

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-528343

(P2004-528343A)

(43) 公表日 平成16年9月16日(2004.9.16)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 K 31/437

A 6 1 P 35/00

C 0 7 D 471/04

F I

A 6 1 K 31/437

A 6 1 P 35/00

C 0 7 D 471/04 1 0 3 Z

テーマコード (参考)

4 C 0 6 5

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2002-584919 (P2002-584919)  
 (86) (22) 出願日 平成14年4月26日 (2002.4.26)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年10月17日 (2003.10.17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2002/001449  
 (87) 国際公開番号 W02002/087574  
 (87) 国際公開日 平成14年11月7日 (2002.11.7)  
 (31) 優先権主張番号 01/05843  
 (32) 優先日 平成13年4月27日 (2001.4.27)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

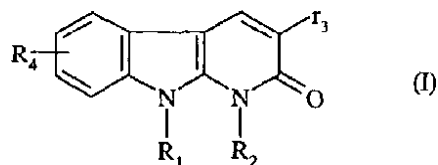
(71) 出願人 399050909  
 サノフィー-サンテラボ  
 SANOFI-SYNTHELABO  
 フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ  
 ・フランス 174番  
 (74) 代理人 100065248  
 弁理士 野河 信太郎  
 (72) 発明者 ボーリー, ベルナルド  
 フランス、エフ-34980 セント ゲ  
 リー デュ フェスク、リュ デ カーム  
 、138  
 (72) 発明者 カセラス, ビエール  
 フランス、エフ-34090 モンペリエ  
 、リュ カール ヴォン リーヌ、10

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗癌薬の製造のためのピリドインドロン誘導体の使用

## (57) 【要約】

本発明は、抗癌薬として有用な医薬製造用の式(I) (ここで、 $r_3$ は任意に置換していてもよいフェニル基を表すか、またはチエニル基を表す)の化合物の新規な使用に関する。

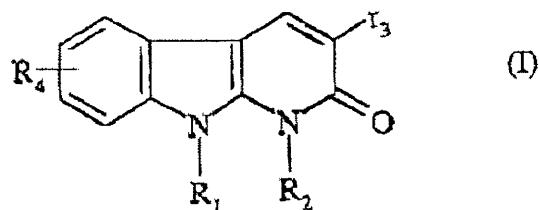


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

抗癌剤として有用な医薬製品の製造用の、式：

## 【化 1】



10

[ 式中：

- $R_1$  は水素原子、またはメチルもしくはエチル基を表し；
- $R_2$  はメチルもしくはエチル基を表すか；または、
- $R_1$  および  $R_2$  は共に  $(CH_2)_3$  基を形成し；
- $R_3$  は、任意にハロゲン原子またはメチルもしくはメトキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表すか、あるいはチエニル基を表し；
- $R_4$  は水素もしくは塩素原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表す]

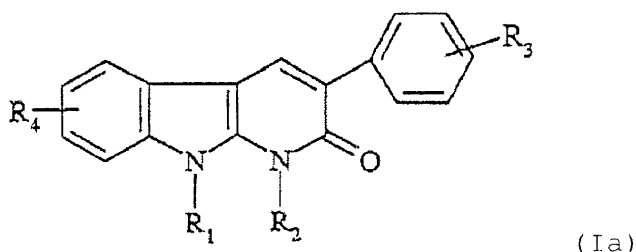
の化合物の使用。

## 【請求項 2】

20

式：

## 【化 2】



(Ia)

30

[ 式中：

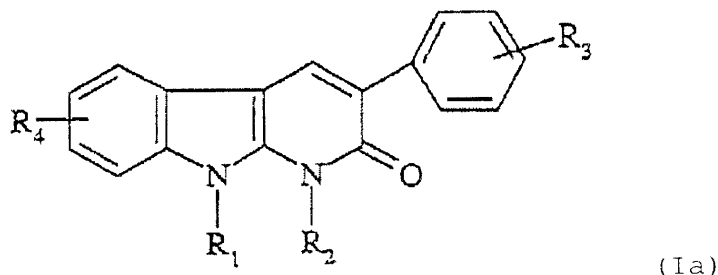
- $R_1$  は水素原子、またはメチルもしくはエチル基を表し；
- $R_2$  はメチルもしくはエチル基を表すか；または、
- $R_1$  および  $R_2$  は共に  $(CH_2)_3$  基を形成し；
- $R_3$  は水素もしくはハロゲン原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表し；
- $R_4$  は水素もしくは塩素原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表す]

