoTracker Orange (Invitrogen M7510) 30 minutes à 37°C. Les cellules sont fixées avec de la formaline à 4% (Sigma) pendant 10 min, lavées au PBS et incubées avec du PBS Hoechst 33342 (1 mg/mL).
- [0177] L'acquisition des données par microscopie à haut contenu est réalisée sur un microscope Thermo CellInsight CX7 HCS microscope, utilisant un algorithme d'analyse compartimentale. Les résultats sont extraits, normalisés par rapport aux conditions non-traité et exprimés en moyenne de trois puits indépendants +/- SD.
- [0178] La concentration cytotoxique 50 % (CC<sub>50</sub>), qui correspond à la concentration en composé administré réduisant de 50 % la viabilité des cellules, a été déterminé pour chaque composé. Plus la valeur du CC<sub>50</sub> est faible, plus le composé est toxique pour les cellules.
- [0179] *Activité antivirale*

- [0180] L'activité antivirale est mesurée en utilisant la technologie ANCHOR (NeoVirTech). Les cellules sont cultivées dans les mêmes conditions que pour l'essai de cytotoxicité, traitées à 8 concentrations en triplicat et infectées avec le virus dérivé de la myxomatose MYXV-T1-ANCHOR (MOI 0,5) et le virus dérivé de la vaccine VacV-ANCHOR (MOI 0,1).
- [0181] Trois à quatre jours post-infection les cellules sont fixées dans les mêmes conditions que précédemment décrit, et incubées avec du PBS Hoechst 33342 (1 mg/mL).
- [0182] Les plaques sont imagées avec un microscope Thermo Scientific CellInsight CX7 HCS. Une analyse compartimentale couplée à un algorithme Spot Detector est utilisée pour détecter et quantifier le taux d'infection (nombre de cellules fluorescentes sur nombre total de cellules) et le taux de réplication (intensité des spots ANCHOR).
- [0183] Les résultats sont obtenus après mesure et analyse automatisée d'un minimum de 2000 cellules par puits par réplicat. Les résultats sont extraits, normalisés par rapport aux conditions infecté/non-traité et exprimées en moyenne de trois puits indépendants +/- SD.
- [0184] De la même manière qu'au point II.1., l' $EC_{50}$  a été déterminée pour chaque composé.

### **3. Résultats**

- [0185] Les résultats d' $EC_{50}$  pour chacun des composés vis-à-vis des toxines et des virus indiqués sont donnés dans le tableau suivant.

[0186] [Tableaux3]

Noms	EC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (nM)						CC <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (nM)		PM (Da)	Log S
	Stx1	Stx2	Ricin	Abrin	VACV	MYXV	HeLa	Rk13		
<b>Composé I :</b> (selon l'invention)	16 (n=5)	17 (n=5)	18 (n=3)	11 (n=3)	0,78	6	57700	18900	467,5	-5,33
<b>Composé A</b> (hors invention)	52 (n=2)	60 (n=4)	65 (n=3)	50 (n=2)	37,8	74,5	>50000	3350	435,5	-6,29
<b>Composé B</b> (hors invention)	25 (n=8)	22 (n=8)	26 (n=3)	35 (n=3)	3,6	19	39900	14000	451,5	-5,81
<b>Composé C</b> (hors invention)	62 (n=2)	71 (n=2)	55 (n=3)	48 (n=3)	32,2	85,8	29200	3510	451,5	-5,83
<b>Composé D :</b> (hors invention)	483				628	3800	20400	12900	451,5	-5,83
<b>Composé E</b> (hors invention)	32 (n=2)	35 (n=2)	47 (n=3)	44 (n=2)	4,8	11,5	8500	1300	467,5	-5,35
<b>Composé F</b> (hors invention)	1500				27,3		3600		467,5	-5,34
<b>Composé G</b> (hors invention)	642				19	237	36600	12600	467,5	-5,36
<b>Composé H</b> (hors invention)	2500								467,5	-5,36
<b>Composé I</b> (hors invention)	> 30 000				7300	9751	25900	20100	467,5	-5,36
<b>Composé J</b> (hors invention)	21 (n=3)	27 (n=3)	18 (n=2)	20 (n=2)	1	1,44	>50000	7460	450,5	-6,07

