

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 12.12.91.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la demande : 18.06.93 Bulletin 93/24.

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

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) et SYNTHELABO Société Anonyme — FR.

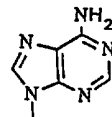
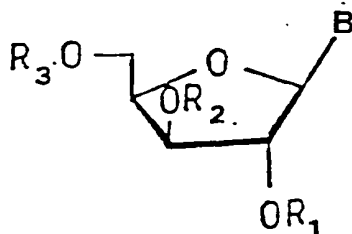
72 Inventeur(s) : Gosselin Gilles et Imbach Jean-Louis.

73 Titulaire(s) : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS).

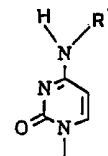
74 Mandataire : Cabinet Regimbeau.

54 Dérivés de la 9-(β -D-xylofurannosyl) adénine et de la 1-(β -D-xylofurannosyl) cytosine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

57 Composés répondant à la formule générale (I)



ou



dans lequel R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₂₋₄)alcanoyle.

Application en thérapeutique.

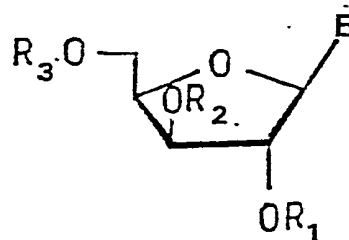
dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₂₋₄)alcanoyle, un groupe aroyle ou un groupe nitro, R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₂₋₄)alcanoyle, un groupe aroyle ou un groupe nitro, R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₂₋₄)alcanoyle, un groupe aroyle ou un groupe nitro, B représente un radical de formule



La présente invention a pour objet des dérivés de la 9-(β -D-xylofurannosyl)adénine et de la 1-(β -D-xylofurannosyl)cytosine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)

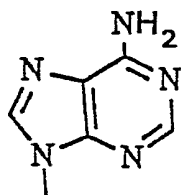
10



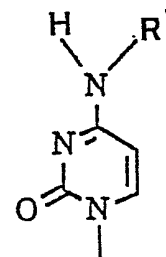
dans laquelle

- 15 R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₂₋₄)alcanoy-
le, un groupe aroyle ou un groupe nitro,
R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₂₋₄)alcanoy-
le, un groupe aroyle ou un groupe nitro,
R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₂₋₄)alcanoy-
20 le, un groupe aroyle ou un groupe nitro,
B représente un radical de formule

25



ou



30 dans lequel R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe
(C₂₋₄)alcanoyle.

Les composés dans lesquels

- R₁ = acétyle, R₂ = R₃ = acétyle et B = adénine,
- R₁ = H, R₂ = R₃ = benzoyle et B = adénine,
35 - R₁ = H, R₂ = R₃ = acétyle et B = adénine,
- R₁ = acétyle, R₂ = R₃ = benzoyle et B = adénine ou
cytosine,
- R₁ = R₂ = R₃ = H et B = adénine ou cytosine
ne font toutefois pas partie de l'invention.

Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels le groupe (C₂₋₄) alcanoylé est le groupe acétylé et le groupe aroyle est le groupe benzoylé.

- 5 Les composés des exemples sont préparés selon les schémas donnés en annexe.

Les composés pour lesquels R₁, R₂ et R₃ représentent un groupe NO₂ sont préparés à partir des composés correspondants
10 dans lesquels R₁, R₂ et R₃ représentent un atome d'hydrogène par réaction avec de l'acide nitrique en présence d'anhydride acétique et d'urée.

Les exemples suivants illustrent en détail la préparation de quelques composés selon l'invention. Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux du tableau donné plus loin.

- 5 Les microanalyses élémentaires et les spectres U.V., RMN et de masse confirment les structures des produits obtenus.

Exemple 1 (composé n° 1).

9-(2,5-di-acétyl- β -D-xylofurannosyl)adénine.

10

a) 9-(5-0-tert-butyldiméthylsilyl- β -D-xylofurannosyl)adénine. A une suspension de 3,2 g (11,97 mmoles) de 9-(β -D-xylofurannosyl)adénine dans 24 ml de pyridine anhydre, on ajoute 2,3 g (15,26 mmoles) de chlorure de tert-butyldiméthylsilyle. Le

15 mélange réactionnel est agité à l'abri de l'humidité durant 14 heures, puis dilué avec 200 ml de chloroforme. La solution résultante est lavée successivement avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et avec de l'eau (deux fois 100 ml pour chaque lavage).