の化合物の、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 3】

式：

## 【化 3】



(Ia)

40

[ 式中：

- $R_1$  は水素原子、またはメチルもしくはエチル基を表し；

50

- $R_2$  はメチルまたはエチル基を表し；
- $R_3$  は水素もしくはハロゲン原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表し；
- $R_4$  は水素もしくは塩素原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表す]

の化合物の、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

抗癌剤として有用な医薬製品の製造用の、以下：

- 6-クロロ-1,9-ジメチル-3-フェニル-1,9-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b]インドール-2-オン；
- 3-(4-メトキシフェニル)-1,9-ジメチル-1,9-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b]インドール-2-オン；
- 1,6,9-トリメチル-3-(3-チエニル)-1,9-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b]インドール-2-オン；
- 1,6,9-トリメチル-3-フェニル-1,9-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b]インドール-2-オン；
- 1,6-ジメチル-3-フェニル-1,9-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b]インドール-2-オン；

10

に記載の化合物の 1 つの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

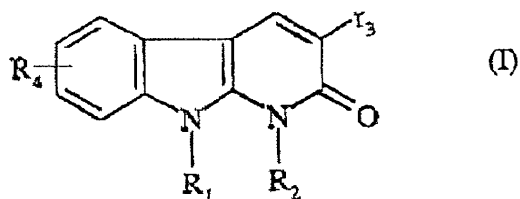
【0001】

本発明は、ピリドインドロン誘導体の新規な治療的応用に関する。

フランス特許第 97/08409 号書面は、式：

20

【化 1】



[ 式中：

- $R_1$  は水素原子、またはメチルもしくはエチル基を表し；
- $R_2$  はメチルもしくはエチル基を表すか；または、
- $R_1$  および  $R_2$  は共に  $(CH_2)_3$  基を形成し；
- $r_3$  は、任意にハロゲン原子またはメチルもしくはメトキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表すか、あるいはチエニル基を表し；
- $R_4$  は水素もしくは塩素原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表す]

30

の化合物を記載している。

【0002】

上記書面の記述中には、GABA<sub>A</sub> レセプターに関係するオメガ調節部位に対して親和性を有する式 (I) の化合物が、不安、睡眠障害およびてんかんなどのような、GABA<sub>A</sub> レセプター亜型に関連するギャバার্ゲック (gabaergic) 伝達障害に関連する愁訴の治療に

40

【0003】

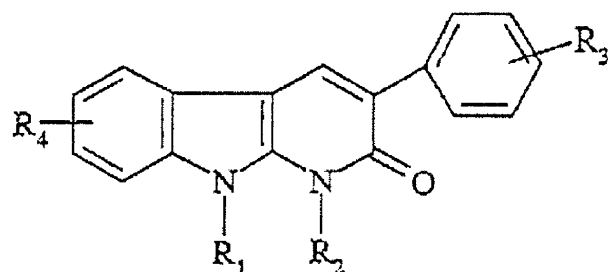
今回、式 (I) の化合物が、腫瘍細胞の増殖を阻害し、細胞分裂阻害性の特性を有する抗癌剤であることが見出された。

本発明は、抗癌剤として有益な医薬製品の製造用の、上記で定義したような式 (I) の化合物、それらの医薬的に許容される塩、水和物または溶媒和物の使用に関する。

【0004】

本発明による、好ましい化合物は、式：

【化 2】



(Ia)

[ 式中 :

