

(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
7 novembre 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/087575 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

A61K 31/437, A61P 35/00,

A61K 45/06 // (A61K 45/06, 31:435)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/01450

(22) Date de dépôt international : 26 avril 2002 (26.04.2002)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

01/05843

27 avril 2001 (27.04.2001) FR

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **BOURRIE, Bernard** [FR/FR]; 138, rue des Kermes, F-34980 Saint Gely du Fesc (FR). **CASELLAS, Pierre** [FR/FR]; 10, rue Carl Von Linné, F-34090 Montpellier (FR). **DEROCQ, Jean-Marie** [FR/FR]; 6, rue des Clauzes, F-34570 Murviel les Montpellier (FR).

(74) Mandataire : **THOURET-LEMAITRE, Elisabeth**; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATIONS BASED ON PYRIDOINDOLONE DERIVATIVES AND ANTICANCER AGENTS

(54) Titre : ASSOCIATIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE DERIVES DE PYRIDOINDOLONE ET D'AGENTS ANTICANCEREUX

(57) Abstract: The invention concerns the combination of compounds of formula (I) with several anticancer agents.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'association des composés de formule (I): avec un plusieurs agent anticancéreux.

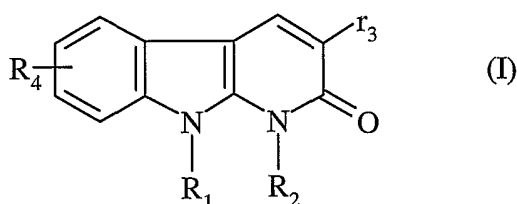


WO 02/087575 A1

ASSOCIATIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE DERIVES DE
PYRIDOINDOLONE ET D'AGENTS ANTICANCEREUX

La présente invention a pour objet de nouvelles associations de dérivés de pyridoindolone avec des agents anticancéreux, et les compositions pharmaceutiques les contenant.

Les dérivés de pyridoindolone, utilisables dans la présente invention, sont les composés de formule :

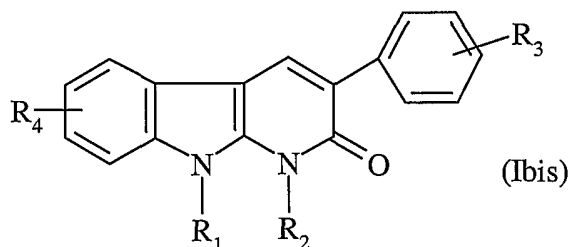


dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle ;
- R₂ représente un groupe méthyle ou éthyle ; ou bien
- R₁ et R₂ forment ensemble un groupe (CH₂)₃ ;
- R₃ représente, soit un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy, soit un groupe thiényle ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy.

Il a été trouvé que les composés de formule (I), agents anticancéreux, peuvent avantageusement être associés à d'autres agents anticancéreux.

Des dérivés de pyridoindolone préférés sont les composés de formule :

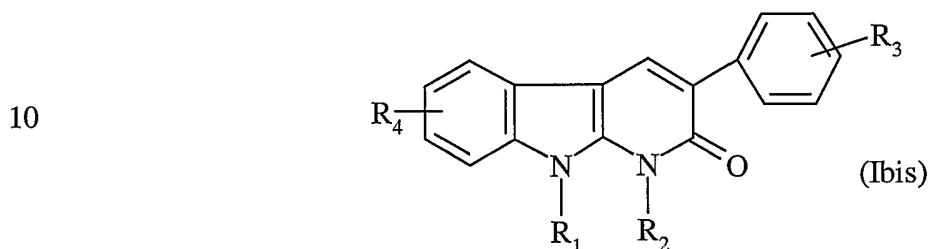


dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle ;
- R₂ représente un groupe méthyle ou éthyle ; ou bien
- R₁ et R₂ forment ensemble un groupe (CH₂)₃ ;

- R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy.