20 La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec et coévaporée avec du toluène. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. On obtient 3 g de 9-(5-0-tert-butyldiméthylsilyl- β -D-xylofurannosyl)adénine pur. F = 201-202°C (cristallisé dans

25 le méthanol).

b) 9-(2,3-di-O-acétyl-5-0-tert-butyldiméthylsilyl- β -D-xylofurannosyl)adénine.

A une solution de 2,9 g (7,6 mmoles) de 9-(5-0-tert-butyl-diméthylsilyl- β -D-xylofurannosyl-)adénine dans 38 ml de

30 pyridine anhydre, on ajoute, à 0°C, 1,58 ml (16,76 mmoles) d'anhydride acétique.

Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 40 heures, puis dilué avec 200 ml de chloroforme. La

35 solution résultante est lavée successivement avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de l'eau (deux fois 100 ml pour chaque lavage).

La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec et coévaporée avec du toluène. Le

résidu est purifié sur colonne de gel de silice. On obtient 1,8 g de composé pur. F = 133-134°C (cristallisé dans un mélange chloroforme - éther isopropylique).

5 c) 9-(2,5-di-O-acétyl-β-D-xylofurannosyl)adénine.

A une solution de 1,7 g (3,65 mmoles) de 9-(2,3-di-O-acétyl-5-O-tert-butyldiméthylsilyl-β-D-xylofurannosyl)adénine dans 44 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 0,31 ml (5,4 mmoles) d'acide acétique et 11,2 ml d'une solution 1N de fluorure de
10 tétrabutylammonium dans le tétrahydrofuranne. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite, puis coévaporé avec du toluène. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice. On obtient 1,1 g de composé pur. F = 117-119°C (cristallisé
15 dans l'acétate d'éthyle).

Exemple 2 (composé n° 6).

9-(3-O-nitro-β-D-xylofurannosyl)adénine.

20 A 6 ml (143 mmoles) d'acide nitrique fumant refroidi à -30°C, on ajoute, par portion et sous forte agitation 218 mg (3,63 mmoles) d'urée. On laisse la température progressivement remonter jusqu'à 10°C afin d'éliminer l'acide nitreux, puis on refroidit à nouveau à -30°C. On ajoute alors goutte à
25 goutte 0,55 ml (5,82 mmoles) d'anhydride acétique puis, par portions, 0,5 g (1,42 mmole) de 9-(2,5-di-O-acétyl-β-D-xylofurannosyl)adénine. On laisse la température progressivement remonter jusqu'à 20°C et l'agitation est poursuivie pendant 40 minutes. Le mélange réactionnel est refroidi à -20°C, puis
30 versé goutte à goutte et sous agitation sur 200 ml d'une solution aqueuse saturée de sulfate d'ammonium, mélangée à de la glace (pH = 6,7). On vérifie que le pH est supérieur ou égal à 1 et on ajoute rapidement une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, jusqu'à ce que le pH soit
35 égal à 6,5.

La phase aqueuse est extraite avec du chloroforme et les phases organiques, rassemblées, sont lavées trois fois avec de l'eau, puis séchées sur sulfate de sodium et évaporées à sec. Le résidu est dissout sous agitation dans 45 ml de

méthanol ammoniacal (préalablement saturé à -10°C et hermétiquement fermé), et l'agitation est poursuivie pendant 6 heures, à température ambiante.

5 Le mélange réactionnel est évaporé à sec et coévaporé trois fois avec de l'éthanol absolu. On obtient directement 0,27 g de 9-(3-O-nitro- β -D-xylofurannosyl)adénine pur par cristallisation dans l'éthanol. F = $220-223^{\circ}\text{C}$.

10 Exemple 3 (composé n° 18).

N^4 -acétyl-1-(2,3,5-tri-O-acétyl- β -D-xylofurannosyl)cytosine.

A une suspension de 0,5 g (2,06 mmoles) de 1-(β -D-xylofurannosyl)cytosine dans 6,5 ml de pyridine anhydre, on ajoute
15 goutte à goutte, à 0°C et sous agitation, 1,2 ml (12,7 mmoles) d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est agité durant 1 heure à 0°C , puis durant 48 heures à température ambiante. 100 ml d'eau et 100 ml de chloroforme sont
20 ensuite ajoutés. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium, évaporée à sec et coévaporée avec du dioxanne. Le résidu est dissout dans du dioxanne et lyophilisé pour donner 0,64 g de N^4 -acétyl-1-(2,3,5-tri-O-acétyl- β -D-xylofurannosyl)cytosine pur. F = $94-97^{\circ}\text{C}$.