10

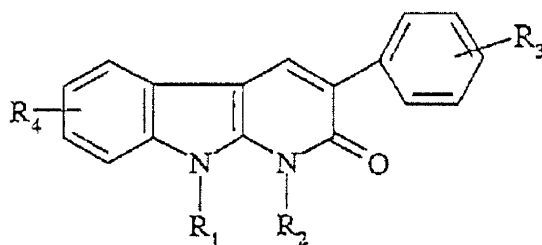
- R<sub>1</sub>は水素原子、またはメチルもしくはエチル基を表し；
- R<sub>2</sub>はメチルもしくはエチル基を表すか；または、
- R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は共に(C H<sub>2</sub>)<sub>3</sub>基を形成し；
- R<sub>3</sub>は水素もしくはハロゲン原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表し；
- R<sub>4</sub>は水素もしくは塩素原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表す]

の化合物である。

【 0 0 0 5 】

本発明による、とりわけ好ましい化合物は、式：

【 化 3 】



(Ia)

20

[ 式中 :

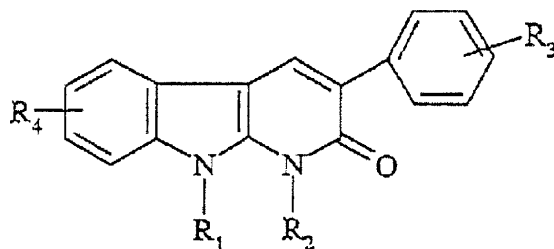
30

- R<sub>1</sub>は水素原子、またはメチルもしくはエチル基を表し；
- R<sub>2</sub>はメチルもしくはエチル基を表し；
- R<sub>3</sub>は水素もしくはハロゲン原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表し；
- R<sub>4</sub>は水素もしくは塩素原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表す]

の化合物である。

本発明による、さらにとりわけ好ましい化合物は、式：

【 化 4 】



(Ia)

40

[ 式中 :

- R<sub>1</sub>はメチルまたはエチル基を表し；
- R<sub>2</sub>はメチルまたはエチル基を表し；
- R<sub>3</sub>は水素もしくはハロゲン原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表し；
- R<sub>4</sub>は水素もしくは塩素原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表す]

の化合物である。

【 0 0 0 6 】

50

例として、本発明の化合物は、次の：

- 6-クロロ-1,9-ジメチル-3-フェニル-1,9-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b]インドール-2-オン； m.p. = 178.5-179.5
- 3-(4-メトキシフェニル)-1,9-ジメチル-1,9-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b]インドール-2-オン； m.p. 166-167

【0007】

- 1,6,9-トリメチル-3-(3-チエニル)-1,9-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b]インドール-2-オン；

NMR (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

10

- 1,6,9-トリメチル-3-フェニル-1,9-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b]インドール-2-オン； m.p. = 198-199

【0008】

- 1,6-ジメチル-3-フェニル-1,9-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b]インドール-2-オン；

NMR (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

である。

【0009】

式(I)の化合物は、フランス特許第97 084 09号書面に記載の方法に従って製造される。

20

本発明による式(I)の化合物は、ヒト乳癌細胞系に対してインビトロで試験された：MDA-MB-231系は、アメリカン タイプ カルチャー コレクションから入手できる(リファレンスHTB26)。

【0010】

増殖抑制効果の評価を、J.M. Derocqら、FEBS Letters、1998、425、419-425に従って行う：式(I)の化合物を96時間インキュベーションした後、処置した細胞のDNAへの[3H]チミジンの取込みの度合いを測定した。50%の阻害濃度(IC<sub>50</sub>)を、細胞増殖を50%阻害する濃度として定義する。

【0011】

30

式(I)の化合物は、一般にMDA-MB-231系に対して10μM未満のIC<sub>50</sub>値を有する。

式(I)の化合物を、多剤耐性MDR系と呼ばれ、MDA-A<sub>1</sub>として公知のもう一つのヒト乳癌細胞系に対しても試験した。この系は、E. Collomb、C. DussertおよびP.M. MartinによりCytometry、1991、12(1)、15-25に記載されている。

【0012】

この系を修飾する用語「多剤耐性」は、一般に、上記の系が、通常使用される化学療法薬、特にバクリタキセル、ビンクリスチンおよびビンブラスチンのような天然由来の細胞分裂阻害剤に対して、相対的に感受性がないことを意味する。

