



Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑲ Numéro de la demande: 815/84

⑳ Date de dépôt: 20.02.1984

㉔ Brevet délivré le: 15.09.1987

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 15.09.1987

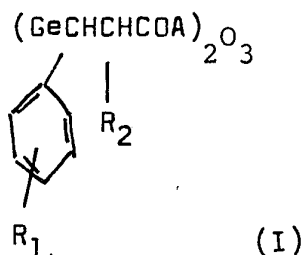
⑦③ Titulaire(s):
Norihiro Kakimoto, Tokyo (JP)

⑦② Inventeur(s):
Kakimoto, Norihiro, Tokyo (JP)

⑦④ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

⑤④ **Dérivés organiques du germanium ayant simultanément un caractère hydrophile et lipophile et procédé pour les préparer.**

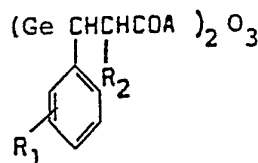
⑤⑦ On prépare des dérivés organiques du germanium ayant simultanément un caractère hydrophile et lipophile représentés par la formule



où R₁ et R₂ sont chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, A est un groupe hydroxyle, amine ou sel de ces derniers, ou enfin un groupe -O-alkyle inférieur.

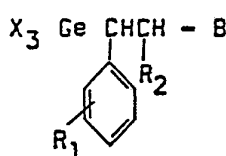
REVENDECATIONS

1. Dérivés organiques du germanium ayant simultanément un caractère hydrophile et lipophile représentés par la formule:

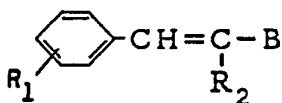


où R_1 et R_2 sont chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, A est un groupe hydroxyle, amine ou sel de ces derniers, ou enfin un groupe $-\text{O}-$ alkyle inférieur.

2. Procédé pour préparer des dérivés organiques du germanium ayant simultanément un caractère hydrophile et lipophile selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à préparer un dérivé de l'acide trihalogermylcinnamique ayant pour formule:



où X représente un halogène et R_1 et R_2 sont chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, B est un groupe nitrile, carboxyle, haloformyle, carbamoyle ou un groupe carboxyle estérifié avec un groupe alkyle inférieur, à partir de dérivés de l'acide cinnamique ayant pour formule:



où R_1 et R_2 et B ont la même définition que précédemment et de trihalogermane:



puis à hydrolyser le dérivé de l'acide trihalogermylcinnamique susmentionné.

3. Procédé pour préparer des dérivés organiques du germanium ayant simultanément un caractère hydrophile et lipophile selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare un composé (IV) comme indiqué à la revendication 2, on transforme le groupement B en un groupement B' différent du premier et on hydrolyse le dérivé obtenu en un composé (I).

Cette invention concerne des dérivés organiques du germanium ayant simultanément un caractère hydrophile et lipophile, ainsi qu'un procédé pour les préparer.

On connaît un certain nombre d'alkyle et d'aryle sesquioxydes de germanium qui sont obtenus par l'hydrolyse de trialkyle et triaryle germanes. Parmi ces produits d'hydrolyse, le carboxyéthyle sesquioxyde de germanium attire une certaine attention comme agent immunothérapeutique dépourvu de toute toxicité.

Beaucoup parmi les alkyle et aryle sesquioxydes de germanium connus ne se dissolvent que peu dans l'eau et dans les solvants organiques. Seul le carboxyéthyle sesquioxyde de germanium et quelques-uns de ses dérivés ont une solubilité de 1 à 2% dans l'eau, ce qui correspond seulement à une hydrophilie faible. Aucun oxyde lipophile n'a jamais été disponible. N'ayant ainsi pas d'affinité pour les lipides, qui sont des composants essentiels des organismes

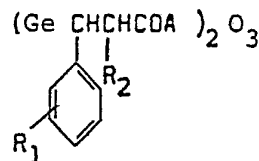
2

vivants, les composés connus de l'art antérieur ne sont retenus dans le corps que pendant une très courte période et sont rapidement métabolisés. Donc, pour être efficaces, ces composés doivent être utilisés à des doses importantes, ce qui présente des inconvénients.

