

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
09 novembre 2017 (09.11.2017)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2017/191420 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/167 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2017/051079

(22) Date de dépôt international :
04 mai 2017 (04.05.2017)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1654058 04 mai 2016 (04.05.2016) FR

(71) Déposant : APTEEUS [FR/FR] ; Faculté de pharmacie, 3
rue du Professeur Laguesse, 59000 LILLE (FR).

(72) Inventeurs : BEGHYN, Terence ; 17, rue Jean de la Fon-
taine, 59320 HAUBOURDIN (FR). DEPREZ, Benoît ; 19,
rue des Célestines, 59000 LILLE (FR). MOREAU, Ca-
mille ; 36, rue Inkermann, Résidence Gounod III - Ap-
partement 234, 59000 LILLE (FR). JEOUAL, Abdallah
; 11/13 Place Paul Dombrowski, 59260 LILLE-HELLEM-
MES (FR).

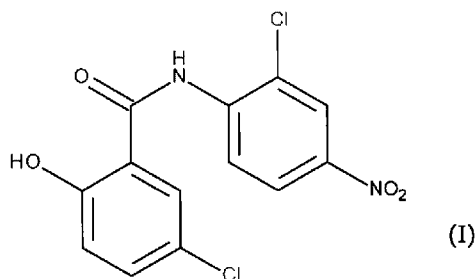
(74) Mandataire : NEVANT, Marc et al. ; CABINET BEAU
DE LOMENIE, 158 Rue de l'Université, 75340 PARIS CE-
DEX 07 (FR).

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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,
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, 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).

(54) Title: CHEMICAL COMPOUND USEFUL FOR THE TREATMENT OF IMPAIRED VERY-LONG-CHAIN FATTY ACID CATABOLISM, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAID COMPOUND

(54) Titre : COMPOSÉ UTILE POUR LE TRAITEMENT D'UN DÉFICIT DU CATABOLISME DES ACIDES GRAS A TRÈS LONGUE CHAÎNE ET COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT LEDIT COMPOSÉ



(57) Abstract: The invention relates to a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, clathrate, hydrate or polymorph of said compound for use in the treatment or prophylaxis of a disease caused by impaired peroxisomal very-long-chain fatty acid catabolism.

(57) Abrégé : L'invention concerne un composé de formule (I); ou un sel, solvate, clathrate, hydrate, ou polymorphe pharmaceutiquement acceptable dudit composé, pour son utilisation pour le traitement ou la prévention d'une maladie causée par un défaut du catabolisme des acides gras à très longue chaîne du peroxysome.

[Suite sur la page suivante]



WO 2017/191420 A1

Publiée:

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

Composé utile pour le traitement d'un déficit du catabolisme des acides gras à très longue chaîne et composition pharmaceutique comprenant ledit composé

5 La présente invention concerne un composé pour son utilisation dans le traitement, la prévention ou le diagnostic des maladies génétiques provoquant un déficit de catabolisme par oxydation des acides gras à très longue chaîne (AGTLC) dans toutes les cellules de l'organisme et par conséquent une accumulation de ces acides gras, tels que les acides béhénique (acide docosanoïque, C22:0), lignocérique
10 (acide tétracosanoïque, C24:0) et cérotique (acide hexacosanoïque, C26:0). La présente invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant ledit composé.

 Les acides gras contenant plus de 22 atomes de carbone (C24:0 et C26:0) ont deux sources : une origine alimentaire et une synthèse endogène. La synthèse des
15 acides gras de taille supérieure à 16 hydrates de carbone est due à un système d'élongation présent à la fois dans les mitochondries et dans les microsomes. Le catabolisme des AGTLC est assuré par le peroxysome, organelle cellulaire dans lequel on retrouve toutes les enzymes assurant la bêta-oxydation des AGTLC.

 Il existe des pathologies provoquées par une mauvaise biogénèse du
20 peroxysome empêchant le catabolisme des AGTLC. On les regroupe sous le terme de syndrome de Zellweger (Steinberg et al. 2003). Le syndrome de Zellweger est provoqué par une mutation dans l'une des protéines du peroxysome (peroxines) : PEX1, PEX2, PEX3, PEX5, PEX6, PEX10, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, ou PEX26. On distingue parfois dans cette famille des variants phénotypiques comme
25 l'adrénoleucodystrophie néonatale et le syndrome de Refsum infantile. Ces pathologies se caractérisent et sont diagnostiquées par une accumulation d'AGTLC dans l'organisme.

 D'autres pathologies sont provoquées par la perte de fonction d'une seule enzyme peroxysomale. C'est le cas par exemple pour l'adrénoleucodystrophie liée à
30 l'X (Steinberg et al. 1999), provoquée par la perte de fonction du transporteur ABC peroxysomal codé par le gène ABCD1 ; la déficience en ACOX1 (Vanderver et al. 2014) est provoquée par une mutation dans le gène codant pour l'Acyl-CoA oxidase

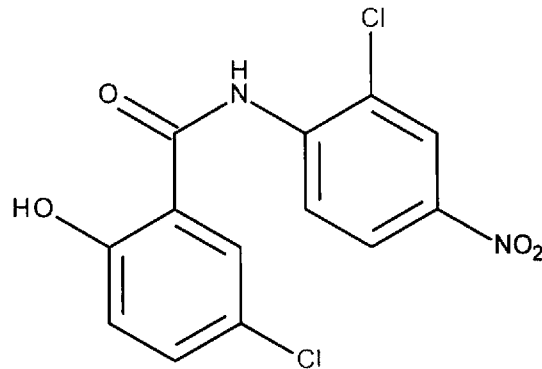
de type 1 ; la déficience en protéine bi-fonctionnelle peroxysomale (HSD17B4) est provoquée par une mutation dans l'enzyme peroxysomale portant les activités énoyl-CoA hydratase et 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (Vanderver, op. cit.). La perte de fonction d'une de ces enzymes du peroxysome provoque l'accumulation d'AGTLC dans l'organisme.

L'accumulation des AGTLC porte sur toutes les cellules de tous les tissus. On retrouve alors les AGTLC à des niveaux trop élevés dans la circulation sanguine et leur dosage plasmatique fait d'ailleurs partie du diagnostic de ces pathologies. L'accumulation des AGTLC dans certains organes comme par exemple le cerveau, la moelle épinière, les nerfs périphériques ont un impact clinique important. Les symptômes sont notamment neurodégénératifs.