【0013】

40

本発明による化合物は、多剤耐性系MDA-A<sub>1</sub>に対して一般に10μM未満のIC<sub>50</sub>値を有する。

したがって、本発明によれば、式(I)の化合物は、多剤耐性を示す細胞の増殖を含む腫瘍細胞の増殖を抑制する。

【0014】

本発明によるいくつかの化合物を、ヒト腫瘍をSCID(重症複合免疫不全)免疫欠損マウスに皮下移植した異種移植のモデルに対してもインビボで評価した。

本発明による化合物を用いる動物の処置は、移植の6~7日後、腫瘍の重量が約60mgに達した時に開始した。次いで、化合物を溶媒中の溶液として経口投与した。

【0015】

50

抗腫瘍活性を、溶媒のみで処置した対照動物における平均腫瘍重量が、約1,000mgに達した時に評価した：T/C比を測定した(Tは、治療した動物の腫瘍の平均重量を表し、Cは、対照動物の腫瘍の平均重量を表している)。Stuart Tら、J. Med. Chem., 2001, 44(11), 1758-1776に従って、42%以下のT/C比を、有意な抗腫瘍活性を示すと考える。1日の投与量が50~300mg/kgの間で、本発明による、ある化合物は20%未満のT/C比を示した。

【0016】

式(I)の化合物およびそれらの医薬的に許容される塩、水和物または溶媒和物は、原発または転移性腫瘍、癌腫、および癌、特に：乳癌；肺癌；小腸癌、大腸および直腸癌；気道、口腔咽頭および下咽頭癌；食道癌；肝臓癌、胃癌、胆道癌；胆嚢(bile vesicle)癌、膵臓癌；腎臓および尿路上皮を含む尿道癌、膀胱癌；子宮、子宮頸および卵巣癌を含む女性生殖器癌、絨毛癌(chloriocarcinoma)および栄養膜腫瘍；前立腺、精嚢および精巣癌を含む男性生殖管癌ならびに生殖細胞の腫瘍；甲状腺、下垂体および副腎癌を含む内分泌腺の癌；カボジ肉腫を含む血管腫、黒色腫および肉腫を含む皮膚癌；星状細胞腫、神経膠腫、グリア芽腫、網膜芽腫、神経鞘腫、神経芽腫、神経鞘腫および髄膜腫を含む脳、神経、目、髄膜の腫瘍；白血病、緑色腫、プラズマ細胞腫、キノコ状真菌症、リンパ腫またはT細胞白血病、非ホジキンリンパ腫、悪性血液疾患、および骨髓腫を含む造血悪性腫瘍から生じる腫瘍のような腫瘍細胞の増殖により誘発されるか、または悪化する疾患の予防または治療に有用である。

10

【0017】

上記の式(I)の化合物は、治療されるべき哺乳動物の体重キログラム当たり0.002~2,000mgの1日投与量、好ましくは0.1~300mg/kgの1日投与量で用いてもよい。ヒトの場合、好ましくは投与量は、1日0.02~10,000mg、より具体的には治療されるべき患者の年齢または治療の種類(予防または治療)によって1~3,000mgを範囲とすることができる。

20

【0018】

もう一つの観点によれば、本発明は、有効成分として、本発明による少なくとも一つの化合物または該化合物の医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物有効投与量、および医薬的に許容される医薬賦形剤も含む、医薬組成物に関する。

上記の賦形剤は、医薬形態および所望の投与方法に従って、当業者に公知の通常の賦形剤から選択される。

【0019】

本発明の医薬組成物は、上記の疾患の予防または治療のために、ヒトおよび動物に対する経口、舌下、皮下、筋内、静脈内、局所(topical)、局部(local)、気管内、鼻腔内、経皮的もしくは直腸内投与用に調製することができる。

30

【0020】

好適な投与形態は、錠剤、軟質または硬質ゲルカプセル、散剤、顆粒および経口溶液または懸濁液のような経口形態、舌下、バツカル、気管内、眼内、鼻腔内投与用形態、または吸入による投与用形態、局所、経皮、皮下、筋内または静脈内投与用形態、直腸内投与用形態および埋植を含む。局所適用としては、本発明による化合物をクリーム、ゲル、軟膏またはローション中で用いることができる。

【0021】

通常の実施に従って、各患者に適する投与量は、投与方法、年齢、体重および当該患者の応答によって医師により決定される。

40

## 【国際公開パンフレット】

(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 02/087574 A2**

(51) Classification internationale des brevets :  
**A61K 31/437**, A61P 35/00, A61K 31/519

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

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/01449

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AI, 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.