- [0187] Ces résultats montrent que les composés de formule (I), et en particulier le **composé 1** selon l'invention, ont des EC<sub>50</sub> très faibles. Ils présentent des propriétés améliorées en ce qui concerne la protection cellulaire contre les toxines de Shiga, la ricine et l'abrine et contre les virus de la vaccine et de la myxomatose, notamment par rapport à des composés équivalents de l'art antérieur.
- [0188] Il est en outre démontré que les composés de formule (I), et en particulier le **composé 1** selon l'invention, ont des valeurs élevées de CC<sub>50</sub>, synonymes d'une faible cytotoxicité de ces composés vis-à-vis des cellules traitées.
- [0189] Enfin, la solubilité calculée exprimée en log S, a été estimée par calcul *in silico*, pour chacun des composés. Plus la valeur du log S est élevée, plus la solubilité de la molécule est importante. Ces résultats montrent que les composés selon l'invention, notamment le **composé 1**, présentent une solubilité améliorée.
- [0190] En conclusion, ces résultats montrent que des composés selon l'invention, tel que le **composé 1**, présentent à la fois une activité inhibitrice efficace vis-à-vis des différentes toxines Shiga Stx-1, Stx-2, la ricine et l'abrine, ainsi que vis-à-vis des différents virus pox de la vaccine et de la myxomatose, sans poser de problème de cytotoxicité pour les cellules traitées. En outre, ces caractéristiques, notamment de solubilité, sont améliorées avec les composés selon l'invention par rapport à celles obtenues pour des composés de l'art antérieur.
- [0191] **III. Mesure de l'activité pharmacocinétique d'analogues de Rétro-2.2 et des composés de formule (I)**
- [0192] L'activité pharmacocinétique (concentration de la molécule dans le plasma (nM) en fonction du temps (h)) des analogues suivants de la molécule Rétro-2.2 a été testée : composé 1 (cercles blancs), Rétro-2.2 (composé B du tableau ci-dessus) (carrés blanc), composé C (triangles blancs) du tableau ci-dessus et composé E (losanges blancs), également rappelé dans le tableau ci-dessus. Les composés ont été administrés chez la souris femelle BALB/c par voie orale (gavage) ([Fig.1]) et par voie sous-cutanée ([Fig.2]) à une concentration de 33 mg/kg dans un mélange Lipiodol ®/huile de ricin dans des proportions massiques 30%/70%. La concentration plasmatique en ces composés a été mesurée par chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse en tandem (LC-MS-MS).
- [0193] Les résultats de ces essais montrent que le **composé 1** selon l'invention présente les meilleures propriétés pharmacocinétiques parmi toutes les molécules testées puisqu'elle permet la meilleure exposition en termes de concentration de la molécule, et ce pendant une durée prolongée. En outre, il est observé que la biodisponibilité relative du **composé 1** selon l'invention est meilleure lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée, puisque l'aire sous la courbe est supérieure comparée à une administration orale.