Il n'existe aucun traitement curatif de ces pathologies. Les seuls traitements disponibles sont symptomatiques. Une étude, menée chez des garçons atteints d'adrénoleucodystrophie liée à l'X présymptomatique, a montré que l'administration d'huile de Lorenzo provoque une réduction de l'acide hexacosanoïque (C26:0) et réduit le risque de développer des anomalies cérébrales décelables à l'IRM (Kaplan et al. 1993). Des essais de traitement par thérapie génique sont également en cours d'expérimentation chez l'homme (Cartier et al. 2012).

Le but de la présente invention est de proposer un composé qui permet de rétablir la fonction catabolique des AGTLC (acides gras en C22, C24 et C26), de réduire ainsi leur accumulation en augmentant les quantités d'acides palmitique et stéarique et de rétablir des quantités normales des acides béhénique, lignocérique et cérotique dans les cellules de l'organisme. Ce composé est susceptible d'être utilisé pour le traitement ou la prévention des maladies causées par l'accumulation d'AGTLC. La présente invention propose donc un composé pour son utilisation dans le traitement ou la prévention d'une maladie causée par un défaut de la fonction catabolique des AGTLC du peroxysome, lui-même causé, exclusivement ou non, par une mutation sur les gènes codant pour les peroxines et plus particulièrement sur les gènes codant pour PEX1, PEX2 - PXMP3, PEX3, PEX5, PEX6, PEX7, PEX10, PEX11A, PEX11B, PEX11G, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX26, PEX28, PEX30 ou PEX31, ou sur les gènes codant une enzyme impliquée dans le catabolisme ou le transport d'AGTLC dont la perte de fonction entraîne une accumulation d'AGTLC, et

plus particulièrement les gènes ABCD1, ACOX1 ou le gène codant pour la protéine bi-fonctionnelle peroxysomale HSD17B4 (énoyl-CoA hydratase et 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase), ledit composé étant de formule (I) suivante :



(I).

5 L'invention propose également un sel, solvate, clathrate, hydrate ou polymorphe pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I) pour l'utilisation susmentionnée, ainsi qu'un composé susceptible d'être métabolisé par un organisme vivant en un composé de formule (I) ou en sel, solvate, clathrate, hydrate ou polymorphe pharmaceutiquement acceptable dudit composé de formule (I),
10 toujours pour l'utilisation susmentionnée.

Le composé selon la présente invention permet de traiter ou de prévenir une maladie causée partiellement ou totalement par un défaut du catabolisme des AGTLC du peroxysome, lui-même causé, exclusivement ou non, par une mutation sur les gènes codant pour les peroxines et plus particulièrement sur les gènes codant pour
15 PEX1, PEX2 - PXMP3, PEX3, PEX5, PEX6, PEX7, PEX10, PEX11A, PEX11B, PEX11G, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX26, PEX28, PEX30 ou PEX31, ou sur les gènes codant une enzyme impliquée dans le catabolisme ou le transport d'AGTLC dont la perte de fonction entraîne une accumulation d'AGTLC, et plus particulièrement les gènes ABCD1, ACOX1 ou le gène codant pour la protéine bi-
20 fonctionnelle peroxysomale (énoyl-CoA hydratase et 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase). Le composé selon l'invention permet de supprimer ou d'atténuer un ou plusieurs symptômes de cette maladie.

Le composé selon l'invention peut être administré à tout patient atteint d'une maladie telle que définie ci-dessus.

Le terme « patient » englobe, au sens de la présente invention, tout être vivant, animal, notamment un mammifère et en particulier un être humain.

Le composé de formule (I) répond au nom chimique de 5-chloro-N-(2-chloro-4-nitrophényl)-2-hydroxybenzamide (CAS n° 50-65-7), et sa dénomination commune internationale est niclosamide. La préparation de ce composé est décrite dans le
5 brevet US 3 079 297.

Le composé de formule (I) peut être utilisé sous la forme de sels avec notamment une base minérale ou organique non toxique, de préférence pharmaceutiquement acceptable. Parmi les bases minérales, on peut utiliser par
10 exemple les hydroxydes de sodium, de potassium, de magnésium ou de calcium. Parmi les bases organiques, on peut utiliser par exemple les amines, les aminoalcools, des acides aminés basiques tels que la lysine ou l'arginine ou encore des composés porteurs d'une fonction ammonium quaternaire tels que par exemple la bétaine ou la choline. Les sels du composé de formule (I) avec une base minérale
15 ou organique peuvent être obtenus de façon classique, en utilisant les méthodes bien connues de l'homme de métier, par exemple en mélangeant des quantités stoechiométriques de composé de formule (I) et de la base dans un solvant, tel que par exemple l'eau ou un mélange hydroalcoolique, et en lyophilisant ensuite la solution obtenue.

20 De manière avantageuse, le composé de formule (I) se présente sous la forme d'un sel avec l'éthanolamine. La préparation de ce sel est décrite par exemple dans le brevet US 3 113 067.

Le terme « polymorphe » désigne, selon la présente invention, toute forme ou mélange de formes amorphe ou cristalline de la molécule active.

25 Le composé selon l'invention est généralement administré sous la forme d'une composition pharmaceutique en association ou mélange avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables afin d'obtenir des formes administrables par exemple par voie parentérale ou par voie orale.

30 Dans le cas de formes injectables, on utilisera avantageusement le composé de formule (I) sous forme de sel soluble dans un milieu aqueux. Comme indiqué précédemment, le sel est préférentiellement formé entre un composé de formule (I) et une base non toxique pharmaceutiquement acceptable. La composition peut être

soit une solution du composé dans un milieu aqueux isotonique en présence d'excipients solubles, soit un lyophilisat du composé auquel le solvant de dilution est ajouté de façon extemporanée. Ces compositions pourront être injectées sous forme de perfusion ou en bolus en fonction des besoins du patient.

5 Les formes administrables par voie orale seront de préférence présentées sous forme d'une gélule ou d'un comprimé contenant le composé de l'invention broyé finement ou mieux, micronisé, et mélangé avec des excipients connus de l'homme du métier, tels que par exemple du lactose, de l'amidon prégélatinisé et du stéarate de magnésium. Dans un mode de réalisation avantageux de forme administrable par
10 voie orale, on utilisera le composé de formule (I) sous forme de sel soluble dans un milieu aqueux.