Le germanium métal, qui est l'ingrédient principal dans les composés en question, est cher et sa production annuelle est limitée. Plutôt que d'augmenter les doses de germanium, il vaut donc mieux les réduire, tant pour conserver les réserves que pour des raisons de coût.

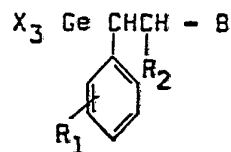
Compte tenu de ce qui précède, nous avons effectué des recherches importantes en vue de préparer des dérivés du germanium qui soient exempts de toxicité et qui soient rapidement absorbés par l'organisme du patient et qui en soient éliminés, tout en possédant une activité pharmacologique appropriée et d'une durée adéquate pour une dose donnée. La présente invention est le résultat de travaux de synthèse portant sur un grand nombre de produits.

Les dérivés organiques du germanium de la présente invention sont caractérisés par la formule suivante:

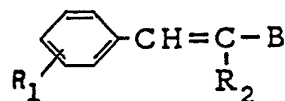


où R_1 et R_2 sont chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, A est un groupe hydroxyle, amine ou sel de ces derniers, ou enfin un groupe $-\text{O}-$ alkyle inférieur.

La présente invention fournit en outre un procédé permettant de préparer des dérivés organiques du germanium, caractérisé en ce qu'il consiste à partir de dérivés de l'acide trihalogermylcinnamique ayant pour formule:



où X représente un halogène et R_1 et R_2 sont chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, B est un groupe nitrile, carboxyle, haloformyle, carbamoyle, ou un groupe carboxyle estérifié par un alkyle inférieur, sont préparés directement ou indirectement à partir de dérivés ayant pour formule:



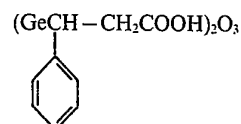
où R_1 et R_2 et B ont la même définition que plus haut et d'un trihalogermane:

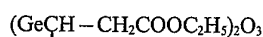
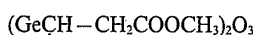
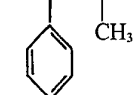
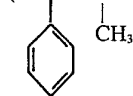
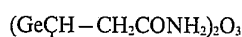


puis en hydrolysant le dérivé de l'acide trihalogermylcinnamique.

Comme cela ressort de la formule (I), les composés de la présente invention sont des alkyle sesquioxydes de germanium, où un groupe phényle portant un substituant R_1 est fixé en position α de l'atome de germanium, un substituant R_2 est fixé en position β de cet atome de germanium et un substituant X est attaché au groupe carbonyle. Les substituants R_1 et R_2 sont chacun un atome d'hydrogène ou un alkyle inférieur de type méthyle, éthyle ou propyle. Le substituant B est un groupe hydroxyle ou amine ou un sel de ce dernier (par exemple sel de sodium ou chlorhydrate), ou enfin un groupe $-\text{O}-$ alkyle inférieur de type méthoxy ou éthoxy.

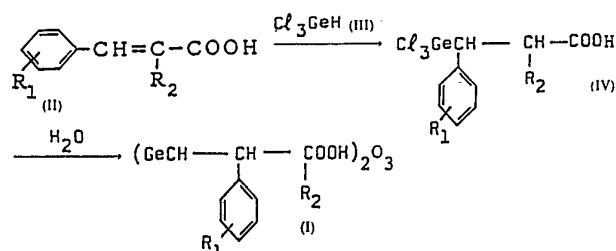
Des exemples de composés selon l'invention sont donnés ci-dessous à titre d'illustration:





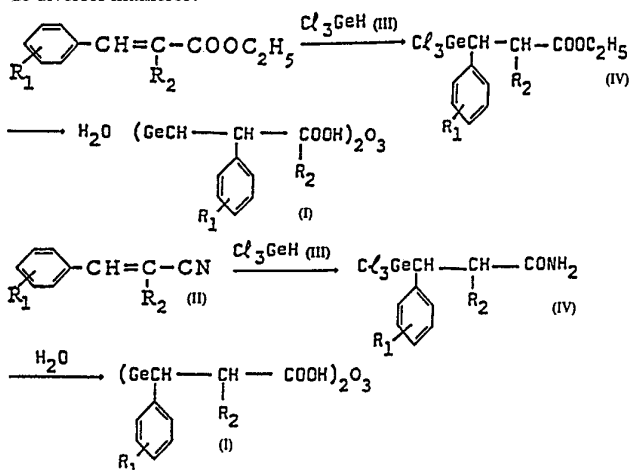
Les composés de l'invention ayant les caractéristiques données plus haut sont généralement obtenus en préparant un dérivé de l'acide trihalogermylcinnamique représenté par la formule (IV) directement ou indirectement à partir d'un dérivé de l'acide cinnamique de la formule (II) et de trihalogermane (III), puis en hydrolysant ce dérivé (IV). Il y a deux méthodes qui permettent de mettre l'invention en œuvre.

Dans une méthode, le groupe fonctionnel oxygéné du composé (I) de l'invention (par exemple le groupe carboxyle) est introduit de la manière suivante:

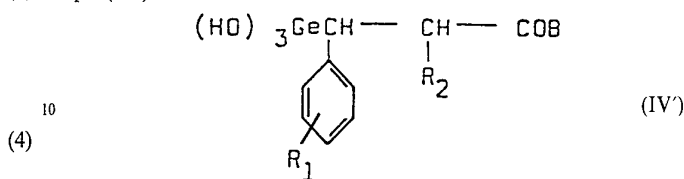


On peut aussi convertir le groupe carboxyle en groupe haloformyle et transformer ce dernier en groupe carboxyle par hydrolyse.

La seconde méthode de préparation des dérivés de l'invention comportant un groupe fonctionnel oxygéné peut être mise en œuvre de diverses manières:



- (2) L'hydrolyse qui est faite à la fin des procédés de préparation donnés ci-dessus peut être faite avec seulement de l'eau ou avec une solution acide ou alcaline. La séquence des réactions chimiques est la suivante: le dérivé de l'acide trichlorogermylcinnamique (IV) se trouve transformé en un dérivé de l'acide trihydroxygermylcinnamique (IV'):



- (4) Une réaction interne de déshydratation condensation a ensuite lieu dont le résultat est de transformer le composé (IV') en composé (I) faisant l'objet de l'invention. Cela signifie que les composés de l'invention comportent des ponts oxygène intermoléculaires, au même titre que les autres alkyle sesquioxydes de germanium.

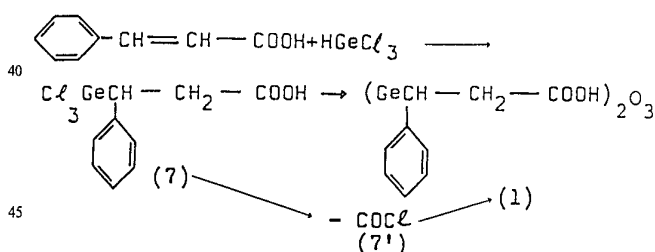
- (5) Les composés (I) obtenus selon le procédé de l'invention sont hydrophiles et se dissolvent dans l'eau aussi aisément que le carboxy-éthyle sesquioxyde de germanium et ses dérivés. En plus, ils sont beaucoup plus lipophiles que les alkyle ou aryle sesquioxydes de germanium: les solubilités de ces composés dans le méthanol, l'éthanol, l'acétone et l'éther éthylique varient d'environ 1% à l'infini. Ces composés (I), lorsqu'ils sont administrés à des patients, subissent des changements et sont absorbés d'une manière efficace et retenus d'une manière prolongée dans les lipides du corps à cause de leur affinité pour ceux-ci. Par conséquent, on peut s'attendre à ce que leur activité pharmacologique soit améliorée et que l'on puisse diminuer les doses administrées.