25 Exemple 4 (composés n° 10 et n° 11).

1-(3,5-di-O-acétyl- β -D-xylofurannosyl)cytosine
et 1-(5-O-acétyl- β -D-xylofurannosyl)cytosine.

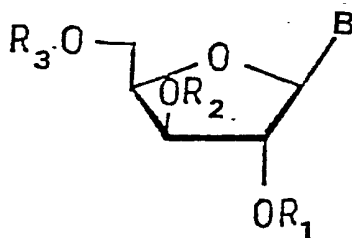
A une solution de 1,3 g (3,16 mmoles) de N^4 -acétyl-1-(2,3,5-
30 tri-O-acétyl- β -D-xylofurannosyl)cytosine (composé n° 18) dans 100 ml de pyridine, on ajoute 0,65 ml (13,1 mmoles) d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est agité durant 1 heure à température ambiante et 0,65 ml (13,1 mmoles) d'hydrate d'hydrazine est à nouveau ajouté. On poursuit l'agitation
35 durant 5 heures et ajoute 20 ml d'acétone. Après 2 heures d'agitation, le mélange est évaporé à sec, et coévaporé trois fois avec du toluène. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice et donne, par ordre d'élu-
tion, 0,50 g de composé n° 10 et 0,30 g de composé n° 11

n° 10 : F = 144-146°C (cristallisé dans l'acétate d'éthyle)

n° 11 : F = 103-106°C (lyophilisé dans l'eau).

Le tableau ci-après illustre les structures et propriétés
5 physiques de quelques composés de l'invention.

Tableau



Composé	B	R ₁	R ₂	R ₃	F (°C)
1	A	Ac	H	Ac	117-119
2	A	H	H	Ac	234-236
3	A	NO ₂	NO ₂	NO ₂	137-140
4	A	H	NO ₂	NO ₂	83-185 (décomp.)
5	A	NO ₂	H	H	168-172
6	A	H	NO ₂	H	220-223
7	A	H	H	NO ₂	103-105
8	C	H	Bz	Bz	184-185
9	C	H	H	Bz	120-124
10	C	H	Ac	Ac	144-146
11	C	H	H	Ac	103-106
12	C	NO ₂	NO ₂	NO ₂	136-140
13	C	NO ₂	H	NO ₂	89-94
14	C	H	H	NO ₂	108-112
15	C	H	NO ₂	H	149-151

Tableau (suite)

Composé	B	R ₁	R ₂	R ₃	F(°C)
16	C	NO ₂	H	H	152-155
17	C ^{N4-Ac}	H	H	H	137-138
18	C ^{N4-Ac}	Ac	Ac	Ac	94-97
19	C ^{N4-Ac}	H	Ac	Ac	96-101
20	C ^{N4-Ac}	Ac	H	Ac	204-206

A = adénine

C = cytosine

Ac = acétyle = CH₃CO

Bz = benzoyle = C₆H₅CO

Les composés de l'invention ont été soumis à une série d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

1) Etude de l'activité anti VIH 1.

La multiplication du VIH 1 (souche HTLV III B) dans les cellules MT4 (cellules T4 transformées par HTLV-1) est suivie par l'effet cytopathogène induit par le virus. Les cellules sont infectées avec une dose de VIH 1 produisant après 4 jours une diminution de 90 % du nombre de cellules vivantes. Les composés testés sont ajoutés, après l'adsorption du virus, dans le milieu de culture à différentes concentrations.

La viabilité des cellules est mesurée par une réaction colorimétrique basée sur leur capacité à réduire le 3-(4,5 diméthylthiazol-2-yl)-2,5 diphényl-tétrazolium bromide en formazan, propriété due aux deshydrogénases mitochondriales. La quantité de formazan produite (D.O. à 540 nm) est proportionnelle au nombre de cellules vivantes.

Le pourcentage de protection des cellules infectées par le traitement avec les composés est calculé en appliquant la formule proposée par Pauwels et col.