(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

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KI,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (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,  
CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).



(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
**SANOI-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 Van Linné, F-34090 Montpellier (FR). **DEROCQ,**  
**Jean-Marie** [FR/FR]; 6, rue des Clauzes, F-34570 Merviel  
les Montpellier (FR).

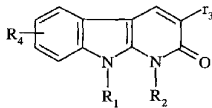
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

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

(54) Title: USE OF PYRIDOINDOLONE DERIVATIVES FOR PREPARING MEDICINES

(54) Titre : UTILISATION DE DERIVES DE PYRIDOINDOLONE POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS



(I)

(57) Abstract: The invention concerns a novel use of com-  
pounds of formula (I) for preparing medicines useful as anti-  
cancer drugs.

(57) Abrégé : L'invention concerne une nouvelle utilisation  
des composés de formule (I) pour la préparation de médica-  
ments utiles comme anticancéreux.

WO 02/087574 A2

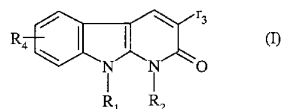
WO 02/087574

PCT/FR02/01449

# UTILISATION DE DERIVES DE PYRIDOINDOLONE POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS

La présente invention a pour objet une nouvelle application thérapeutique de dérivés de pyridoindolone.

Le document FR 97 08409 décrit des composés de formule :



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle ;
- R<sub>2</sub> représente un groupe méthyle ou éthyle ; ou bien
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ;
- R<sub>3</sub> représente, soit un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy, soit un groupe thiényle ;
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy.

Dans la description de ce document, il est mentionné que les composés de formule (I) ayant une affinité pour les sites modulateurs oméga associés aux récepteurs GABA<sub>A</sub>, peuvent être utilisés dans le traitement d'affections liées aux désordres de la transmission gabaergique associés aux sous-types de récepteurs GABA<sub>A</sub>, tels que l'anxiété, les troubles du sommeil, l'épilepsie etc...

Il a maintenant été trouvé que les composés de formule (I) sont des agents anticancéreux, inhibant la prolifération des cellules tumorales, qui ont des propriétés antimitotiques.

L'invention a pour objet l'utilisation des composés de formule (I) tels que définis ci-dessus, de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, hydrates ou solvats, pour la préparation de médicaments utiles comme agents anticancéreux.

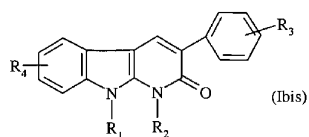
Des composés préférés selon l'invention sont les composés de formule :



WO 02/087574

2

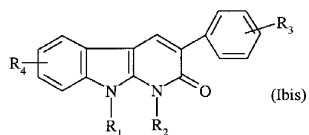
PCT/FR02/01449



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle ;
- R<sub>2</sub> représente un groupe méthyle ou éthyle ; ou bien
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ;
- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy.

Des composés particulièrement préférés selon l'invention sont les composés de formule:



dans laquelle :

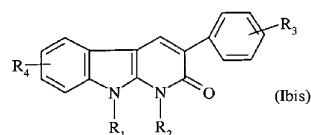
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle ;
- R<sub>2</sub> représente un groupe méthyle ou éthyle ;
- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy.

Des composés plus particulièrement préférés selon l'invention sont les composés de formule:

WO 02/087574

PCT/FR02/01449

3



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un groupe méthyle ou éthyle ;
- R<sub>2</sub> représente un groupe méthyle ou éthyle ;
- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy.

A titre d'exemple, des composés de l'invention sont les suivants :

- 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-méthoxyphényl)-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 ;

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 ;

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.

Les composés de formule (I) selon la présente invention 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).

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 (CI<sub>50</sub>) est définie comme la concentration qui inhibe la prolifération cellulaire de 50 %.

Les composés selon l'invention présentent une  $CI_{50}$  généralement inférieure à 10  $\mu M$  sur la lignée MDA-MB-231.