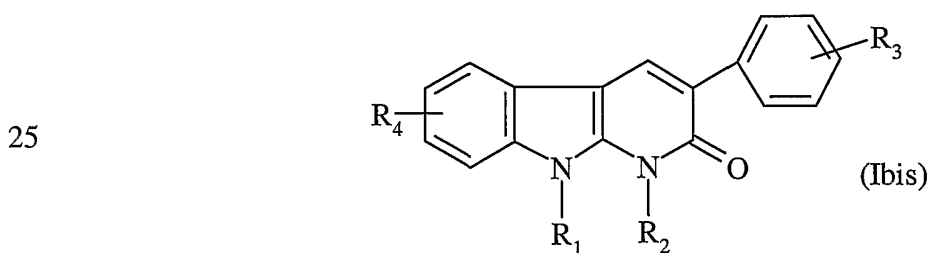
5 Des dérivés de pyridoindolone particulièrement préférés sont les composés de formule:



dans laquelle :

- 15
- R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle ;
 - R₂ représente un groupe méthyle ou éthyle ;
 - R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
 - R₄ représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy.
- 20

Des dérivés de pyridoindolone plus particulièrement préférés sont les composés de formule:



dans laquelle :

- 30
- R₁ représente un groupe méthyle ou éthyle ;
 - R₂ représente un groupe méthyle ou éthyle ;
 - R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
 - R₄ représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy.

35 A titre d'exemple, des dérivés de pyridoindolone selon l'invention sont:

- la 6-chloro-1,9-diméthyl-3-phényl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

F = 178,5-179-5°C ;

- la 3-(4-methoxyphényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

F = 166-167°C ;

- la 1,6,9-triméthyl-3-(3-thiényl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

5 RMN (200 MHz) : 2,6 ppm : s : 3H ; 4,1 ppm : s : 3H ; 4,2 ppm : s : 3H ; 7,1 ppm : d : 1H ; 7,4-7,9 ppm : m : 4H ; 8,3 ppm : d : 1H ; 8,7 ppm : s : 1H.

- la 1,6,9-triméthyl-3-phényl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

F = 198-199°C ;

- la 1,6-diméthyl-3-phényl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

10 RMN (200 MHz) : 2,5 ppm : s : 3H ; 3,8 ppm : s : 3H ; 7,1 ppm : d : 1H ; 7,3-7,5 ppm : m : 4H ; 7,75 ppm : d : 2H ; 7,8 ppm : s : 1H ; 8,4 ppm : s : 1H ; 11,8 ppm : s : 1H.

Les composés de formule (I) sont préparés selon le procédé décrit dans le document FR 97 08409.

15 Les composés de formule (I) ont été testés *in vitro* sur une lignée cellulaire humaine de cancer de sein : la lignée MDA-MB-231 disponible auprès de l'American Type Culture Collection (référence HTB26).

20 L'évaluation de l'effet antiprolifératif est effectuée selon J.M. Derocq et al., FEBS Letters, 1998, 425, 419-425 : on mesure le taux d'incorporation de la [3H]thymidine dans l'ADN des cellules traitées, après 96 heures d'incubation d'un composé de formule (I). La concentration inhibitrice 50 (CI₅₀) est définie comme la concentration qui inhibe la prolifération cellulaire de 50 %.

Les composés de formule (I) présentent une CI₅₀ généralement inférieure à 10 µM sur la lignée MDA-MB-231.

25 Les composés de formule (I) ont également été testés sur une autre lignée cellulaire humaine de cancer du sein, dite lignée multi-résistante MDR, (de l'anglais multi-drug-resistant) et appelée MDA-A₁. Cette lignée est décrite par E. Collomb, C. Dussert et P.M. Martin dans Cytometry, 1991, 12(1), 15-25.