D.O. 540 des cellules infectées traitées - D.O. 540 des cellules infectées

D.O. 540 des cellules non infectées - D.O. 540 des cellules infectées

Par cette méthode, on met en évidence que les concentrations limites donnant un effet anti VIH 1 vont de $10^{-3}M$ à $10^{-5}M$.

2) Etude des activités anti HSV1, anti HSV2 et antivaccine. Sur des cellules de singe lignée Vero, on teste l'activité antivirale des composés de l'invention, en mesurant l'inhibition de l'effet cytopathogène induit par 100 TICD 50 (quantité de virus capable de nécroser 50 % des cellules). Les virus utilisés sont l'herpès simplex type 1 (HSV1),

souche F, l'herpès simplex type 2 (HSV2), souche G, et le virus de la vaccine, souche Copenhague.

Les essais sont effectués en microplaques de 96 godets sur des cellules âgées de 48 heures.

Pour tous les virus, on ajoute successivement :

- 100 TCID₅₀* de virus dans un volume de 0.1 ml
- et 0,1 ml de chaque substance à une concentration de $2 \cdot 10^{-3}M$, de $2 \cdot 10^{-4}M$, de $2 \cdot 10^{-5}M$ et de $2 \cdot 10^{-6}M$. La concentration finale des substances est donc de $10^{-3}M$, de $10^{-4}M$, de $10^{-5}M$ et de $10^{-6}M$. Les dilutions de virus et des substances sont effectuées dans du milieu Dulbecco contenant 2 % de sérum de veau foetal (SVF).

Chaque concentration de substance est testée en quadruple. Les microplaques sont centrifugées à 3000 g pendant 45 minutes à température ambiante.

Après avoir éliminé le virus, on rajoute 0,2 ml de milieu de culture (MBE + 10 % de SVF) contenant les substances à tester à des concentrations de $10^{-3}M$, de $10^{-4}M$, de $10^{-5}M$ et de $10^{-6}M$.

Les microplaques sont incubées à 37°C dans une atmosphère contenant 5 % de CO₂.

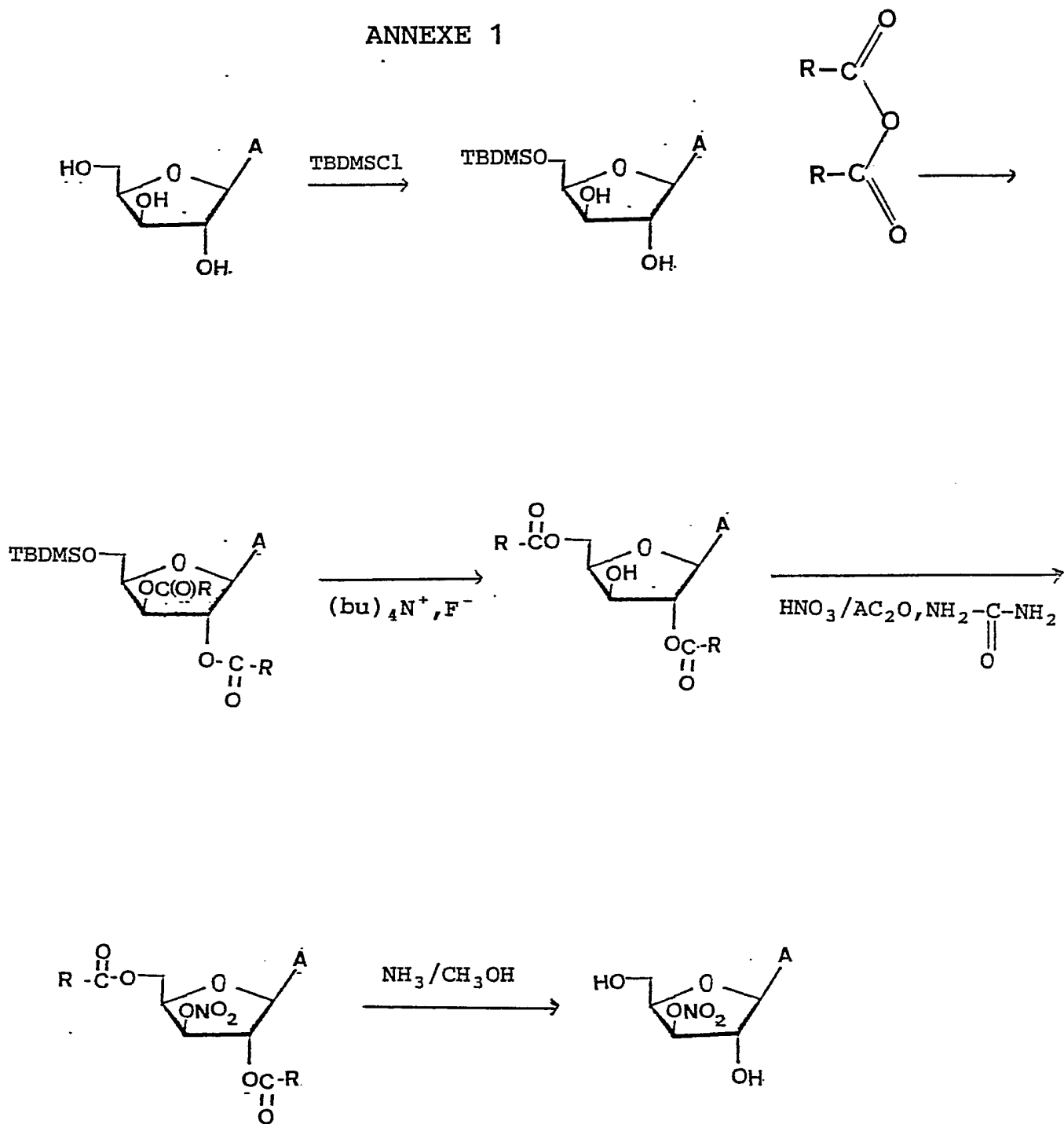
L'effet antiviral des substances est mesuré en comparant l'effet cytopathogène observé dans les cupules contenant les produits à celui observé dans les cupules témoin virus.