- [0194] Par ailleurs, l'activité pharmacocinétique du composé Rétro-2.2 a été comparée à celle du **composé 1** selon l'invention suite à une administration par voie sous-cutanée chez la souris femelle BALB/C à une concentration de 33 mg/kg dans une solution véhicule comprenant un mélange Lipiodol ®/huile de ricin dans des proportions massiques 30%/70% (**formulation B**) ou dans une solution véhicule telle que décrite dans le texte comprenant un mélange DMSO/Lipiodol ®/huile de ricin dans des proportions massiques 3%/29%/68% (**formulation C**).
- [0195] Pour préparer les formulations C, les molécules Rétro-2.2 et le **composé 1** selon l'invention, sous forme de poudre, ont été solubilisés dans du DMSO pur. La solution a été homogénéisée par vortex durant 30 secondes à vitesse maximale. Le Lipiodol ® a ensuite été ajouté. De nouveau, la solution a été homogénéisée par vortex durant 30 secondes à vitesse maximale. L'huile de ricin a été ajoutée doucement à la pipette. La solution a été homogénéisée en retournant le tube la contenant 20 fois. Elle a ensuite subi une sonication dans un bain d'eau à 37°C durant 30 minutes. De nouveau, la solution a été homogénéisée en retournant le tube la contenant 20 fois.
- [0196] Les résultats sont rapportés dans la [Fig.3] selon la représentation suivante : Rétro-2.2 dans formulation B (carrés blancs), Rétro-2.2 dans formulation C (carrés noirs), composé 1 selon l'invention dans formulation B (cercles blancs) et composé 1 selon l'invention dans formulation C (cercles noirs).
- [0197] Les résultats de ces essais montrent que tant pour la molécule Rétro-2.2 que pour le **composé 1** selon l'invention, la biodisponibilité relative est améliorée lorsque la molécule est administrée dans la formulation C. En outre, ces résultats montrent que le **composé 1** selon l'invention présente une biodisponibilité relative encore meilleure que celle de la molécule Rétro-2.2, quel que soit la solution véhicule utilisée.
- [0198] Enfin, une simulation d'une administration répétée de la molécule Rétro-2.2 et **du composé 1** selon l'invention a été produite sur la base des résultats obtenus à partir des paramètres pharmacocinétiques des essais d'une unique administration. Ces essais ont été réalisés par administration sous-cutanée chez la souris femelle BALB/c à une concentration de 33 mg/kg, deux fois par jour dans une **formulation C** comprenant un mélange DMSO/Lipiodol ®/huile de ricin dans des proportions massiques 3%/29%/68%.
- [0199] Les paramètres pharmacocinétiques obtenus avec Rétro-2.2 ou le **composé 1** selon l'invention dans une formulation C administrés par voie sous-cutanée ont été utilisés pour simuler les concentrations plasmiqes qui seraient obtenues en suivant deux injections sous-cutanées par jour, à 6 heures d'écart ([Fig.4]).
- [0200] Les résultats montrent que l'EC<sub>50</sub> de Rétro-2.2 contre la toxine ricine, l'abrine ou Stx est d'environ 20 ou 30 nM. Pour un **composé 1** selon l'invention, l'EC<sub>50</sub> est autour de ou inférieur à 20 nM. De ce fait, la simulation suggère que des injections sous-cutanées

deux fois par jour de Rétro-2.2 ou d'une composition selon l'invention devraient permettre d'atteindre des concentrations largement dix fois supérieures à leurs  $EC_{50}$  respectifs contre ces toxines durant une bonne partie de la journée. Ce critère doit être atteint pour valider une molécule dans des études précoces de développement de médicaments.

[0201] Il en est de même pour leur activité à l'encontre des virus pox.

## Revendications

[Revendication 1] Composé de formule générale (I) :



où

- p est égal à 1, 2 ou 3 ;
  - R<sup>1</sup> représente à chaque occurrence, de façon indépendante, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoxy de 1 à 3 atomes de carbone, notamment un groupe méthoxy, -NO<sub>2</sub>, ou -NH<sub>2</sub> ;
  - R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe choisi parmi -OH, -OCH<sub>3</sub>, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -OR<sup>4</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>5</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>, SO<sub>3</sub>H, ou un atome d'halogène ;
  - R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> représentent indépendamment les uns des autres un groupe de formule (II) -L-(X)<sub>i</sub>-(PEG)-(Y)<sub>j</sub>-Z, où :
    - i et j représentent indépendamment l'un de l'autre 0 ou 1 ;
    - L représente -C(=O)- ou -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=O)-, avec k étant égal à 1, 2 ou 3, en particulier 2 ;
    - R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, linéaire ou ramifié ;
    - X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un poly(acide lactique) ou un poly(acide lactique-co-acide glycolique) ;
    - PEG représente un poly(éthylène glycol) ;
    - Z représente un groupe choisi parmi H, un alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, -OH, un O-alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, ou -L-Re, où L est défini tel que précédemment et Re est un résidu de formule (I) relié au dit groupe -L-(X)<sub>i</sub>-(PEG)-(Y)<sub>j</sub>- défini précédemment par l'intermédiaire de son groupe R<sup>2</sup> ou R<sup>3</sup>, ledit groupe R<sup>2</sup> ou R<sup>3</sup> étant -OH, -NH<sub>2</sub> ou -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> ;
- ainsi que les formes stéréoisomères, les mélanges de formes stéréoisomères ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[Revendication 2] Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, dans lequel p est égal à 1.

[Revendication 3] Composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans lequel R<sup>1</sup> représente un atome d'halogène, en particulier un atome de fluor.