30 Le terme "multi-résistant" qui qualifie cette lignée, signifie que ladite lignée est peu sensible d'une manière générale aux drogues de chimiothérapie communément utilisées et en particulier aux antimétabolites d'origine naturelle tels que le paclitaxel, la vincristine, la vinblastine.

Les composés de formule (I) présentent une CI₅₀ généralement inférieure à 10 µM sur la lignée multi-résistante MDA-A₁.

35 Ainsi les composés de formule (I) inhibent la prolifération des cellules tumorales y compris la prolifération des cellules présentant une multi-résistance.

Plusieurs composés de formule (I) ont également été évalués *in vivo* sur un modèle de xénogreffe de tumeurs humaines implantées en sous-cutané sur la souris immuno-déprimée SCID (de l'anglais : Severe Combined Immuno Deficiency).

5 Le traitement des animaux avec un composé de formule (I) débute 6 à 7 jours après l'implantation, lorsque la tumeur atteint une masse tumorale d'environ 60 mg. Le composé, en solution dans un solvant, est alors administré par voie orale.

10 L'activité antitumorale est évaluée lorsque la masse tumorale moyenne atteint environ 1000 mg chez les animaux contrôles, traités avec le solvant uniquement : on mesure le rapport T/C, T représentant le poids moyen des tumeurs chez les animaux traités et C représentant le poids moyen des tumeurs chez les animaux contrôles. Un rapport T/C inférieur ou égal à 42 % est considéré comme indicateur d'une activité antitumorale significative selon Stuart T et al., dans J. Med. Chem., 2001, 44 (11), 1758-1776. Pour une dose journalière administrée comprise entre 50 et 300 mg/kg, certains composés de formule (I) ont conduit à un rapport T/C inférieur à 20 %.

15 Les effets antiprolifératifs de l'association d'un composé de formule (I) avec un autre agent anticancéreux ont été mesurés sur la lignée MDA-A₁, dite lignée multi-résistante citée ci-dessus, selon la technique référencée (J.M. Derocq et al.). La CI₅₀ obtenue pour l'agent anticancéreux seul a été comparée à celle obtenue pour l'association du même agent anticancéreux avec un composé de formule (I). Une nette diminution de la CI₅₀ a été observée. Les CI₅₀ peuvent être divisées par un facteur allant de 2 à 100 et même au-delà de 100 pour certains dérivés de pyridoindolone de formule (I) associés à un autre agent anticancéreux.

20 A titre d'exemple, la CI₅₀ obtenue pour le paclitaxel seul a été comparée à celle obtenue pour l'association du paclitaxel avec la 1,6,9-triméthyl-3-phényl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one. La CI₅₀ est divisée par un facteur allant de 14 à 100 suivant les concentrations de 1,6,9-triméthyl-3-phényl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one employées.

Les résultats des essais montrent un effet synergique et une potentialisation des effets antiprolifératifs des composants des associations de l'invention.

30 Selon la présente invention, le ou les composés de formule (I) sont administrés en association avec un (ou plusieurs) principe(s) actif(s) anticancéreux. Ces principes actifs peuvent être notamment des composés antitumoraux tels que les agents alkylants, les alkylsulfonates (busulfan), la dacarbazine, la procarbazine, les moutardes azotées (chlorméthine, melphalan, chlorambucil), cyclophosphamide, ifosfamide ; les nitrosourées tels que la carmustine, la lomustine, la sémustine, la streptozocine ; les alcaloïdes antinéoplasiques tels que la vincristine, la vinblastine ;