L'effet antiviral est obtenu pour des concentrations allant de $10^{-4}M$ à $10^{-5}M$. Dans un deuxième temps, les produits ayant montré une activité antivirale sont repris selon le même protocole, mais en utilisant des dilutions finales de 10^{-4} , $5 \cdot 10^{-5}$, $2,5 \cdot 10^{-5}$, $1 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-6}$, $2,5 \cdot 10^{-6}$ et 10^{-6} .

Les résultats des essais pharmacologiques montrent que les composés de l'invention sont actifs vis-à-vis des virus HIV1, HSV1, HSV2 et vaccine. Ils ont également été testés à titre d'exemple sur les virus suivants : cytomégalovirus humain (CMV) souche AD 169, virus Sindbis, virus coxsackie B₃ (CoxB₃), poliovirus type I (Polio I), souche Mahoney, virus respiratoire syncytial (RSV), souche A2, paramyxovirus type III (Para III).

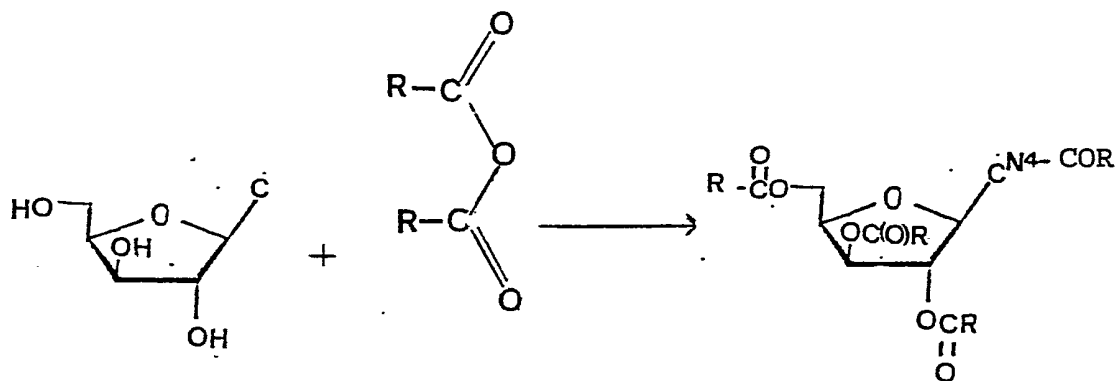
Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés pour leur activité antiproliférative et herpétique et dans le traitement topique d'infections cutanées à HSV1 et HSV2.