L'invention sera décrite ci-dessous à l'aide d'exemples.

Exemple 1

Synthèse du composé (1) de l'invention

(1) Par l'intermédiaire de l'acide β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique (7)



Synthèse de l'acide β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique (7)

Après dissolution de 29,6 g (0,2 mole) d'acide cinnamique dans 100 ml d'éther éthylique anhydre, on a ajouté 36 g (0,2 mole) de trichlorogermane. Le mélange était agité durant 2 heures, et l'éther éthylique éliminé par distillation. Le résidu cristallin obtenu était recristallisé dans un mélange benzène-n-hexane (1/5), ce qui a permis de récupérer 61,5 g de paillettes. Le rendement de la réaction était de 93,8%.

Point de fusion 82-84° C

Analyse:

Calculé: Ge 22,12 C 32,95 H 2,77 Cl 32,41%

Trouvé: Ge 22,02 C 32,74 H 2,80 Cl 32,35%

I.R. (KBr, cm^{-1}) 3000, 1710, 1420, 1300, 1290, 1250, 700, 420, 400

Synthèse du composé (1) de l'invention

On a dissous 6,56 g (0,02 mole) de l'acide β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique (7) dans 100 ml d'eau, et laissé reposer cette solution 24 heures. Les cristaux obtenus étaient recristallisés à partir d'eau

chaude. On a obtenu ainsi 4,1 g de cristaux amorphes. Le rendement était de 83,4%.

Température de décomposition 240° C

Analyse:

Calculé: Ge 29,40 C 44,13 H 3,53%

Trouvé: Ge 29,54 C 43,99 H 3,69%

I.R. (KBr, cm^{-1}) 3420, 1710, 1495, 1450, 1210~1230, 800~900, 700

A.T.D. pic exothermique à 286° C

On peut aussi préparer le composé (1) de la présente invention en synthétisant un chlorure (7') de l'acide β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique de la manière décrite ci-dessous et en traitant le chlorure comme décrit plus haut.

Synthèse du chlorure de l'acide β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique (7')

Soixante grammes de chlorure de thionyle étaient ajoutés à 16,4 g (0,05 mole) d'acide β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique (7). Le mélange était chauffé pendant 2 heures sous reflux. L'excès de chlorure de thionyle était éliminé par distillation de la manière conventionnelle. Le résidu, après distillation sous vide, pesait 12,9 g. Le point d'ébullition de ce produit était 148-149° C sous 4 mm de mercure. Le rendement était de 69,1%. C'était un liquide huileux incolore.

Analyse:

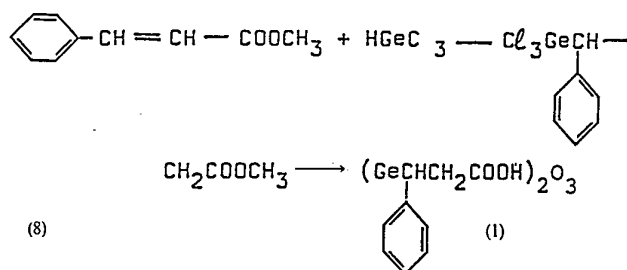
Calculé: Ge 20,88 C 31,10 H 2,32 Cl 40,80%

Trouvé: Ge 20,90 C 29,00 H 2,49 Cl 40,90%

I.R. (sans dilution, cm^{-1}) 3000, 1795, 1500, 1455, 1020, 960, 810, 700, 640, 425, 400

Autres propriétés physiques $n_D^{20} = 1,5736$, $d_4^{20} = 1,5793$

(2) Par l'intermédiaire de l'ester méthylique de l'acide β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique (8)



Synthèse de l'ester méthylique de l'acide β -(trichlorogermyl)cinnamique (8)

Un mélange de 36,0 g (0,2 mole) de trichlorogermene et 32,4 g (0,2 mole) de l'ester méthylique de l'acide cinnamique étaient agités pendant 2 heures et distillés sous vide pour obtenir 56,2 g d'une fraction ayant pour point d'ébullition 148° C. Le rendement était de 82,2%. C'était un liquide huileux incolore.

Analyse:

Calculé: Ge 21,22 C 35,11 H 3,24 Cl 31,08%

Trouvé: Ge 21,12 C 35,18 H 3,31 Cl 31,15%

I.R. (sans dilution, cm^{-1}) 1740, 1450, 1440, 1360, 1220, 765, 700, 420, 400

Autres propriétés physiques $n_D^{20} = 1,5590$, $d_4^{20} = 1,5170$

Synthèse du composé (1) de l'invention

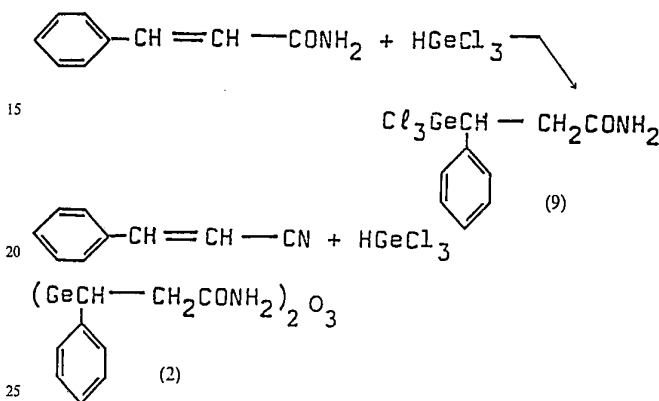
Un mélange de 6,8 g de l'ester méthylique de l'acide β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique et 24 ml d'une solution méthanolique de carbonate de sodium étaient chauffés sous reflux pendant une heure. Le méthanol était ensuite éliminé par distillation. Après l'addition de 50 ml d'eau, le mélange était rendu légèrement acide par adjonc-

tion d'acide chlorhydrique concentré, ce qui a provoqué la précipitation de cristaux. Les cristaux étaient lavés avec de l'eau et recristallisés à partir d'eau chaude. On a ainsi obtenu 4,0 g du composé (1) de l'invention. Le rendement était de 81,2%. Le produit obtenu était identique à celui obtenu par le procédé (1) ci-dessus.

Exemple 2

Synthèse du composé (2) de l'invention

(1) Par l'intermédiaire de l'amide de l'acide β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique (9)



Synthèse de l'amide de l'acide β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique (9)

A une solution de 29,4 g (0,2 mole) de cinnamide dans 100 ml d'éther éthylique anhydre, on a ajouté 36 g (0,2 mole) de trichlorogermene. Après 2 heures d'agitation, l'éther éthylique était éliminé du mélange par distillation. Le précipité, après recristallisation à partir de chloroforme, se présente sous forme de paillettes. On a ainsi obtenu 83,5 g de produit, ce qui correspond à un rendement de 97,1%.

On peut aussi ajouter à une solution de 36 g (0,2 mole) de trichlorogermene dans 500 ml d'acide chlorhydrique concentré 25,8 g (0,2 mole) de cinnamitrile. Le mélange est alors agité pendant 6 heures, et le précipité cristallin recristallisé à partir du chloroforme. On a ainsi obtenu 34,6 g, ce qui correspond à un rendement de 56%.

Point de fusion 178-180° C

Analyse (basée sur le cinnamamide):

Calculé: Ge 22,19 C 33,04 H 3,08 N 4,28 Cl 32,5%

Trouvé: Ge 21,88 C 33,12 H 3,15 N 4,34 Cl 32,4%

Analyse (basée sur le cinnamitrile):

Trouvé: Ge 22,05 C 32,83 H 3,01 N 4,11 Cl 32,59%

I.R. (KBr, cm^{-1}) 3450, 3350, 1650, 1580, 1450, 760, 695, 590, 420, 400

Synthèse du composé (2) de l'invention

Cent millilitres d'ammoniaque concentré étaient ajoutés à 6,5 g (0,02 mole) d'amide de l'acide β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique. Après agitation, le volume du mélange était réduit à un tiers du volume initial; les cristaux précipités étaient lavés à l'eau et recristallisés à partir d'eau chaude. On a ainsi obtenu 3,1 g de cristaux amorphes, ce qui correspond à un rendement de 62,0%.

Température de décomposition 252° C

Analyse:

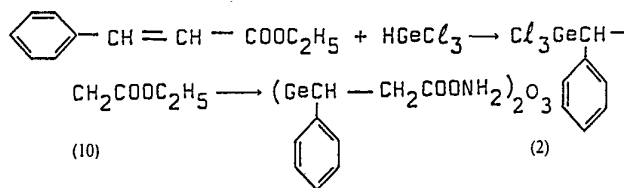
Calculé: Ge 29,66 C 44,16 H 4,12 N 5,77%

Trouvé: Ge 29,41 C 44,20 H 4,23 N 5,49%

I.R. (KBr, cm^{-1}) 3450, 3300, 1660, 1600, 1500, 1450, 1405, 930, 900, 800, 770, 700, 575

A.T.D. pics exothermiques à 307 et 400° C

(2) Par l'intermédiaire de l'ester éthylique de l'acide β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique (10)



Synthèse de l'ester éthylique de l'acide β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique (10)

Un mélange de 36 g (0,2 mole) de trichlorogermane et 35,2 g (0,2 mole) de cinnamate d'éthyle est agité pendant 2 heures, et le produit de réaction soumis à une distillation sous vide. On a obtenu ainsi 56 g d'un produit, ce qui correspond à un rendement de 78,7%. Le point d'ébullition était de 169-170° C sous 4 mm de mercure. Le produit final se présentait sous la forme d'un liquide huileux incolore.

Analyse:

Calculé:	Ge 20,38	C 37,10	H 3,68	C 29,86%
Trouvé:	Ge 20,95	C 36,95	H 3,70	C 29,86%

I.R. (sans dilution cm^{-1}) 3000, 1735, 1500, 1460, 1380, 1180~1240, 765, 700, 400~430

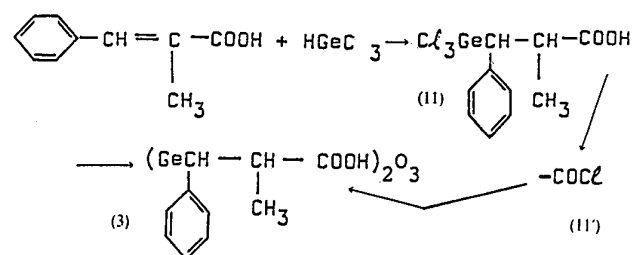
Autres propriétés physiques $n_D^{20} = 1,5480$, $d_{20}^{20} = 1,4464$

Synthèse du composé (2) de l'invention

On a introduit dans un tube 7,1 g (0,019 mole) d'ester éthylique de l'acide β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique et 35 ml d'ammoniaque concentré. Le tube était scellé et chauffé à 60-80° C pendant 24 heures pour faire précipiter les cristaux. Les cristaux étaient filtrés, lavés avec une petite quantité d'eau, et recristallisés à partir d'eau chaude. De cette manière, on a obtenu 2,4 g du composé (2) de l'invention, ce qui correspond à un rendement de 49,8%. Ce produit était exactement le même que celui préparé selon la procédure (1) ci-dessus.

Exemple 3

Synthèse du composé (3) de l'invention



Synthèse de l'acide α -méthyl- β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique (11)

On a ajouté à une solution de 32,4 g (0,2 mole) d'acide α -méthylcinnamique dans de l'éther éthylique 36,0 g (0,2 mole) de trichlorogermane. Après 2 heures d'agitation, l'éther était éliminé par distillation du milieu réactionnel, ce qui a laissé un résidu cristallin. Les cristaux après recristallisation à partir de n-hexane ont fourni 50,6 g de paillettes, ce qui correspond à un rendement de 74,2%.

Point de fusion 91-92° C

Analyse:

Calculé:	Ge 21,22	C 35,10	H 3,24	Cl 31,09%
Trouvé:	Ge 21,08	C 35,15	H 3,26	Cl 31,21%

I.R. (KBr, cm^{-1}) 3000, 1680, 1465, 1455, 1280~1290, 700, 390~420

Synthèse du composé (3) de l'invention

Une solution de 6,8 g (0,02 mole) d'acide α -méthyl- β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique dans 100 ml d'eau était chauffée à 60° C et agitée pendant 2 heures. Les cristaux qui précipitaient étaient filtrés et recristallisés à partir d'eau chaude. On a ainsi obtenu 4,5 g de cristaux amorphes, ce qui correspond à un rendement de 86,6%.

Température de décomposition 230° C

Analyse:

Calculé:	Ge 27,94	C 46,23	H 4,27%
Trouvé:	Ge 27,83	C 46,04	H 4,22%

I.R. (KBr, cm^{-1}) 3500, 1705, 1455, 840~900, 700

A.T.D. pic exothermique à 264° C

Le composé (3) de l'invention peut aussi être préparé en synthétisant un chlorure (11') de l'acide α -méthyl- β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique suivant le procédé décrit ci-dessous et en traitant ensuite ce chlorure de la manière décrite plus haut.

Synthèse du chlorure de l'acide α -méthyl- β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique (11')

Un mélange de 300 ml de chlorure de thionyle et 34,2 g (0,1 mole) d'acide α -méthyl- β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique était chauffé sous reflux. Le chlorure de thionyle en excès était éliminé par distillation de la manière habituelle et le résidu soumis à une distillation sous vide. On a ainsi obtenu 31,5 g d'un produit ayant un point d'ébullition de 133-134° C sous 3 mm de mercure. Le rendement était de 92,5%. Ce produit cristallise lorsqu'il est laissé au repos.

Point de fusion 53-54° C

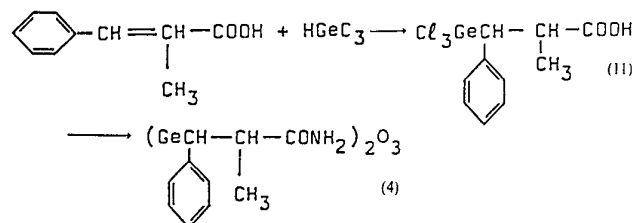
Analyse:

Calculé:	Ge 20,13	C 33,31	H 2,79	Cl 39,33%
Trouvé:	Ge 20,02	C 33,11	H 2,83	Cl 39,35%

I.R. (KBr, cm^{-1}) 3000, 1785, 1455, 940, 920, 890, 700, 590, 425, 400

Exemple 4

Synthèse du composé (4) de l'invention



7,2 g (0,02 mole) de l'acide (11) α -méthyl- β -(trichlorogermyl)hydrocinnamique synthétisés comme décrit plus haut étaient dissous dans 200 ml d'ammoniaque concentré. La solution était chauffée et évaporée à sec. Les cristaux ainsi obtenus étaient lavés avec une petite quantité d'eau et recristallisés à partir d'eau chaude. On a ainsi obtenu 3,3 g de cristaux amorphes, ce qui correspond à un rendement de 64,3%.