Ainsi, selon un second aspect, la présente invention concerne une composition pharmaceutique pour son utilisation pour le traitement ou la prévention d'une maladie causée par une accumulation d'acides gras à très longue chaîne dans
15 l'organisme, ladite composition comprenant, en tant que molécule active, un composé de formule (I) ou un sel, solvate, clathrate, hydrate, ou polymorphe pharmaceutiquement acceptable dudit composé, et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

L'homme du métier est à même de déterminer si une maladie est causée par un
20 défaut de catabolisme des acides gras à très longue chaîne (et donc une accumulation de ces acides gras dans l'organisme). Il est en effet possible d'étudier le catabolisme des acides gras à très longue chaîne par un dosage sanguin des AGTLC et sur une culture de cellules primaires provenant d'une biopsie réalisée chez le patient. Ces tests sont largement décrits dans la littérature et réalisés dans le
25 cadre du diagnostic de telles maladies.

L'invention concerne en outre une méthode de traitement ou de prévention d'une maladie causée par une accumulation d'acides gras à très longue chaîne qui comprend l'administration, à un sujet en ayant besoin, d'une quantité thérapeutiquement efficace, d'un composé de formule (I) ou d'un sel, solvate,
30 clathrate, hydrate, ou polymorphe pharmaceutiquement acceptable dudit composé.

La présente invention, ses caractéristiques et les divers avantages qu'elle procure sera mieux comprise à l'aide des exemples qui suivent et des figures annexées dans lesquelles :

- la Figure 1 illustre les quantités intracellulaires, rapportées au nombre de
5 cellules, des acides gras de longueur C16 à C24 marqués par 4 atomes de deutérium et provenant de la bêta-oxydation de l'acide cérotique exogène marqué au deutérium et ajouté dans le milieu de culture à une concentration de 20 μ M. Les barres noires correspondent aux quantités d'acides gras dans des fibroblastes sains n'ayant aucun défaut de fonction du peroxysome. Les barres grises correspondent aux quantités
10 d'acides gras dans des cellules d'un patient possédant une dysfonction de l'Acyl-CoA oxydase 1 peroxysomale provoquée par une mutation génétique. En gris foncé, les cellules ont été traitées par le DMSO (véhicule), en gris clair, les cellules ont été traitées par le niclosamide à une concentration supérieure à 10 μ M.

- la Figure 2 illustre l'effet dose-dépendant du niclosamide sur les quantités
15 intracellulaires des acides gras de longueur C16 à C24 provenant de la bêta-oxydation de l'acide cérotique marqué au deutérium (triangles) ainsi que l'effet du niclosamide sur la quantité intracellulaire d'acide cérotique naturellement présent (ronds).

- la Figure 3 illustre les ratios mesurés des quantités intracellulaires d'acides
20 gras C24/C16, C24/C18 et C24/C22 qui sont le reflet de la fonction de bêta-oxydation peroxysomale permettant le catabolisme des AGTLC en acides gras plus courts (C16 et C18). Les barres noires correspondent aux ratios mesurés dans des fibroblastes sains, les barres gris foncé et gris clair correspondent aux ratios mesurés dans des
25 cellules d'un patient possédant une dysfonction de l'Acyl-CoA oxydase 1 peroxysomale provoquée par une mutation génétique, traitées respectivement par du DMSO (véhicule) ou du niclosamide à une concentration supérieure à 10 μ M.

- la Figure 4 illustre l'effet du niclosamide en fonction de la dose sur les ratios d'acides gras C24/C16, C24/C18 et C24/C22.

- la Figure 5 illustre l'effet du niclosamide sur les ratios d'acides gras C24/C16 et
30 C24/C18 dans des cellules ayant perdu leur fonction peroxysomale (triangles) ou dans des cellules saines (ronds).

- la Figure 6 illustre le dosage plasmatique des AGTLC (C22, C24 et C26) ainsi que les ratios C24/C22 et C26/C22 chez un patient ayant une déficience en enzyme ACOX1, avant et après avoir été traité par le niclosamide. Le niveau de ces acides et leurs ratios reflètent la fonction de beta-oxydation peroxysomale.

5 - la Figure 7 illustre le dosage plasmatique des acides gras ramifiés phytanique (PHY) et pristanique (PRI) ainsi que leur ratio chez un patient ayant une déficience en enzyme ACOX1, avant et après avoir été traité par le niclosamide. Le niveau de ces acides et leur ratio reflètent une autre fonction peroxysomale d'oxydation des acides branchés.

10 Dans les figures 6 et 7, la barre de gauche (A) représente la moyenne de 5 dosages réalisés dans les deux années précédant l'initiation du traitement par le niclosamide, et la barre de droite (B) représente la moyenne de 3 dosages réalisés entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois de traitement. Les niveaux plasmatiques sont exprimés en nmol/mL. Les limites au dessus desquelles les concentrations sont considérées
15 comme pathologiques sont indiquées par des traits horizontaux rouges.

EXEMPLES

Les exemples qui suivent, donnés à titre illustratif, ont été mis en œuvre sur des cellules humaines non modifiées issues d'hommes sains (contrôles) d'une part, et
20 d'hommes souffrant d'un défaut de fonction peroxysomale (noté MAP007) d'autre part.

Exemple 1

Des fibroblastes primaires de peau de patient ont été cultivées dans un milieu de culture contenant du DMEM / HAM F10 50/50, 10% FBS (sérum foetal bovin) et 1% d'antibiotiques. Lors du premier changement de milieu, le niclosamide, sous
5 forme d'une solution dans le DMSO à 10mM (ou le DMSO pour les contrôles) a été ajouté une première fois au milieu de culture aux concentrations désirées. Les cellules saines n'ont pas été traitées. Après 48h d'incubation, le milieu de culture a été changé à nouveau et complété par de l'acide cérotique marqué au deutérium à la concentration de 20µM et de l'alpha-cyclodextrine aidant à la solubilisation de l'acide
10 cérotique à la concentration de 0,3mg/mL. Le niclosamide a été ajouté une seconde fois aux concentrations désirées. Les cellules ont été incubées 48h. Après la période d'incubation, les cellules ont été lavées au PBS, comptées par imagerie après marquage des noyaux et lysées par des cycles de congélation-décongélation. Les échantillons ont été dérivatisés par du diméthylaminoéthanol et repris dans de
15 l'acétonitrile avant d'être analysés par LC-MS/MS. Les transitions MRM (acronyme de l'anglais « Multiple Reaction Monitoring ») spécifiques des acides gras dérivatisés par le diméthylaminoéthanol permettent leur détection et leur quantification par spectrométrie de masse.

Comme le montre la figure 1, le niclosamide est capable de rétablir des
20 quantités normales des acides gras les plus longs (C24 et C22) et d'augmenter les quantités d'acides gras à 16 et 18 atomes de carbone, preuve que les AGTLC ne s'accumulent plus dans les cellules. Le non-retour à la normale des taux de C16 et C18 peut être expliqué par l'effet découplant des mitochondries ayant pour effet une augmentation de l'oxydation des acides gras longs (C16 et C18) dans les cellules.