ANNEXE 1



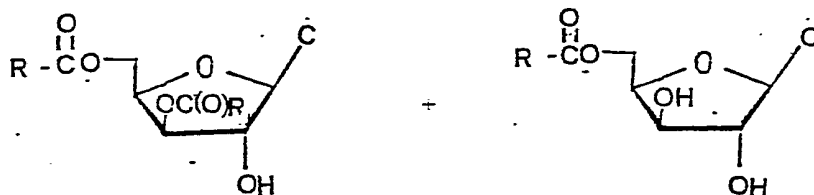
A = Adénine
 R = C₁-C₄ alkyle ou aryle
 TBDMS = tertibutylméthylsilyle

ANNEXE 2



$\text{NH}_2\text{-NH}_2, \text{H}_2\text{O}$

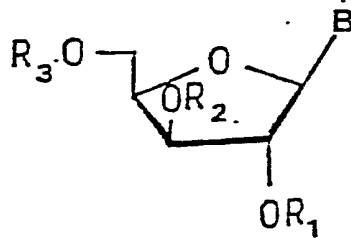
→
puis séparation
par chromatographie



C = cytosine
R = C₁-C₄ alkyle

Revendications

1. Composés répondant à la formule générale (I)



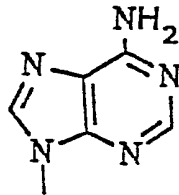
dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_{2-4}) alcanoy-
le, un groupe aroyle ou un groupe nitro,

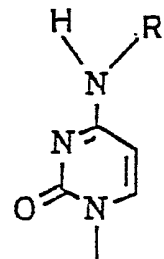
R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_{2-4}) alcanoy-
le, un groupe aroyle ou un groupe nitro,

R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_{2-4}) alcanoy-
le, un groupe aroyle ou un groupe nitro,

B représente un radical de formule



ou



dans lequel R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe
 (C_{2-4}) alcanoyle,

à l'exception des composés pour lesquels

- $R_1 =$ acétyle, $R_2 = R_3 =$ acétyle et B = adénine,
- $R_1 = H$, $R_2 = R_3 =$ benzoyle et B = adénine,
- $R_1 = H$, $R_2 = R_3 =$ acétyle et B = adénine,
- $R_1 =$ acétyle, $R_2 = R_3 =$ benzoyle et B adénine ou
cytosine,
- $R_1 = R_2 = R_3 = H$ et B = adénine ou cytosine.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que B représente l'adénine.
3. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que B représente la cytosine.
4. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R_2 représente un atome d'hydrogène et R_1 et R_3 représentent chacun un groupe acétyle.
5. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R_1 et R_3 sont des atomes d'hydrogène et R_2 est NO_2 .
6. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 et R_3 représentent chacun un groupe acétyle .
7. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.
8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 en association avec tout excipient approprié.
9. Composition pharmaceutique antivirale caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 en association avec tout excipient approprié.
10. Composition pharmaceutique ayant une activité à l'égard des virus à ADN, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 en association avec tout excipient approprié.
11. Composition pharmaceutique à activité antiherpétique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 en association avec tout excipient approprié.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

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

FR 9115420
FA 465368
Page 1

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY. vol. 33, no. 4, 1968, EASTON US pages 1600 - 1603; E.J. REIST ET AL.: 'The Synthesis and Reactions of some 8-Substituted Purine Nucleosides' * abrégé * *page 1600, colonne 1, lignes 1-18* *page 1601, composés 11, 12* ---	1, 2
X	CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY. vol. 66, no. 5, 1988, OTTAWA CA pages 1258 - 1262; M.J. ROBBINS ET AL.: 'Nucleic Acid Related Compounds. 53. Synthesis and Biological Evaluation of 2'-deoxy-beta-threo-pentofuranosyl Nucleosides. "Reversion to Starting Alcohol" in Barton-type Reductions of Thionocarbonates' * abrégé * *page 1259, composés 3a, c, 4a, c* ---	1-3
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. vol. 29, no. 2, 1986, WASHINGTON US pages 203 - 213; G. GOSSELIN ET AL.: 'Systematic Synthesis and Biological Evaluation of alpha- and beta-D-Xylofuranosyl Nucleosides of the Five Naturally Occurring Bases in Nucleic Acids and Related Analogues' * abrégé * *page 203, colonne 1, lignes 1-23* *page 206, table 1, composés 3, 4* ---	1-3, 6-11
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07H A61K
Y	FR-M-6 164 (SOCIETE INDUSTRIELLE POUR LA FABRICATION DES ANTIBIOTIQUES) * page 1, colonne 1 - colonne 9 * ---	1-4, 6-11
X	EP-A-0 098 186 (SYNTHELABO) * page 1, ligne 1 - ligne 15 * ---	1, 2, 6-11
Y		1-4, 6-11
X		1-3, 6-11
Y		1-4, 6-11