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-A<sub>1</sub>. Cette lignée est décrite par E. Collomb, C. Dussert et P.M. Martin dans *Cytometry*, 1991, 12(1), 15-25.

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 antimitotiques d'origine naturelle tels que le paclitaxel, la vincristine, la vinblastine.

Les composés selon l'invention présentent une  $CI_{50}$  généralement inférieure à 10  $\mu M$  sur la lignée multi-résistante MDA-A<sub>1</sub>.

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

Plusieurs composés selon l'invention ont 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).

Le traitement des animaux avec un composé selon l'invention 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.

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 cumulée, administrée, comprise entre 50 et 300 mg/kg, certains composés selon l'invention ont conduit à un rapport T/C inférieur à 20 %.

Les composés de formule (I), leurs sels pharmaceutiquement acceptables, hydrates ou solvats, sont utiles pour prévenir ou traiter les 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'oesophage ; 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, urothélium, et vessie ; cancers du tractus génital féminin y compris cancer de l'utérus, du col de l'utérus, des ovaires, choriocarcinome 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 fongoïde, lymphome ou leucémie des cellules T, lymphome non hodgkinien, hémopathies malignes, myélomes.

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).

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat dudit composé, ainsi qu'un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

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.

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, aux animaux et aux êtres humains pour la prévention ou le traitement des maladies ci-dessus.

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

WO 02/087574

6

PCT/FR02/01449

pour administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

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.

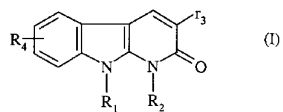
WO 02/087574

7

PCT/FR02/01449

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé de formule :

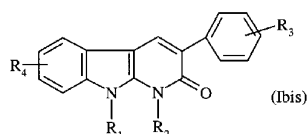


dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle ;
- R<sub>2</sub> représente un groupe méthyle ou éthyle ; ou bien
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ;
- R<sub>3</sub> représente, soit un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy, soit un groupe thiényl ;
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy ;

pour la préparation de médicaments utiles comme agents anticancéreux.

2. Utilisation selon la revendication 1 d'un composé de formule :



dans laquelle :

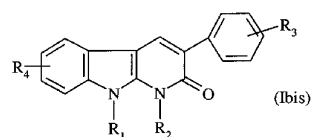
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle ;
- R<sub>2</sub> représente un groupe méthyle ou éthyle ; ou bien
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ;
- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2 d'un composé de formule :

WO 02/087574

8

PCT/FR02/01449



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle ;
- R<sub>2</sub> représente un groupe méthyle ou éthyle ;
- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy.

4. Utilisation de l'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 ;
- pour la préparation de médicaments utiles comme agents anticancéreux.

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(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 02/087574 A3

(51) Classification internationale des brevets :  
A61K 31/437, A61P 35/00, A61K 31/519

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/01449

(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) : AF, AG, AI, 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 eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DK, ES, FI, FR, GB, GR, 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).

Publiée :  
— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale : 13 février 2003

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.

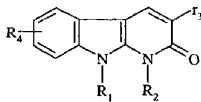
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

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

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

(54) Title: USE OF PYRIDOINDOLONE DERIVATIVES FOR PREPARING ANTICANCER MEDICINES

(54) Titre : UTILISATION DE DERIVES DE PYRIDOINDOLONE POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS ANTICANCEREUX



(I)

(57) Abstract: The invention concerns a novel use of compounds of formula (I), wherein:  $r_1$  represents a phenyl group optionally substituted or a thienyl group, for preparing medicines useful as anticancer drugs.

(57) Abrégé: L'invention concerne une nouvelle utilisation des composés de formule (I) où  $r_1$  représente un groupement phényle éventuellement substitué ou un groupement thiényle pour la préparation de médicaments utiles comme anticancéreux.