25 La figure 2 montre que l'effet observé sur la figure 1 est dépendant de la dose de niclosamide. La figure 2 montre en effet que le niclosamide est capable de diminuer la quantité d'acide cérotique C26 non marqué et d'en rétablir une quantité normale mesurée sur des cellules saines (0,2 sur l'échelle).

La figure 3 montre que dans le cas d'une perte de fonction peroxysomale, les
30 rapports C24/C16, C24/C18 et C24/C22 sont augmentés par rapport à ceux issus de cellules saines. Le niclosamide, capable de corriger la fonction peroxysomale, diminue significativement ces 3 ratios.

La figure 4 montre que le niclosamide rétablit la fonction peroxysomale des cellules atteintes avec un effet dépendant de la dose.

Exemple 2

Des fibroblastes primaires ont été cultivés dans un milieu DMEM-HAM F10
5 50/50, 10% FBS, 1% d'antibiotiques, 2 μ M d'acide cérotique marqué au deutérium et méthyl-bêta-cyclodextrine (6 équivalents par rapport à l'acide cérotique). Les cellules ont été amplifiées pendant 3 jours. Le milieu de culture a été renouvelé une première fois et le niclosamide, sous forme d'une solution dans le DMSO à 10mM (ou le DMSO pour les contrôles) a été ajouté aux concentrations désirées. Les cellules ont été
10 incubées 48h, puis le milieu de culture a été renouvelé une seconde fois avec un nouvel ajout de niclosamide aux concentrations désirées. Les cellules ont été incubées 48h. Après la période d'incubation, les cellules ont été lavées au PBS, comptées par imagerie après marquage des noyaux et lysées par des cycles de congélation-décongélation. Les échantillons ont été dérivatisés par du
15 diméthylaminoéthanol, repris dans l'acétonitrile avant d'être analysés par LC-MS-MS. Les transitions MRM spécifiques des acides gras dérivatisés par le diméthylaminoéthanol permettent leur détection et leur quantification par spectrométrie de masse.

La figure 5 montre que l'effet du niclosamide est spécifique des cellules ayant
20 perdu leur fonction peroxysomale. Des cellules possédant une fonction peroxysomale normale ne sont pas sensibles au niclosamide. Le niclosamide permet de rétablir des ratios d'acides gras proches de ceux des cellules saines.

Exemple 3

Un patient souffrant d'une déficience en enzyme ACOX1 a été traité au long
25 cours avec une prise biquotidienne (matin et soir) de 500mg de niclosamide. Un dosage plasmatique a été réalisé à des intervalles réguliers et a mis en évidence une concentration plasmatique en niclosamide de l'ordre de 400 nM.

Des dosages plasmatiques des acides gras à très longue chaîne (C22, C24, C26), et des acides phytanique (PHY) et pristanique (PRIST), ont été réalisés avant
30 et durant le traitement : 5 dosages dans les deux années précédant l'initiation du traitement, et 3 dosages entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois de traitement. Les résultats sont représentés sur les figures 6 et 7. Chez un patient atteint d'une déficience en

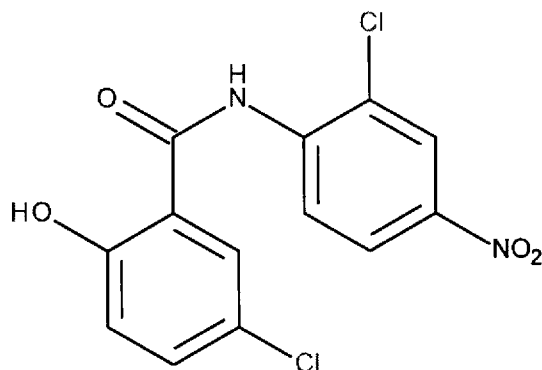
enzyme ACOX1, il y a une élévation des concentrations en AGTLC de longueurs C24 et C26 confirmée par des ratios C24/C22 et C26/C22 supérieurs aux limites. Les niveaux d'acides phytanique et pristanique chez ces patients ne dépassent pas les valeurs maximales physiologiques, leur ratio est également normal. Le traitement par
5 le niclosamide chez le patient porteur d'une mutation dans le gène codant pour l'enzyme ACOX1, a permis de diminuer significativement les niveaux de C24 et C26 ainsi que leurs ratios, les ramenant à des valeurs normales (Fig. 6). Les valeurs des acides phytanique et pristanique ont également diminué et illustrent la correction globale de la fonction peroxysomale par le niclosamide.

BIBLIOGRAPHIE

1. Steinberg S, Raymond G, Braverman N, Moser A. Peroxisome Biogenesis Disorders, Zellweger Syndrome Spectrum. In: Pagon R et al., editors. GeneReviews®
5 [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2003 Dec 12 [Updated 2012 May 10].
2. Steinberg S, Moser A, Raymond G. X-Linked Adrenoleukodystrophy. 1999 Mar 26 [Updated 2015 Apr9]. In: Pagon R et al., editors. GeneReviews® [Internet].
10 Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible à l'adresse <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/>.
3. Vanderver A, Tonduti D, Schiffmann R, Schmidt J, van der Knaap M. Leukodystrophy Overview. 2014 Feb 6. In: Pagon R et al., editors. GeneReviews®
15 [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible à l'adresse <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK184570>.
4. Kaplan PW, Tusa RJ, Shankroff J, Heller J, Moser HW. Visual evoked potentials in adrenoleukodystrophy: a trial with glycerol trioleate and Lorenzo oil. Ann Neurol.
20 1993 Aug;34(2):169-74.
5. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae C, Bougnères P, Schmidt M, Kalle C, Fischer A, Cavazzana-Calvo M, Aubourg P. Lentiviral hematopoietic cell gene therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. Methods Enzymol. 2012, 507: 187-98.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I):



5

ou un sel, solvate, clathrate, hydrate, ou polymorphe pharmaceutiquement acceptable dudit composé ;

pour son utilisation pour le traitement ou la prévention d'une maladie causée par un défaut du catabolisme des acides gras à très longue chaîne du peroxysome.

10

2. Composé pour l'utilisation selon la revendication 1, qui est sous la forme d'un sel avec l'éthanolamine.

3. Composé pour l'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, où ladite maladie est choisie parmi les différents variants phénotypiques du syndrome de Zellweger, l'adrénoleucodystrophie liée à l'X, la déficience en Acyl-CoA oxidase de type 1 et la déficience en protéine bifonctionnelle peroxysomale.