Température de décomposition 225° C

Analyse:

Calculé:	Ge 28,05	C 46,41	H 4,67	N 5,41%
Trouvé:	Ge 27,85	C 46,30	H 4,65	N 5,19%

I.R. (KBr, cm^{-1}) 3200~3500, 1665, 1495, 1450, 1400, 800~900, 700

A.T.D. pics exothermiques à 286 et 317° C

Exemple 5

Synthèse des composés (5) et (6) de l'invention

L'ester méthylique (8) ou éthylique (10) de l'acide α -(trichlorogermyl)hydrocinnamique préparé comme décrit plus haut était traité

par de la potasse alcoolique de la même manière que dans le cas de la synthèse du composé (1) de l'invention. Après recristallisation à partir d'eau chaude, on obtenait le composé (5) ou (6) de l'invention.

Composé (5) de l'invention

Cristaux amorphes
Température de décomposition 266° C
I.R. (KBr, cm⁻¹) 3000, 1740, 1500, 1460, 1440, 1200~1260, 1170, 800~900, 700
A.T.D. pics endothermiques à 290° C et 306° C, et pic exothermique à 328° C

Composé (6) de l'invention

Liquide huileux incolore
I.R. (sans dilution, cm⁻¹) 3000, 1730, 1495, 1455, 1375, 1160~1260, 800~900, 700, 400

5

Exemple 6

Solubilité des composés de l'invention

Les composés (1) à (6) étaient préparés selon les procédés de l'invention et l'on a déterminé leur solubilité dans l'eau et dans divers solvants organiques. Les résultats sont résumés dans le tableau I.

Tableau I

Solvant	Eau	Méthanol	Ethanol	Acétone	Ether éthylique
Composé					
(1)	0,8~1,1	0,6~0,8	0,5~0,6	0,3~0,35	0,03~0,04
(2)	0,6~0,8	0,1~0,2	—	—	—
(3)	1,0~1,2	∞	∞	∞	∞
(4)	1,0~1,2	∞	∞	0,2~0,25	—
(5)	—	∞	∞	∞	∞
(6)	—	∞	∞	∞	∞

% poids/volume

Exemple 7

Essai pharmacologique du composé (2) de l'invention (1)

1 × 10⁶ cellules de carcinome IMC étaient implantées par voie hypodermique à des souris femelles CDF₁ âgées de 9 semaines. A partir du jour qui suivait l'implantation, le composé (2) de l'inven-

tion était administré par voie orale à 10 souris pendant 5 jours consécutifs. Le poids des carcinomes était mesuré le 21^e jour après l'implantation pour déterminer le taux d'inhibition.

Comme on le voit sur le tableau II, le composé (2) de l'invention a d'excellentes propriétés antinéoplastiques.

Tableau II

Composé administré	Dose (mg/kg/jour)	Poids de carcinome (g)	Taux d'inhibition (%)
Contrôle		1,59 ± 0,65	
Composé (2)	25	0,96 ± 0,34	40 (P < 0,01)
Composé (2)	5	1,12 ± 0,45	30

Exemple 8

Essai pharmacologique du composé (2) de l'invention (2)

Des cellules leucémiques de souris L-1210 étaient implantées par voie intrapéritonéale à des souris femelles CDF₁ âgées de 8 semaines. 6 souris recevaient une injection d'adriamycine par voie intrapéritonéale le jour suivant l'implantation; un autre groupe rece-

vait en plus par voie orale, pendant les 10 jours suivant le jour d'implantation, le composé (2) de l'invention. Le taux de survie à 30 jours a été utilisé pour évaluer l'effet combiné de l'agent chimiothérapeutique qu'est l'adriamycine et du composé (2) de l'invention.

Comme on le voit sur le tableau III, les résultats de cette utilisation combinée sont excellents.

Tableau III

Composé administré	Quantité de composé (2) (mg/kg/jour)	Durée moyenne de survie (jours)	E/C (%)	Taux de survie après 30 jours
Contrôle		10,1 ± 0,4		0/6
Adriamycine seule (4 mg/kg)	—	17,9 ± 3,5		0/6
Adriamycine et composé (2)	25	24,9 ± 5,1	247 (P < 0,05)	3/6
Adriamycine et composé (2)	1	16,1 ± 2,5	159	0/6