les taxanes tel que le paclitaxel ; les antibiotiques antinéoplasiques tels que l'actinomycine ; les agents intercalants, les antimétabolites antinéoplasiques, les antagonistes des folates, le méthotrexate ; les inhibiteurs de la synthèse des purines ; les analogues de la purine tels que mercaptopurine, 6-thioguanine ; les inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines, les inhibiteurs d'aromatase, la capécitabine, les analogues de la pyrimidine tels que fluorouracil, gemcitabine, cytarabine et cytosine arabinoside ; le bréquinar ; les agonistes et antagonistes hormonaux anticancéreux incluant le tamoxifène ; les inhibiteurs de kinase, l'imatinib ; les inhibiteurs de facteurs de croissance ; certains anti-inflammatoires agissant dans le domaine de la cancérologie tels que le pentosane polysulfate, les corticostéroïdes, la prednisone, la dexaméthasone ; les antitopoisomérases tels que l'étoposide, les antracyclines incluant la doxorubicine, la bléomycine, la mitomycine et la méthramycine ; les complexes métalliques anticancéreux, les complexes du platine, le cisplatine, le carboplatine, l'oxaliplatine ; l'interféron alpha, le triphénylthiophosphoramide, l'altrétamine ; les agents antiangiogéniques ; les adjuvants d'immunothérapie.

Les associations de l'invention sont utiles pour la prévention et le traitement des maladies causées ou exacerbées par la prolifération des cellules tumorales, telles que les tumeurs primaires ou métastatiques, des carcinomes et cancers, en particulier : cancer du sein ; cancer du poumon ; cancer de l'intestin grêle, cancer du colon et du rectum ; cancer des voies respiratoires, de l'oropharynx et de l'hypopharynx ; cancer de l'œsophage ; cancer du foie, cancer de l'estomac, cancer des canaux biliaires, cancer de la vésicule biliaire, cancer du pancréas ; cancers des voies urinaires y compris rein et urothélium, cancer de la vessie ; cancers du tractus génital féminin y compris cancer de l'utérus, du col de l'utérus, des ovaires, chloriocarcinome et trophoblastome ; cancers du tractus génital masculin y compris cancer de la prostate, des vésicules séminales, des testicules, tumeurs des cellules germinales ; cancers des glandes endocrines y compris cancer de la thyroïde, de l'hypophyse, des glandes surrénales ; cancers de la peau y compris hémangiomes, mélanomes, sarcomes, incluant le sarcome de Kaposi ; tumeurs du cerveau, des nerfs, des yeux, des méninges, incluant astrocytomes, gliomes, glioblastomes, rétinoblastomes, neurinomes, neuroblastomes, schwannomes, méningiomes ; tumeurs venant de tumeurs malignes hématopoïétiques incluant leucémies, chloromes, plasmacytomes, mycosis fongicoïde, lymphome ou leucémie des cellules T, lymphome non hodgkinien, hémopathies malignes, myélomes.

La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant, en tant que principe(s) actif(s), une quantité thérapeutiquement efficace

d'au moins un composé de formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat dudit composé, et une quantité thérapeutiquement efficace d'un (ou plusieurs) autre(s) principe(s) actif(s) anticancéreux, ainsi qu'un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

5 Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus dans l'art antérieur.

10 Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent être préparées pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, ou toute autre voie adéquate, aux animaux et aux êtres humains pour la prévention ou le traitement des maladies ci-dessus.

15 Les composés de formule (I) ci-dessus peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,002 à 2000 mg par kilogramme de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 300 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,02 à 10000 mg par jour, plus particulièrement de 1 à 3000 mg, selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement (prophylactique ou curatif).

20 Les principes actifs anticancéreux, avec lesquels les composés de formule (I) sont associés, sont utilisés aux doses habituelles.

25 Les formes d'administration appropriées comprennent les formes orales telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes pour administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes pour administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes pour administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les associations selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

30 Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

35 Selon un autre aspect de l'invention, le ou les composés de formule (I) et un (ou plusieurs) autre(s) principe(s) actif(s) anticancéreux peuvent être administrés de manière simultanée, séquentielle ou étalée dans le temps, pour le traitement des maladies causées ou exacerbées par la prolifération des cellules tumorales.

Les associations de l'invention peuvent être présentées sous forme de kit contenant au moins un composé de formule (I), d'une part, et un (ou plusieurs) autre(s) principe(s) actif(s) anticancéreux, d'autre part.