15

4. Composition pharmaceutique pour son utilisation pour le traitement ou la prévention d'une maladie causée par un défaut du catabolisme des acides gras à très longue chaîne du peroxysome, ladite composition comprenant, en tant que molécule active, un composé de formule (I) ou un sel, solvate, clathrate, hydrate, ou polymorphe pharmaceutiquement acceptable dudit composé, tel que défini à la revendication 1 ou 2, et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

20

25

5. Composition pharmaceutique pour l'utilisation selon la revendication 4, où ladite maladie est choisie parmi les différents variants phénotypiques du syndrome de Zellweger, l'adrénoleucodystrophie liée à l'X, la déficience en Acyl-CoA oxidase de type 1 et la déficience en protéine bifonctionnelle peroxysomale.

5

6. Composé ou composition pour l'utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, où le défaut du catabolisme des acides gras à très longue chaîne du peroxysome est causé, exclusivement ou non, par une mutation sur un gène codant pour une peroxine.

10

7. Composé ou composition pour l'utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, où le défaut de catabolisme des acides gras à très longue chaîne du peroxysome est causé, exclusivement ou non, par une mutation sur un gène codant pour une enzyme impliquée dans le catabolisme ou le transport des acides gras à très longue chaîne.

15

8. Composé ou composition pour l'utilisation selon la revendication 7, où l'enzyme impliquée dans le catabolisme ou le transport des acides gras à très longue chaîne est l'enzyme ACOX1.

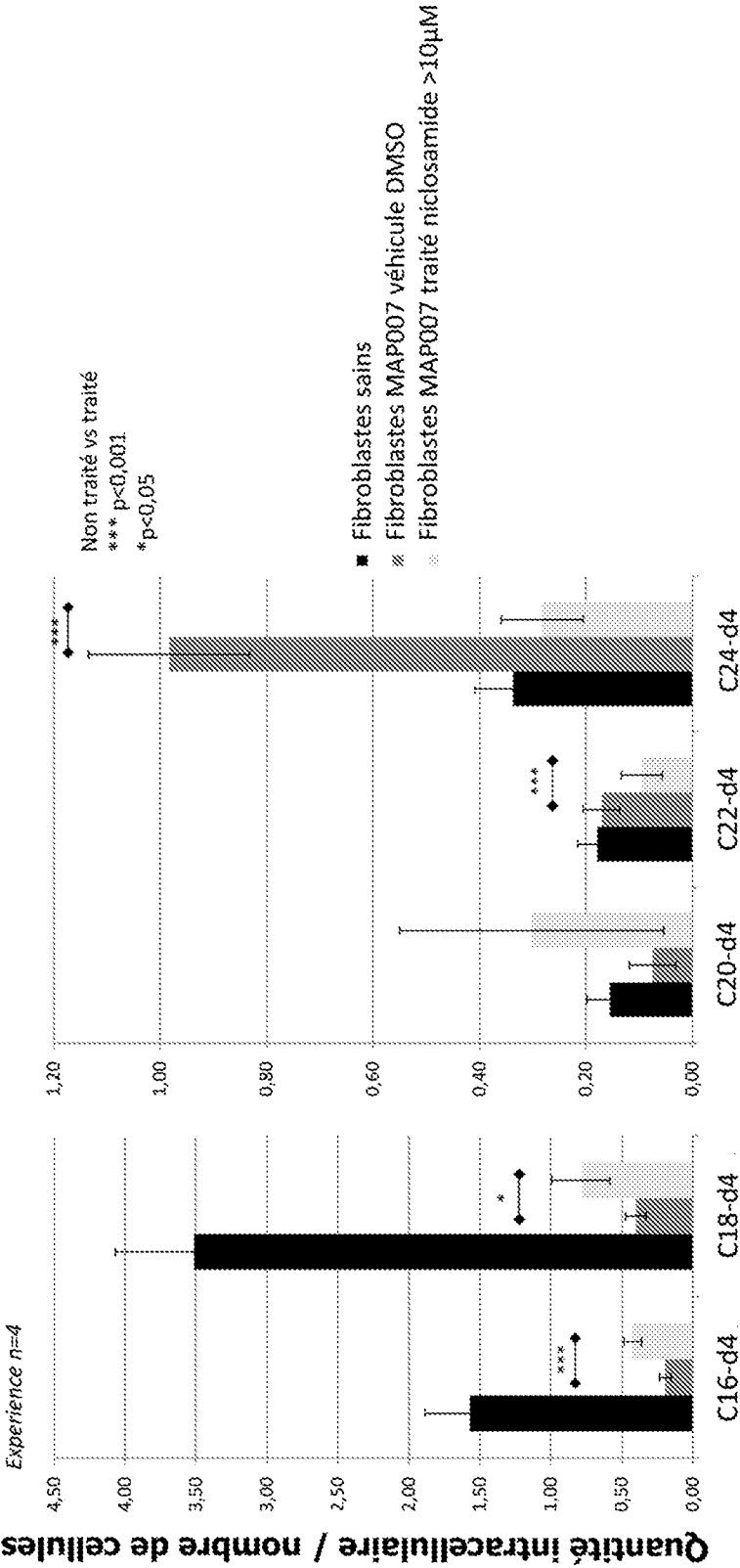


FIG.1

2/7

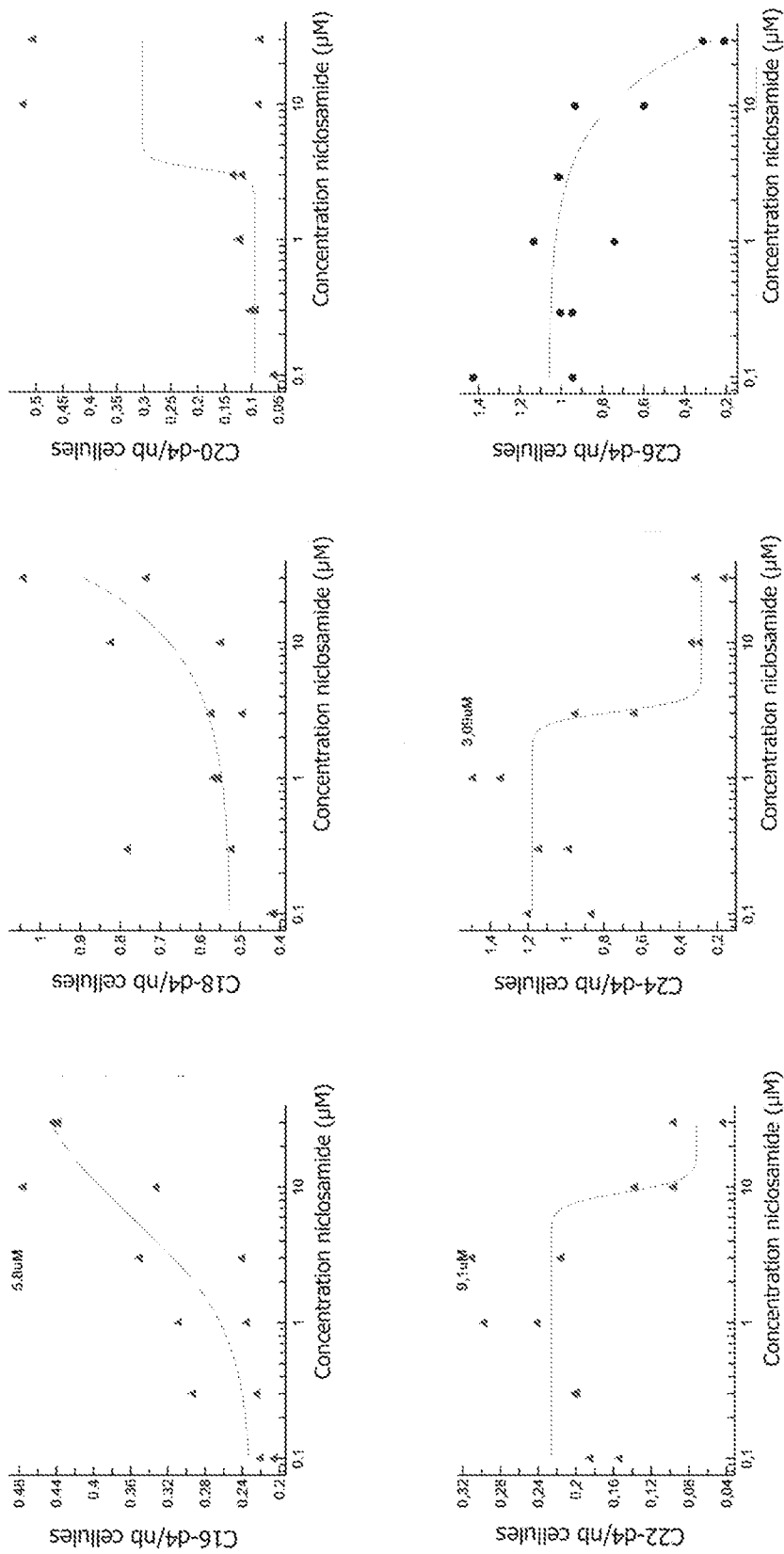


FIG.2

3/7

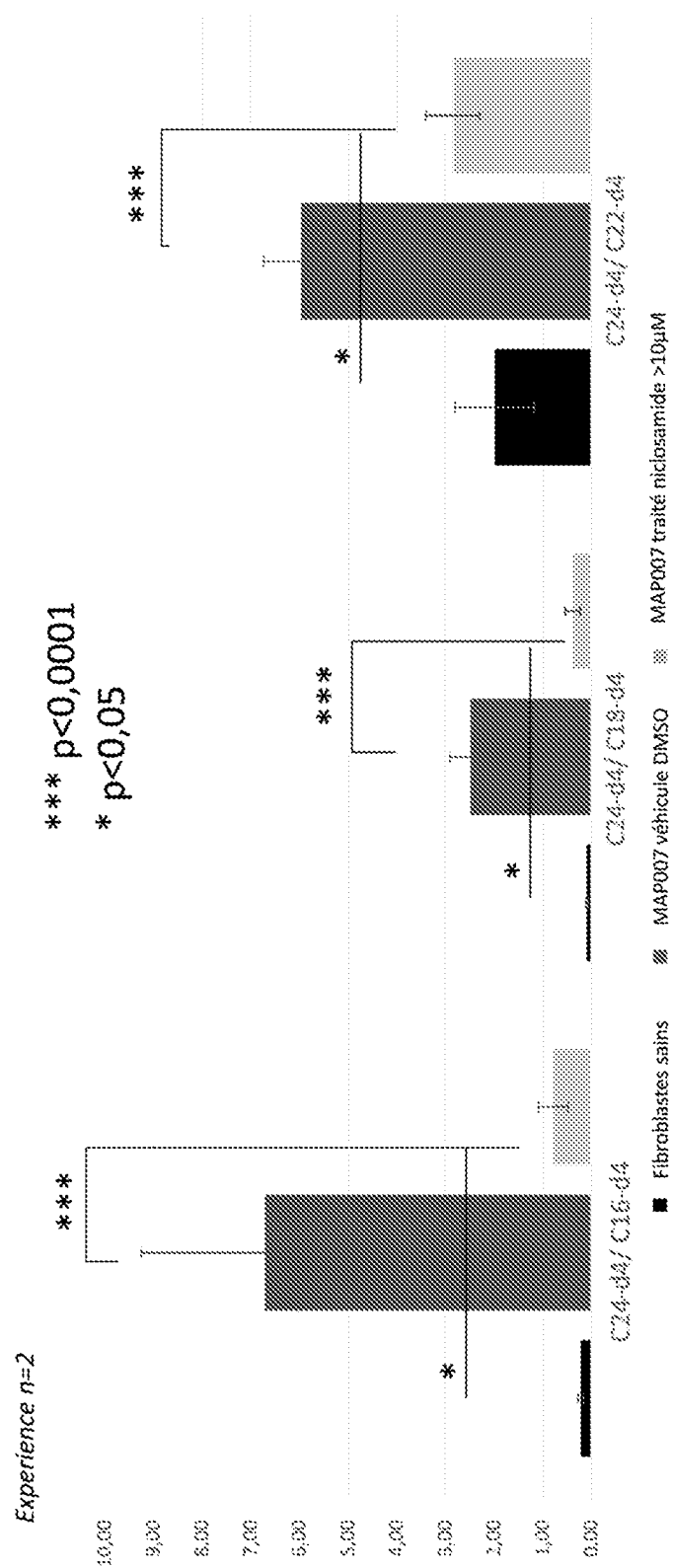


FIG.3

4/7

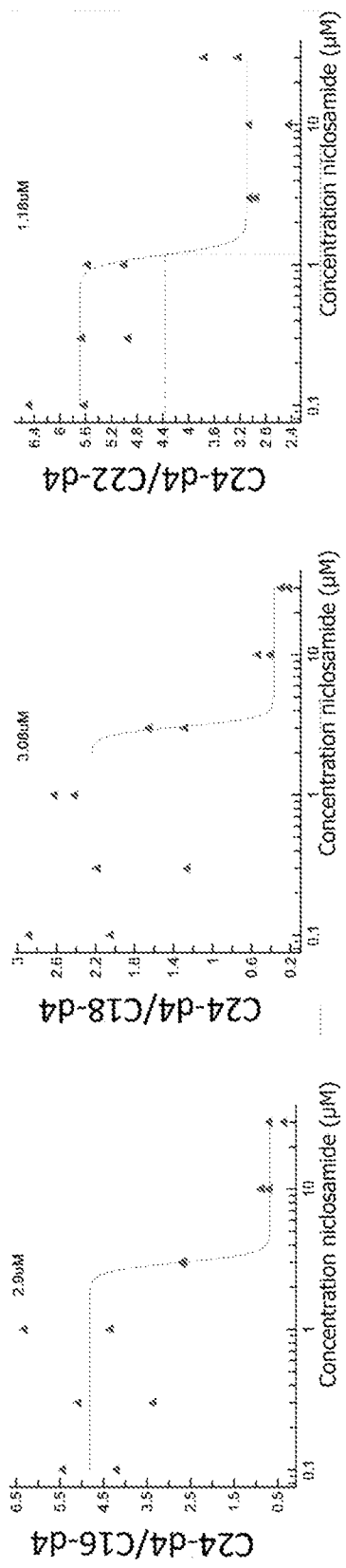


FIG.4

5/7

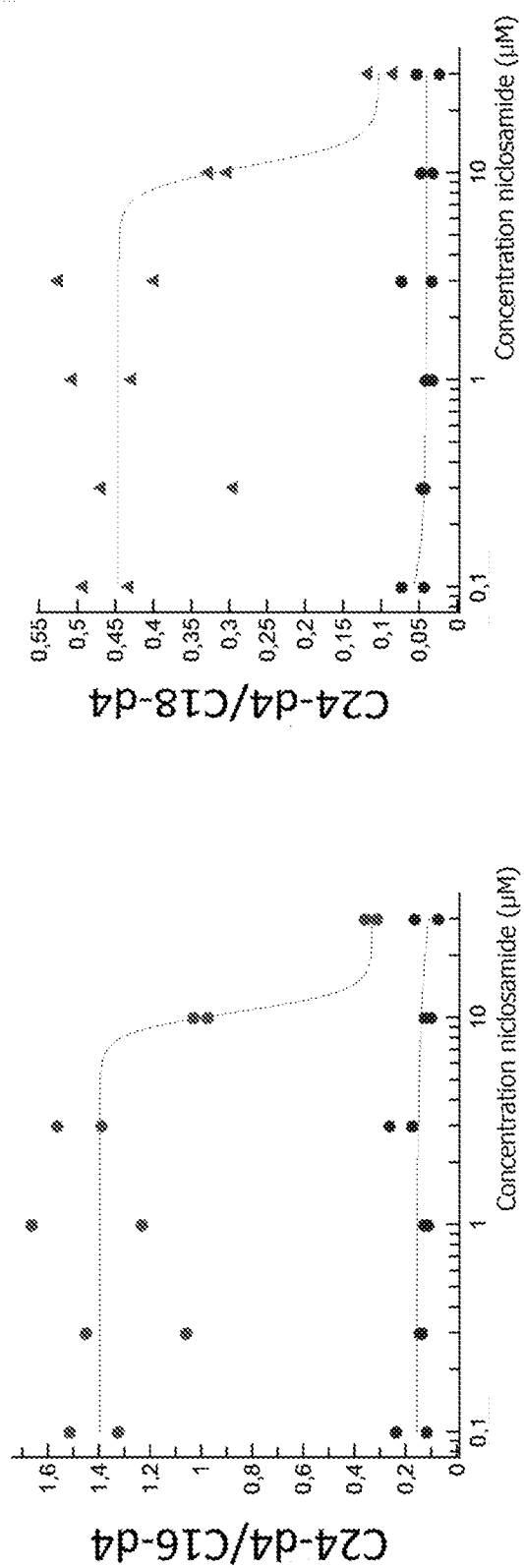


FIG.5

6/7

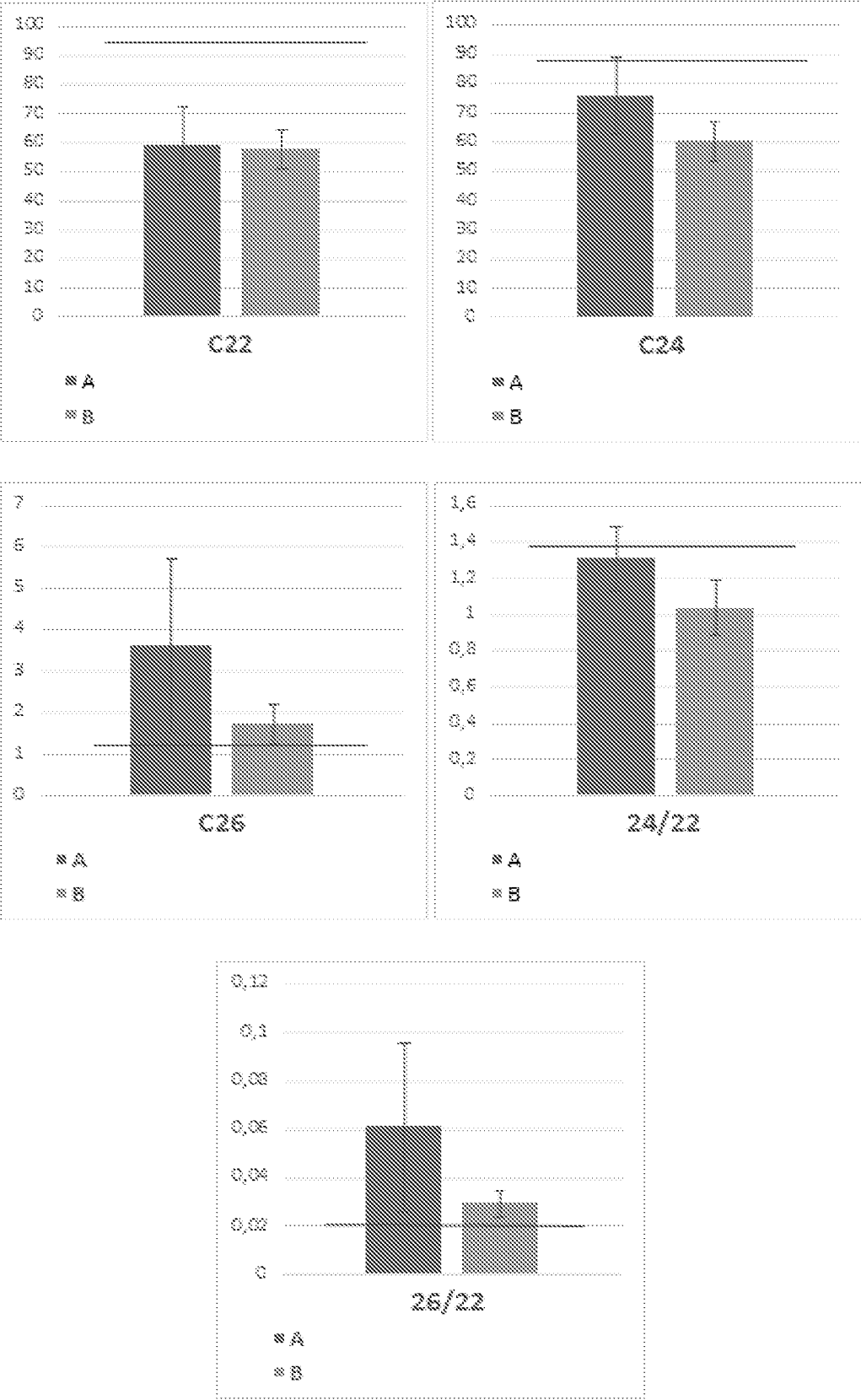


Fig.6

7/7

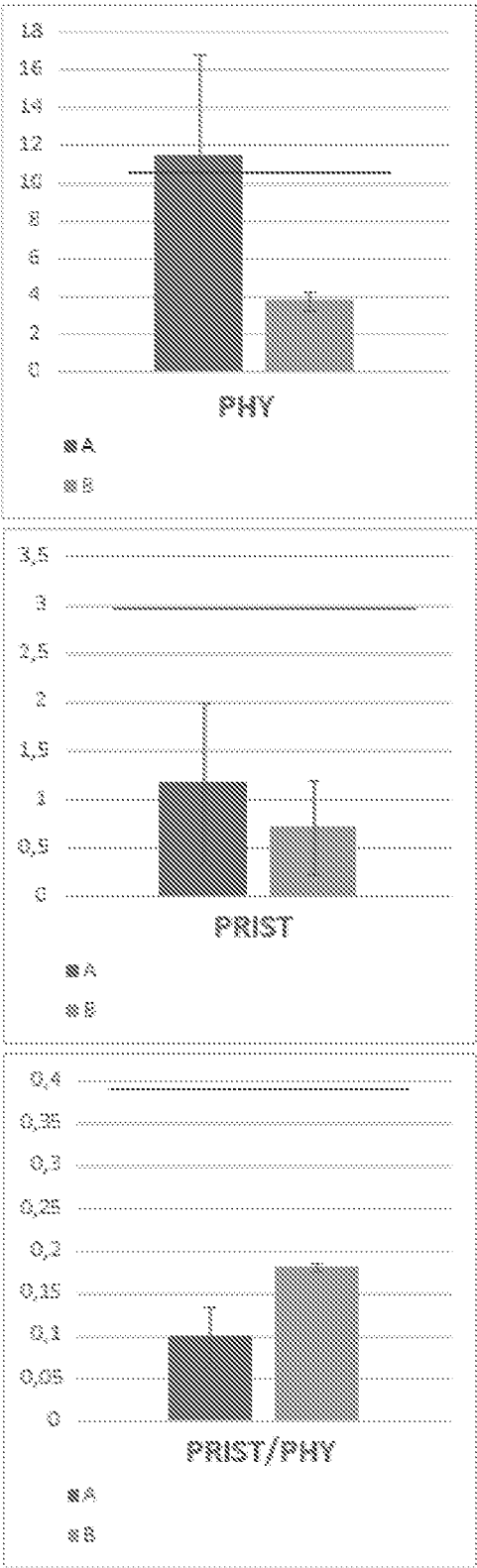


Fig.7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2017/051079

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/167 A61P43/00
ADD.

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)

A61K A61P

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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2012/040223 A2 (UNIV NORTH CAROLINA [US]; SEXTON JONATHAN Z [US]; BRENNAN JAY [US]) 29 March 2012 (2012-03-29) page 1, paragraph 1-2 page 7, paragraph 2 page 13, paragraph 2-6 page 15, paragraph 3 - page 16, paragraph 1 page 17, paragraph 2 -----	1-8
Y	US 6 458 838 B1 (SMITH KIRBY D [US]) 1 October 2002 (2002-10-01) claims 1-2, 8 -----	1-8