[Revendication 4] Composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent indé-

pendamment l'un de l'autre un groupe choisi parmi -OH, -OCH<sub>3</sub>, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -OR<sup>4</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>5</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>, SO<sub>3</sub>H, en particulier R<sup>3</sup>, représente un groupe -OH, où R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> sont tels que définis en revendication 1.

[Revendication 5] Composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, de formule générale (Ia) suivante :



où R<sup>2</sup> est tel que défini en revendication 1.

[Revendication 6] Composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, de formule générale (Ib) suivante :

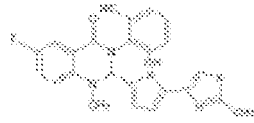


dans laquelle R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont choisis parmi les combinaisons suivantes : R<sup>2</sup> est un groupe -OH et R<sup>3</sup> est un groupe -NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> est un groupe -OH et R<sup>3</sup> est un groupe -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> est un groupe -OH et R<sup>3</sup> est un groupe -SH, R<sup>2</sup> est un groupe -OH et R<sup>3</sup> est un groupe -SO<sub>3</sub>H, R<sup>2</sup> est un groupe -OH et R<sup>3</sup> est un groupe -SMe, R<sup>2</sup> est un groupe -OH et R<sup>3</sup> est un groupe -OMe, R<sup>2</sup> est un groupe -OH et R<sup>3</sup> est un atome d'halogène, et en particulier est un atome de fluor, R<sup>2</sup> est un groupe -NH<sub>2</sub> et R<sup>3</sup> est un groupe -NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> est un groupe -NH<sub>2</sub> et R<sup>3</sup> est un groupe -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> est un groupe -NH<sub>2</sub> et R<sup>3</sup> est un groupe -SH, R<sup>2</sup> est un groupe -NH<sub>2</sub> et R<sup>3</sup> est un groupe -SO<sub>3</sub>H, R<sup>2</sup> est un groupe -NH<sub>2</sub> et R<sup>3</sup> est un groupe -SMe, R<sup>2</sup> est un groupe -NH<sub>2</sub> et R<sup>3</sup> est un groupe -OMe, R<sup>2</sup> est un groupe -NH<sub>2</sub> et R<sup>3</sup> est un atome d'halogène, et en particulier est un atome de fluor, R<sup>2</sup> est un groupe -SH et R<sup>3</sup> est un groupe -SH, R<sup>2</sup> est un groupe -SH et R<sup>3</sup> est un groupe -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> est un groupe -SH et R<sup>3</sup> est un groupe -SO<sub>3</sub>H, R<sup>2</sup> est un groupe -SH et R<sup>3</sup> est un groupe -SMe, R<sup>2</sup> est un groupe -SH et R<sup>3</sup> est un groupe -OMe, R<sup>2</sup> est un groupe -SH et R<sup>3</sup> est un atome d'halogène et en particulier est un atome de fluor, R<sup>2</sup> est un groupe -OMe et R<sup>3</sup> est un groupe -OMe, R<sup>2</sup> est un groupe -OMe et R<sup>3</sup> est un groupe -SMe, R<sup>2</sup> est un groupe -OMe et R<sup>3</sup> est un atome d'halogène, et en particulier est un atome de fluor, R<sup>2</sup> est un groupe -SMe et R<sup>3</sup> est un groupe -SMe, R<sup>2</sup> est un groupe -SMe et R<sup>3</sup> est un atome d'halogène, et en particulier est un atome de fluor, et R<sup>2</sup> est un atome d'halogène et en particulier est un atome de fluor et R<sup>3</sup> est atome d'halogène et en par-

ticulier est un atome de fluor, où Me est un méthyle.

[Revendication 7]

Composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, de formule suivante :



[Revendication 8]

Composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour son utilisation pour la prévention et/ou le traitement des désordres induits par les toxines à mode d'action intracellulaire utilisant le transport rétrograde, ou par les virus ou bactéries utilisant le transport rétrograde et/ou dépendant de la syntaxine 5 pour infecter les cellules, notamment les virus ou bactéries entrant dans les cellules par endocytose, ou par les parasites intracellulaires.

[Revendication 9]

Composé pour son utilisation selon la revendication 8, caractérisé en ce que lesdites toxines à mode d'action intracellulaire utilisant le transport rétrograde sont choisies parmi la ricine, l'abrine, la toxine de Shiga et les toxines Shiga-like produites par *Shigella dysenteriae* et *E. coli*, la toxine pertussique, la cytotoxine subtilase et l'entérotoxine thermolabile.

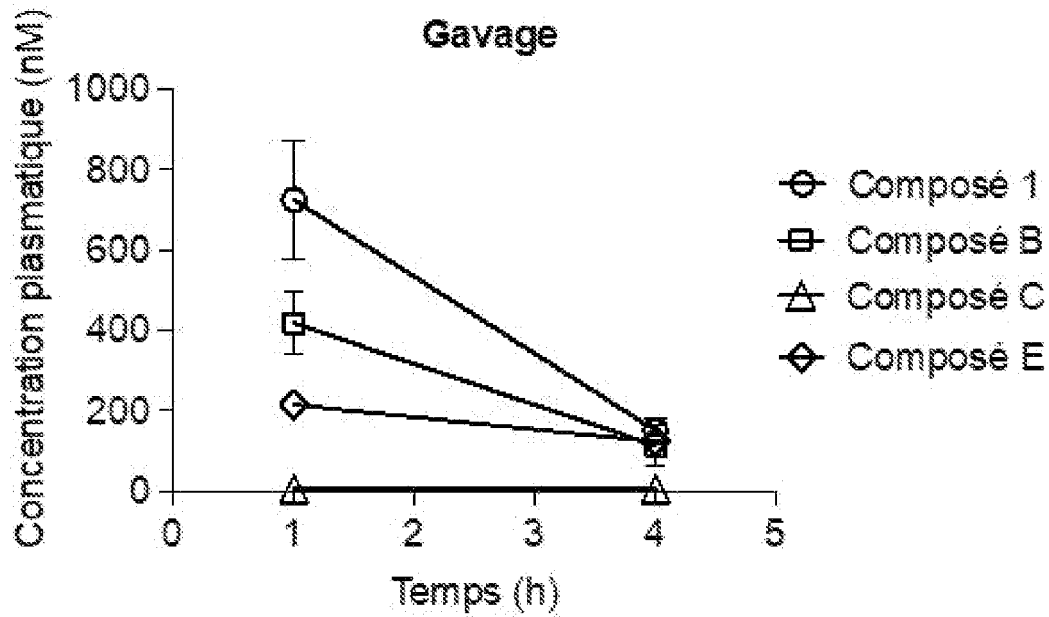
[Revendication 10]

Composé pour son utilisation selon la revendication 8, caractérisé en ce que lesdits virus sont les virus pox, notamment le virus de la variole, le virus monkeypox, le virus de la vaccine et les leporipoxvirus, en particulier le virus de la myxomatose, les virus adéno-associés, en particulier de sérotype 2, les polyomavirus, notamment le polyomavirus JC et le polyomavirus BK, les papillomavirus, les filovirus, notamment les virus Ebola et le virus Marburg, les entérovirus, notamment l'entérovirus 71, les herpesvirus, notamment le virus Herpes simplex de type 2 et le cytomégalovirus (hCMV), les virus du genre Arenavirus, notamment le virus de la chorioméningite lymphocytaire, et les pneumovirus, notamment le virus respiratoire syncytial.

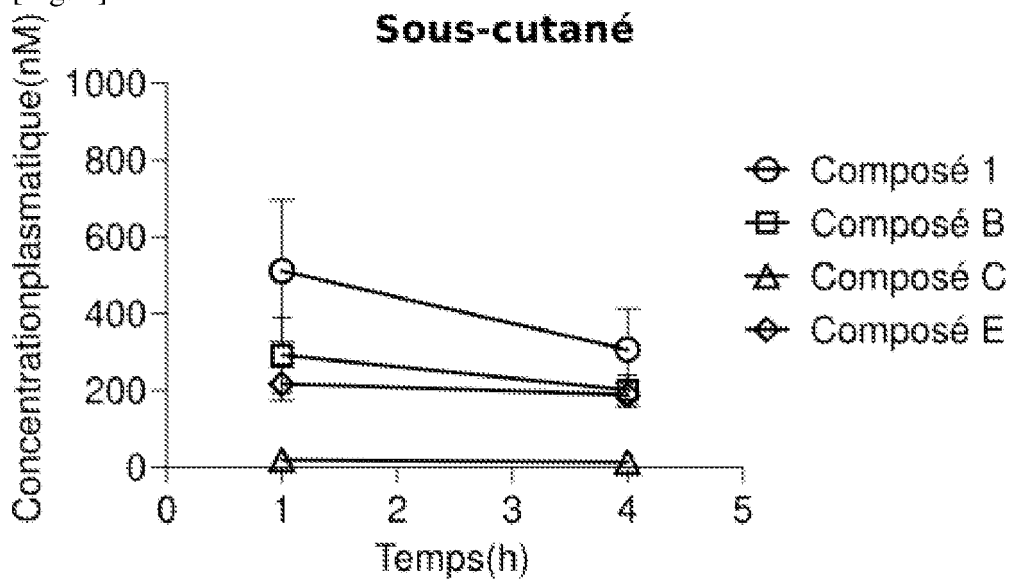
[Revendication 11]

Composition pharmaceutique ou médicament comprenant au moins un composé de formule générale (I) tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 7 en tant que principe actif, et un véhicule pharmaceutiquement acceptable, ladite composition pharmaceutique ou ledit médicament étant notamment adapté à une administration par les voies aérienne, orale, parentérale, locale, intramusculaire ou sous-cutanée.

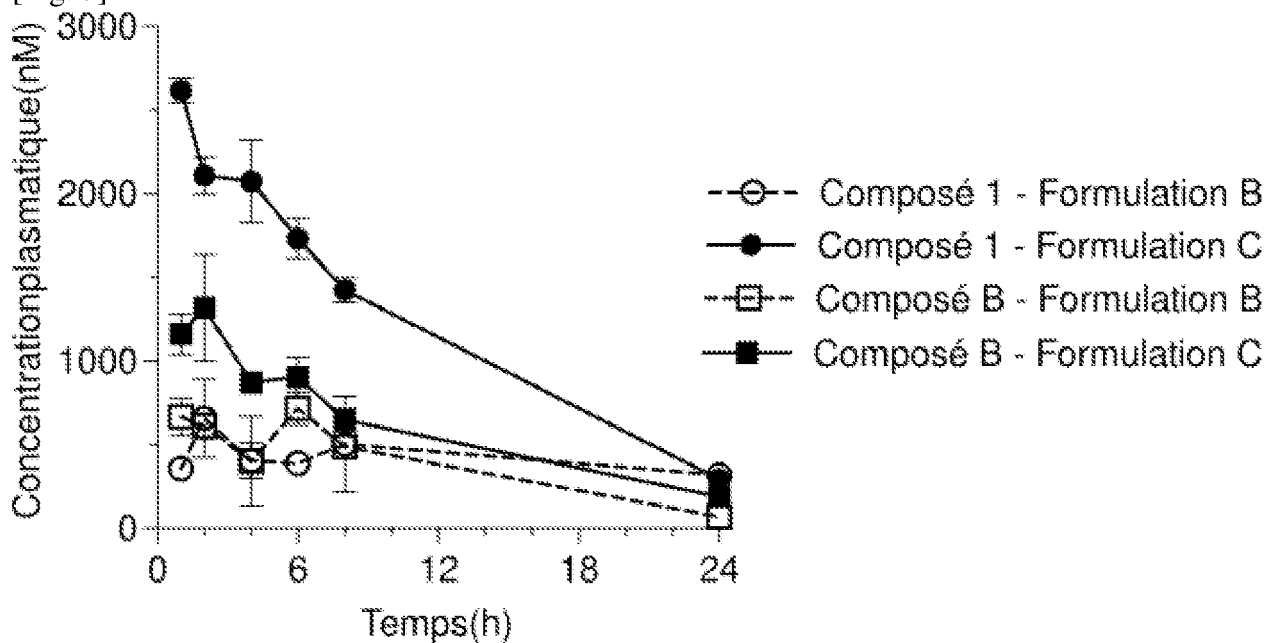
[Fig. 1]



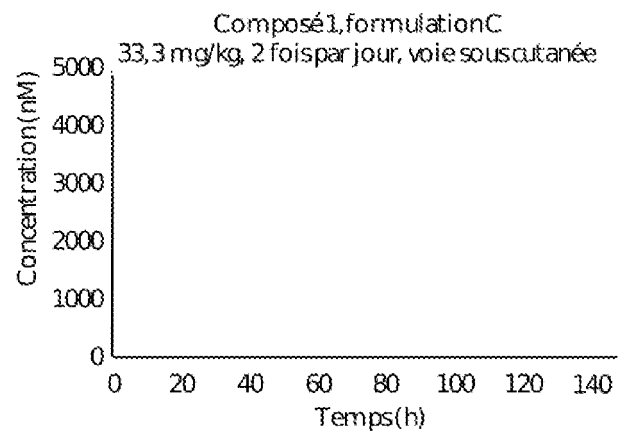
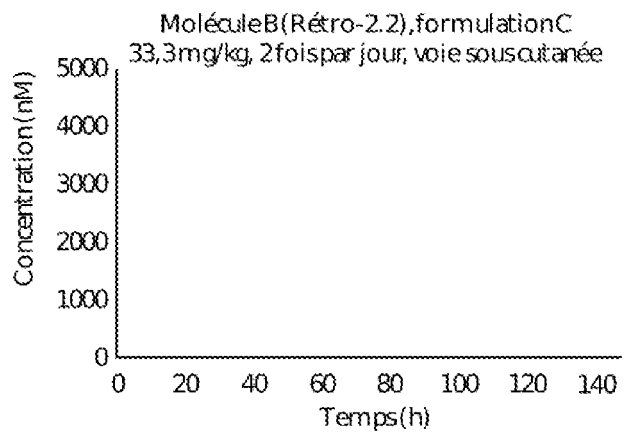
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

**FA 904820**  
**FR 2203227**

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
<b>A, D</b>	<b>WO 2014/060586 A1 (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE [FR]; INST CURIE [FR]) 24 avril 2014 (2014-04-24) * revendications 1, 2, 7, 10-12; composés 42, 61, 65, 66 *</b> -----	<b>1-11</b>	<b>C07D417/14 A61K31/517 A61P31/00 A61P31/12 A61P33/00</b>
<b>A</b>	<b>CN 110 372 692 A (INST MILITARY MEDICINE ACADEMY MILITARY SCIENCES PLA) 25 octobre 2019 (2019-10-25) * revendication 1; composés 1, 2, 5-9 *</b> -----	<b>1-11</b>	
<b>A, D</b>	<b>WO 2020/109510 A1 (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE [FR]) 4 juin 2020 (2020-06-04) * revendications 1, 7-12; composé 7 *</b> -----	<b>1-11</b>	
			<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)</b>
			<b>C07D A61K A61P</b>
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
<b>13 octobre 2022</b>		<b>Moriggi, J</b>	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul                      Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un                      autre document de la même catégorie                      A : arrière-plan technologique                      O : divulgation non-écrite                      P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention                      E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure                      à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date                      de dépôt ou qu'à une date postérieure.                      D : cité dans la demande                      L : cité pour d'autres raisons                      .....                      &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2203227 FA 904820**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.  
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **13-10-2022**  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
<b>WO 2014060586 A1</b>	<b>24-04-2014</b>	<b>DK 2909184 T3</b>	<b>10-05-2021</b>
		<b>EP 2722328 A1</b>	<b>23-04-2014</b>
		<b>EP 2909184 A1</b>	<b>26-08-2015</b>
		<b>ES 2866551 T3</b>	<b>19-10-2021</b>
		<b>US 2015291568 A1</b>	<b>15-10-2015</b>
		<b>WO 2014060586 A1</b>	<b>24-04-2014</b>
-----			
<b>CN 110372692 A</b>	<b>25-10-2019</b>	<b>AUCUN</b>	
-----			
<b>WO 2020109510 A1</b>	<b>04-06-2020</b>	<b>AU 2019387338 A1</b>	<b>24-06-2021</b>
		<b>BR 112021010117 A2</b>	<b>24-08-2021</b>
		<b>CA 3120813 A1</b>	<b>04-06-2020</b>
		<b>CN 113164482 A</b>	<b>23-07-2021</b>
		<b>EP 3886859 A1</b>	<b>06-10-2021</b>
		<b>FR 3088823 A1</b>	<b>29-05-2020</b>
		<b>JP 2022510880 A</b>	<b>28-01-2022</b>
		<b>KR 20210096132 A</b>	<b>04-08-2021</b>
		<b>US 2022002289 A1</b>	<b>06-01-2022</b>
<b>WO 2020109510 A1</b>	<b>04-06-2020</b>		
-----			