5 Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne aussi une méthode pour le traitement des maladies causées ou exacerbées par la prolifération des cellules tumorales qui consiste à administrer à un sujet en ayant besoin une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) en association avec un (ou plusieurs) autre(s) principe(s) actif(s) anticancéreux.

10

15

20

25

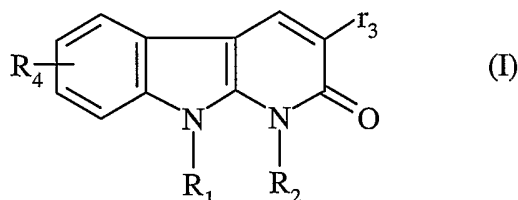
30

35

REVENDICATIONS

1. Association d'au moins un composé de formule :

5



10

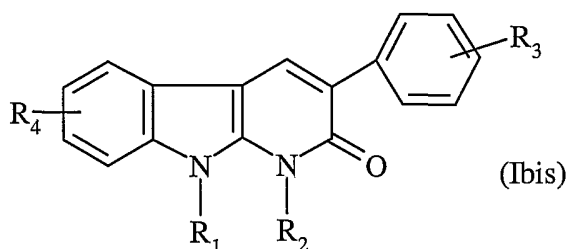
dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle ;
 - R₂ représente un groupe méthyle ou éthyle ; ou bien
 - R₁ et R₂ forment ensemble un groupe (CH₂)₃ ;
 - R₃ représente, soit un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy, soit un groupe thiényle ;
 - R₄ représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
- avec un (ou plusieurs) principe(s) actif(s) anticancéreux.

15

2. Association selon la revendication 1 d'au moins un composé de formule :

20



25

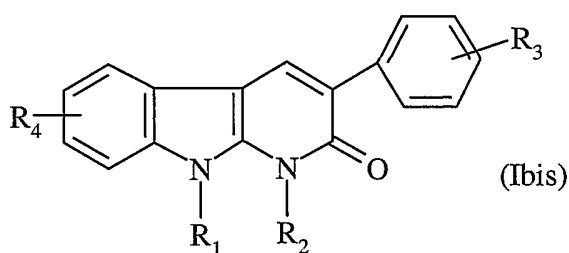
dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle ;
- R₂ représente un groupe méthyle ou éthyle ; ou bien
- R₁ et R₂ forment ensemble un groupe (CH₂)₃ ;
- R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy.

30

3. Association selon la revendication 1 ou la revendication 2 d'au moins un composé de formule :

35



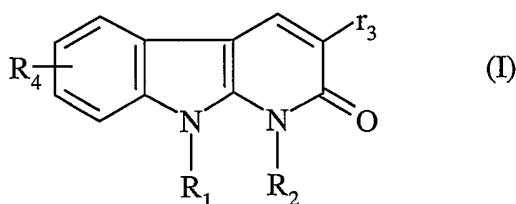
dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle ;
- R₂ représente un groupe méthyle ou éthyle ;
- R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy.

4. Association selon la revendication 1 dans laquelle le composé de formule (I) est un des composés cités ci-après :

- la 6-chloro-1,9-diméthyl-3-phényl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- la 3-(4-methoxyphényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- la 1,6,9-triméthyl-3-(3-thiényle)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- la 1,6,9-triméthyl-3-phényl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- la 1,6-diméthyl-3-phényl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

5. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule :



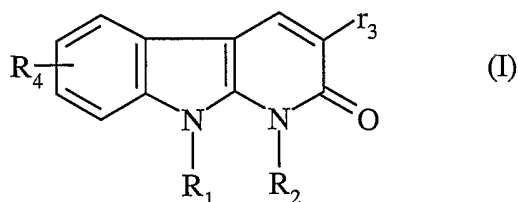
dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle ;
- R₂ représente un groupe méthyle ou éthyle ; ou bien
- R₁ et R₂ forment ensemble un groupe (CH₂)₃ ;
- R₃ représente, soit un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy, soit un groupe thiényle ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy ;

en association avec un (ou plusieurs) principe(s) actif(s) anticancéreux et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

6. Kit pour le traitement de la prolifération des cellules tumorales contenant d'une part au moins un composé de formule :

5



10

dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle ;
- R₂ représente un groupe méthyle ou éthyle ; ou bien
- R₁ et R₂ forment ensemble un groupe (CH₂)₃ ;
- R₃ représente, soit un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy, soit un groupe thiényl ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy ;

15

d'autre part un (ou plusieurs) principe(s) actif(s) anticancéreux ;

ces composés étant dans des compartiments distincts et étant destinés à être administrés de façon simultanée, séquentielle ou étalée dans le temps.

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 02/01450

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/437 A61P35/00 A61K45/06 //(A61K45/06,31:435)

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)

IPC 7 A61K

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 880 126 A (W.SKUBALLA E.A.) 9 March 1999 (1999-03-09) claim 1 column 5, line 25-33 ---	1
A	FR 2 003 999 A (GLAXO LABORATORIES) 14 November 1969 (1969-11-14) claim 1 page 6, line 8-16 ---	1
A	FR 2 765 582 A (SYNTHELABO) 8 January 1999 (1999-01-08) claim 1 -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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 document 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

4 September 2002

Date of mailing of the international search report

10/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/01450

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5880126	A	09-03-1999	DE 19502753 A1	25-07-1996
			CA 2210501 A1	01-08-1996
			WO 9622989 A1	01-08-1996
			EP 0805810 A1	12-11-1997
			JP 10512579 T	02-12-1998
FR 2003999	A	14-11-1969	AT 304533 B	15-12-1972
			AT 310155 B	15-08-1973
			BE 729855 A	15-09-1969
			CH 553200 A	30-08-1974
			CH 561206 A5	30-04-1975
			CH 536847 A	15-05-1973
			CH 536848 A	15-05-1973
			DE 1913119 A1	06-08-1970
			FR 2003999 A5	14-11-1969
			GB 1268772 A	29-03-1972
			IE 32705 B1	31-10-1973
			NL 6903973 A	17-09-1969
FR 2765582	A	08-01-1999	FR 2765582 A1	08-01-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 02/01450

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/437 A61P35/00 A61K45/06 //(A61K45/06,31:435)

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)

CIB 7 A61K

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 réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 880 126 A (W.SKUBALLA E.A.) 9 mars 1999 (1999-03-09) revendication 1 colonne 5, ligne 25-33 ----	1
A	FR 2 003 999 A (GLAXO LABORATORIES) 14 novembre 1969 (1969-11-14) revendication 1 page 6, ligne 8-16 ----	1
A	FR 2 765 582 A (SYNTHELABO) 8 janvier 1999 (1999-01-08) revendication 1 -----	1



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
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 septembre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/09/2002

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, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Peeters, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 02/01450

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5880126 A	09-03-1999	DE 19502753 A1	25-07-1996
		CA 2210501 A1	01-08-1996
		WO 9622989 A1	01-08-1996
		EP 0805810 A1	12-11-1997
		JP 10512579 T	02-12-1998
FR 2003999 A	14-11-1969	AT 304533 B	15-12-1972
		AT 310155 B	15-08-1973
		BE 729855 A	15-09-1969
		CH 553200 A	30-08-1974
		CH 561206 A5	30-04-1975
		CH 536847 A	15-05-1973
		CH 536848 A	15-05-1973
		DE 1913119 A1	06-08-1970
		FR 2003999 A5	14-11-1969
		GB 1268772 A	29-03-1972
		IE 32705 B1	31-10-1973
		NL 6903973 A	17-09-1969
FR 2765582 A	08-01-1999	FR 2765582 A1	08-01-1999