Y	US 3 113 067 A (REIMER STRUFE ET AL) 3 December 1963 (1963-12-03) cited in the application claim 5 -----	2



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

29 June 2017

Date of mailing of the international search report

11/07/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Houyvet-Landriscina

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2017/051079

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012040223	A2	29-03-2012	NONE
US 6458838	B1	01-10-2002	NONE
US 3113067	A	03-12-1963	BE 594422 A1 16-12-1960
		CH 388340 A 28-02-1965	
		DE 1126374 B 29-03-1962	
		GB 892263 A 21-03-1962	
		NL 134190 C 29-06-2017	
		NL 255279 A 29-06-2017	
		US 3113067 A 03-12-1963	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2017/051079

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. A61K31/167 A61P43/00
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)
A61K A61P

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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 2012/040223 A2 (UNIV NORTH CAROLINA [US]; SEXTON JONATHAN Z [US]; BRENNAN JAY [US]) 29 mars 2012 (2012-03-29) page 1, alinéa 1-2 page 7, alinéa 2 page 13, alinéa 2-6 page 15, alinéa 3 - page 16, alinéa 1 page 17, alinéa 2 -----	1-8
Y	US 6 458 838 B1 (SMITH KIRBY D [US]) 1 octobre 2002 (2002-10-01) revendications 1-2, 8 -----	1-8
Y	US 3 113 067 A (REIMER STRUFE ET AL) 3 décembre 1963 (1963-12-03) cité dans la demande revendication 5 -----	2



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

29 juin 2017

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11/07/2017

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

Houyvet-Landriscina

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2017/051079

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2012040223	A2	29-03-2012	AUCUN
US 6458838	B1	01-10-2002	AUCUN
US 3113067	A	03-12-1963	BE 594422 A1 16-12-1960 CH 388340 A 28-02-1965 DE 1126374 B 29-03-1962 GB 892263 A 21-03-1962 NL 134190 C 29-06-2017 NL 255279 A 29-06-2017 US 3113067 A 03-12-1963