		-/--
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
23 JUILLET 1992		SCOTT J. R.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général 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 & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

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

FR 9115420
FA 465368
Page 2

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, 1990, Columbus, Ohio, US; abstract no. 151297J, V.M.SHOBUKHOV ET AL.: 'A Comparative Study of Antiherpetic Effects of 9-B-D-Xylofuranosyladenine and 9-B-D-arabinofuranosyladenine and their Inhibitory Effect for HSV-1 with Abnormal Genome in Cell Culture' page 21 ; colonne 2 ; * abrégé *	1,2,6-11
Y	& VOPR. VIRUSOL. vol. 34, no. 6, 1989, pages 741 - 744;	1-4,6-11
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, no. 11, 1990, Columbus, Ohio, US; abstract no. 99118K, A.NEUMANN ET AL.: 'Facile Synthesis of Anomeric Pure 9-(beta-D-xylofuranosyl) adenine.' page 809 ; colonne 2 ; * abrégé * & Z.CHEM. vol. 29, no. 8, 1989, pages 290 - 291;	1,2
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 25, 1985, Columbus, Ohio, US; abstract no. 215691G, G.GOSSELIN ET AL.: 'Synthesis of Arabinofuranonucleosides from Certain Xylofuranonucleosides' page 934 ; colonne 2 ; * abrégé * & NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES vol. 3, no. 3, 1984, pages 265 - 275;	1,2
-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
23 JUILLET 1992		SCOTT J. R.
<p style="text-align: center;">CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général 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 & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

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

FR 9115420
FA 465368
Page 3

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 93, no. 1, 1980, Columbus, Ohio, US; abstract no. 10Y, R.I.GLAZER: 'Potentiation by 2'-Deoxycoformycin of the Inhibitory Effects of Cordycepin and Xylosyladenine on Nuclear RNA Synthesis in L1210 Cells' page 1 ; colonne 2 ; * abrégé *	1,2
Y	& BRISTOL-MYERS CANCER SYMP. vol. 1, 1979, pages 301 - 313;	1-4, 6-11
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 66, 1967, Columbus, Ohio, US; abstract no. 83226Q, J.DE RUDDER ET AL.: 'Inhibitory Activity of 9-B-D-Xylofuranosyladenine on Herpes virus Multiplication in Cell Cultures' page 7782 ; colonne 2 ; * abrégé *	1-3
Y	& C.R.ACAD.SCI., PARIS, SER.D vol. 264, no. 4, 1967, pages 677 - 680;	1-4, 6-11
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 23, 1984, Columbus, Ohio, US; abstract no. 207519, B.B.GOSWAMI ET AL.: 'Mechanism of Inhibition of Herpesvirus Growth by 2'-5'-Linked Trimer of 9-B-D-Xylofuranosyladenine' page 345 ; colonne 2 ; * abrégé * & VIROLOGY vol. 137, no. 2, 1984, pages 400 - 407;	1,7-9,11
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
23 JUILLET 1992		SCOTT J. R.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général 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 & : membre de la même famille, document correspondant</p>

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

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

FR 9115420
FA 465368
Page 4

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 75, no. 3, 1971, Columbus, Ohio, US; abstract no. 20873P, M. IKEHARA ET AL.: 'Nucleosides and Nucleotides. L. Purine Cyclonucleosides. 14. Synthesis and Properties of Cyclonucleosides Derived from 9-D-Xylofuranosyladenine' page 503 ; colonne 1 ; * abrégé * & CHEM. PHARM. BULL. vol. 19, no. 3, 1971, pages 538 - 544;	1
Y	EP-A-0 322 384 (MEDIVIR AKTIEBOLAG) * page 4, ligne 26 - page 6, ligne 3 *	1-4,6-11
Y	EP-A-0 317 728 (WARNER-LAMBERT COMPANY) * page 2, ligne 1 - page 3, ligne 20 *	1-4,6-11
A	DE-A-2 105 560 (BOEHRINGER MANNHEIN GMBH) * page 1, ligne 1 - ligne 12 *	1,2,5
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
23 JUILLET 1992		SCOTT J. R.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général 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 & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)