WO 02/087574 A3



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/FR 02/01449
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/437 A61P35/00 A61K31/519		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 765 581 A (SYNTHELABO) 8 January 1999 (1999-01-08) cited in the application the whole document ---	1-4
A	FR 2 003 999 A (GLAXO LAB LTD) 14 November 1969 (1969-11-14) the whole document ---	1-4
A	DATABASE WPI Week 198213 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1982-25808e XP002184731 abstract & SU 833 971 A (LE KHIM FARMA I) 30 May 1981 (1981-05-30) --- -/--	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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, each combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 September 2002		Date of mailing of the international search report 15/10/2002
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. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gac, G

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/FR 02/01449


C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 51597 A (HORVATH RAYMOND F ;NEUROGEN CORP (US); DARROW JAMES W (US); MAYNAR) 14 October 1999 (1999-10-14) page 6, line 8 abstract page 19 Formule III	1-4
A	US 4 835 160 A (BISAGNI EMILE ET AL) 30 May 1989 (1989-05-30) the whole document	1-4
A	US 5 880 126 A (SKUBALLA ET AL.) 9 March 1999 (1999-03-09) column 1 column 4, line 44	1-4

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

 International Application No.  
**PCT/FR 02/01449**

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
FR 2765581	A	08-01-1999	FR	2765581 A1	08-01-1999
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
WO 9951597	A	14-10-1999	AU	3375999 A	25-10-1999
			CA	2326319 A1	14-10-1999
			EP	1068205 A1	17-01-2001
			JP	2002510686 T	09-04-2002
			WO	9951597 A1	14-10-1999
			US	6291473 B1	18-09-2001
US 4835160	A	30-05-1989	FR	2595701 A1	18-09-1987
			AT	57701 T	15-11-1990
			DE	3765670 D1	29-11-1990
			EP	0239476 A1	30-09-1987
			ES	2026555 T3	01-05-1992
			GR	3001366 T3	11-09-1992
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

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De  de Internationale No PCT/FR 02/01449		
<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7 A61K31/437 A61P35/00 A61K31/519		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> 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) EP0-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 765 581 A (SYNTHELABO) 8 janvier 1999 (1999-01-08) cité dans la demande le document en entier ---	1-4
A	FR 2 003 999 A (GLAXO LAB LTD) 14 novembre 1969 (1969-11-14) le document en entier ---	1-4
A	DATABASE WPI Week 198213 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1982-25808e XP002184731 abrégé & SU 833 971 A (LE KHIM FARMA I) 30 mai 1981 (1981-05-30) --- -/-	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> 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 *C* 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 rapportant 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'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents du 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 12 septembre 2002		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 15/10/2002
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Gac, G

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 02/01449

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 51597 A (HORVATH RAYMOND F ;NEUROGEN CORP (US); DARROW JAMES W (US); MAYNAR) 14 octobre 1999 (1999-10-14) page 6, ligne 8 abrégé page 19 Formule III -----	1-4
A	US 4 835 160 A (BISAGNI EMILE ET AL) 30 mai 1989 (1989-05-30) le document en entier -----	1-4
A	US 5 880 126 A (SKUBALLA ET AL.) 9 mars 1999 (1999-03-09) colonne 1 colonne 4, ligne 44 -----	1-4

1

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Henseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document international No

PCT/FR 02/01449

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2765581	A	08-01-1999	FR 2765581 A1	08-01-1999
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
WO 9951597	A	14-10-1999	AU 3375999 A	25-10-1999
			CA 2326319 A1	14-10-1999
			EP 1068205 A1	17-01-2001
			JP 2002510686 T	09-04-2002
			WO 9951597 A1	14-10-1999
			US 6291473 B1	18-09-2001
US 4835160	A	30-05-1989	FR 2595701 A1	18-09-1987
			AT 57701 T	15-11-1990
			DE 3765670 D1	29-11-1990
			EP 0239476 A1	30-09-1987
			ES 2026555 T3	01-05-1992
			GR 3001366 T3	11-09-1992
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

Formulaire PCT/ISA/210 (première famille de brevets) (juillet 1992)

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),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,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 デロク, ジャン - マリ

フランス、エフ - 3 4 5 7 0 マーヴィエル レ モンペリエ、リュ デ クラウゼ、6

F ターム(参考) 4C065 AA04 AA18 BB04 CC09 DD02 EE02 HH01 JJ02 JJ04 KK01

LL01

4C086 AA01 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB26