

(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2004-531538

(P2004-531538A)

(43) 公表日 平成16年10月14日(2004.10.14)

(51) Int.Cl.⁷

F 1

テーマコード(参考)

A 61 K 31/437

A 61 K 31/437

4 C 08 4

A 61 K 45/00

A 61 K 45/00

4 C 08 6

A 61 P 35/00

A 61 P 35/00

A 61 P 43/00

A 61 P 43/00 121

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2002-584920 (P2002-584920)	(71) 出願人	399050909 サノフィー・サンテラボ S A N O F I - S Y N T H E L A B O フランス 75013 パリ、アヴニュ・ドウ ・フランス 174番
(86) (22) 出願日	平成14年4月26日 (2002.4.26)	(74) 代理人	100065248 弁理士 野河 信太郎
(85) 翻訳文提出日	平成15年10月17日 (2003.10.17)	(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 フエスク、リュ デ カーム 、138
(86) 國際出願番号	PCT/FR2002/001450	(72) 発明者	カセラス、ピエール フランス、エフ-34090 モンペリエ 、リュ カール ヴォン リース、10
(87) 國際公開番号	W02002/087575		
(87) 國際公開日	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)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリドインドロン誘導体に基づく医薬組成物および抗癌剤

(57) 【要約】

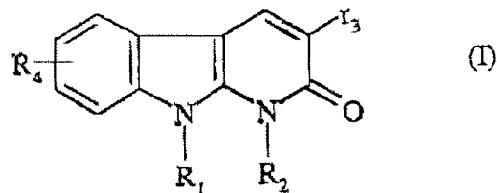
本発明は、式(I)の化合物と、種々の抗癌剤との組合せに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 :

【化 1】



10

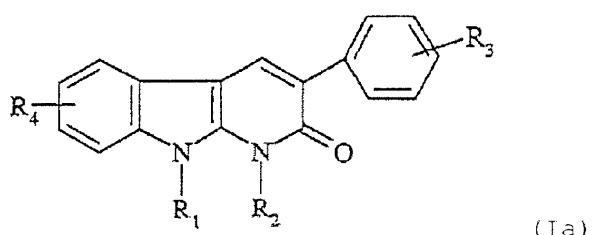
[式中、

- 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よいフェニル基を表すか、また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]
- の少なくとも 1 つの化合物と、1 つ(以上)の抗癌有効成分との組合せ。

【請求項 2】

式 :

【化 2】



20

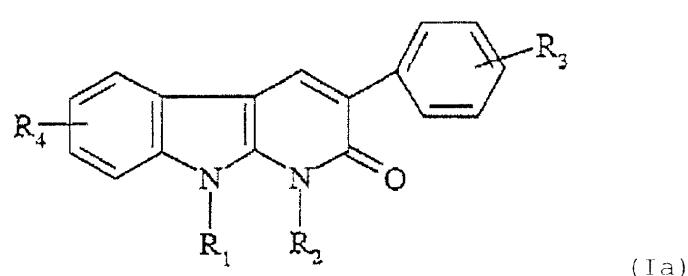
[式中、

- 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]
- の少なくとも 1 つの化合物の請求項 1 に記載の組合せ。

【請求項 3】

式 :

【化 3】



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 はメチルまたはエチル基を表し；

40

50

- 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]
- の少なくとも 1 つの化合物の請求項 1 または 2 に記載の組合せ。

【請求項 4】

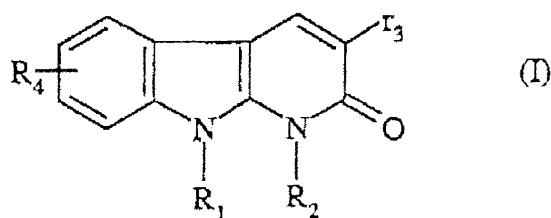
式(I)の化合物が、以下に記載される化合物：

- 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
- の 1 つである請求項 1 に記載の組合せ。

【請求項 5】

式：

【化 4】



20

[式中、

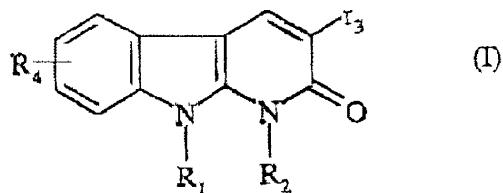
- R_1 は水素原子、またはメチルもしくはエチル基を表し；
 - R_2 はメチルもしくはエチル基を表すか；または、
 - R_1 および R_2 は共に $(CH_2)_3$ 基を形成し；
 - r_3 は任意にハロゲン原子、またはメチルもしくはメトキシ基で置換されていてよいフェニル基を表すか、あるいはチエニル基を表し；
 - R_4 は水素もしくは塩素原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表す]
- の少なくとも 1 つの化合物と、1 つ(以上)の抗癌有効成分および 1 つ以上の医薬として許容できる賦形剤との組合せからなる医薬組成物。

30

【請求項 6】

第一に、式：

【化 5】



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；
 - 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]
- の少なくとも 1 つの化合物、

50

第二に、1つ(以上)の抗癌有効成分

を含み、これらの化合物は独立した区画にあり、かつ同時に、連続的に、または時間をかけて別々に投与することを意図する腫瘍細胞の増殖を治療するキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

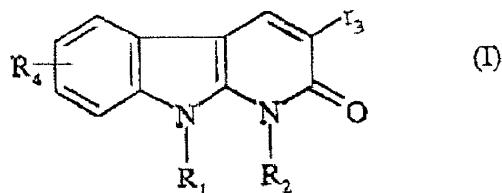
【0001】

本発明は、ピリドインドロン誘導体と抗癌剤との新規な組合せ、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

【0002】

本発明に用いることができるピリドインドロン誘導体は、式：

【化1】



【式中、

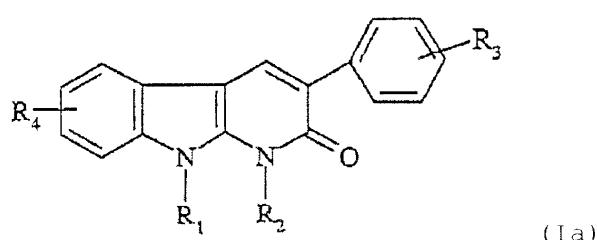
- R_1 は水素原子、またはメチルもしくはエチル基を表し；
 - R_2 はメチルもしくはエチル基を表すか；または、
 - R_1 および R_2 は共に $(CH_2)_3$ 基を形成し；
 - r_3 は任意にハロゲン原子、またはメチルもしくはメトキシ基で置換されていてよいフェニル基を表すか、あるいはチエニル基を表し；
 - R_4 は水素もしくは塩素原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表す】
- の化合物である。

抗癌剤である式(I)の化合物は、他の抗癌剤と有利に組合され得ることが判っている。

【0003】

好みしいピリドインドロン誘導体は、式：

【化2】



【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】
- の化合物である。

【0004】

とりわけ好みしいピリドインドロン誘導体は、式：

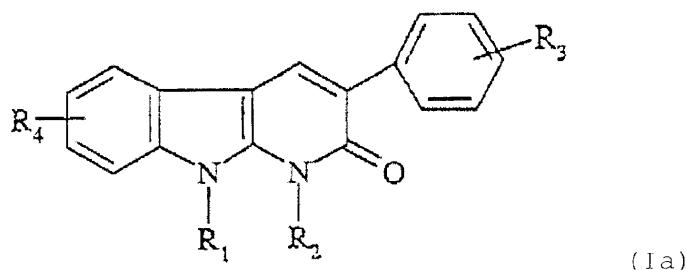
【化3】

10

20

30

40



10

[式中、

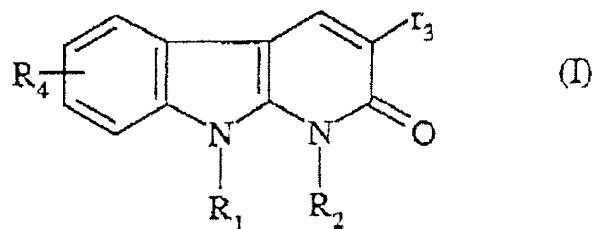
- R_1 は水素原子、またはメチルもしくはエチル基を表し；
- R_2 はメチルまたはエチル基を表し；
- R_3 は水素もしくはハロゲン原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表し；
- R_4 は水素もしくは塩素原子、またはメチルもしくはメトキシ基を表す]

の化合物である。

【0005】

さらにとりわけ好ましいピリドインドロン誘導体は、式：

【化4】



20

[式中、

- R_1 はメチルまたはエチル基を表し；
- 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]

30

の化合物である。

【0006】

例として、本発明のピリドインドロン誘導体は：

- 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
- 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

40

【0007】

- 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

- 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。

【0008】

式(I)の化合物をフランス特許第97 08409号書面に記載の方法に従って調製した

50

式(I)の化合物を、ヒト乳癌細胞系に対してインビトロで試験した：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HGB26)。

【0009】

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]チミジンの取り込みの度合いを測定した。50%の阻害濃度(IC₅₀)を、細胞増殖を50%阻害する濃度として定義する。

式(I)の化合物は、一般にMDA-MB-231系に対して10μM未満のIC₅₀値を有する 10

【0010】

式(I)の化合物を、多剤耐性MDR系と呼ばれ、MDA-A₁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。

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、特にパクリタキセル、ピンクリスチンおよびピンプ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。

【0011】

式(I)の化合物は、多剤耐性系MDA-A₁に対して一般に10μM未満のIC₅₀値を有する 20

したがって、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。

【0012】

式(I)の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トロで評価した。

式(I)の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。

【0013】

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。50~300mg/kgの間の1日の投与量で投与した場合に、式(I)のある化合物は20%未満のT/C比を示した。 30

【0014】

式(I)の化合物と別の抗癌剤との組合せの増殖抑制効果を、引用した技術(J.M. Derocq等)に従って、上記の「多剤耐性」系であるMDA-A₁系に対して測定した。抗癌剤のみについて得られたIC₅₀値を、同じ抗癌剤と式(I)の化合物との組合せについて得られたIC₅₀値と比較した。IC₅₀値の著しい低下が観察された。別の抗癌剤と組合せた式(I)のあるピリドインドロン誘導体の場合、IC₅₀値は2~100の範囲、さらには100より上のファクターで割ることができる。 40

【0015】

一例として、パクリタキセルのみについて得られたIC₅₀値を、パクリタキセルと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-オンとの組合せについて得られたIC₅₀値と比較した。IC₅₀値を、用いた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-オンの濃度によって、14~100の範囲のファクターで割った。

試験の結果は、本発明の組合せの成分の相乗効果および増殖抑制効果の増強を示す。

【0016】

本発明によれば、式(I)の化合物は1つ(以上)の抗癌有効成分と組合せて投与される。これらの有効成分は、特に、アルキル化剤、アルキルスルホネート(ブスルファン)、ダカルバジン、プロカルバジン、ナイトロジエンマスター(クロルメチル、メルファランまたはクロラムブシル)、シクロホスファミドまたはイホスファミドのような抗腫瘍化合物；カルムスチン、ロムスチン、セムスチンまたはストレプトゾシンなどのニトロソウレア；ビンクリスチンまたはビンプラスチンなどの抗腫瘍アルカロイド；パクリタキセルのようなタキサン類；アクチノマイシンのような抗新生物抗生物質；插入剤；抗腫瘍代謝拮抗物質、葉酸拮抗物質、メトトレキサート；プリン合成阻害剤；メルカプトプリンまたは6-チオグアニンなどのプリン類似体；ピリミジン合成阻害剤、アロマターゼ阻害剤、カペシタビンならびにフルオロウラシル、ゲムシタビン、シタラビンおよびシトシンアラビノシドのようなピリミジン類似体；ブレキナー(brequinar)；タモキシフェンを含む抗癌ホルモン作動薬および拮抗薬；キナーゼ阻害剤、イマチニブ；成長因子阻害剤；ペントサンポリサルフェート、コルチコステロイド、プレドニゾンまたはデキサメタゾンのような癌の治療に用いられ得るいくつかの抗炎症剤；ドキソルビシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、およびミトラマイシンを含むアントラサイクリン、エトポシドのような抗-Tポイソメラーゼ；抗癌金属錯体、白金錯体、シスプラチニン、カルボプラチニンまたはオキサリプラチニン；インターフェロン、トリフェニルチオホスホルアミドまたはアルトレタミン；血管新生阻害剤；免疫療法アジュバントであり得る。

10

【0017】

本発明の組合せは、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；胆囊(bile vesicle)癌、胰臓癌；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、精囊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；カポ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、神経鞘腫および髓膜腫を含む脳、神経、目、髓膜の腫瘍；白血病、緑色腫、プラスマ細胞腫、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、および骨髄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および治療に有用である。

20

30

【0018】

本発明の主題は、式(I)少なくとも1つの化合物、または医薬として許容可能な塩、当該化合物の水和物もしくは溶媒化合物の治療上有効な量、ならびにその他の抗癌有効成分の1つ(以上)の治療上有効な量を有効成分として、そしてさらに医薬的に許容される賦形剤を1つ以上含む医薬組成物である。

【0019】

上記の賦形剤は、薬剤の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。

【0020】

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、またはその他のあらゆる適当な経路を介する投与用に調製することができる。

40

【0021】

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ます。

式(I)の化合物と組合される抗癌有効成分は通常の投与量で用いられる。

【0022】

50

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、バッカル、気管内、眼内、鼻腔内または吸入投与用形態、局所、経皮、皮下、筋内または静脈内投与形態、直腸内投与形態および埋植を含む。局所適用としては、本発明の組合せをクリーム、ゲル、軟膏またはローション中で用いることができる。

通常の実施に従って、各患者に適した投与量は、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。

【 0 0 2 3 】

本発明のもう一つの観点によれば、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治療用に、式(I)の化合物と、1つ(以上)の他の抗癌有効成分とを同時、連続または時間をかけて別々に投与することができる。10

【 0 0 2 4 】

本発明の組合せは、第一に式(I)の少なくとも1つの化合物、そして第二に1つ(以上)の他の抗癌有効成分を含むキットの形態であってもよい。

【 0 0 2 5 】

もう一つの観点によれば、本発明は、式(I)の少なくとも1つの化合物の治療上有効な量を、1つ(以上)の他の抗癌有効成分と組合せて、それを必要とする個人への投与に存する、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を治療する方法に関する。

【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 02/087575 A1(51) Classification internationale des brevets* :
A61K 31/437, A61P 35/00,
A61K 45/06 // (A61K 45/06, 31:435)(81) États désignés (national) : AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EG, EH, ES, H, GE, 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, ME, 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.(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

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

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/05843 27 avril 2001 (27.04.2001) FRPubliée :
— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera républiée si des modifications sont
reçues(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

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 PC.

(72) Inventeur(s) et
Inventeur(s)/Déposant(s) (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 Linne, F-34990 Montpellier (FR). DEROQ,
Jean-Marie [FR/FR]; 6, rue des Clauzes, F-34570 Muret
les Montpellier (FR).(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

A1

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

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

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

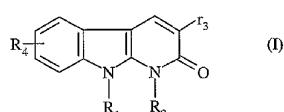
(57) Abrégé : L'invention concerne l'association des composés de formule (I) avec un ou plusieurs agents anticancéreux.

WO 02/087575

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

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

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

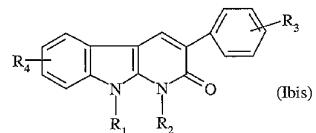


15 dans laquelle :

- 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 $(CH_2)_3$;
- 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.

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

25 Des dérivés de pyridoindolone préférés sont les composés de formule :

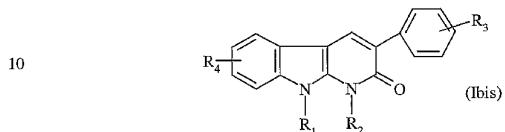


30 dans laquelle :

- 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 $(CH_2)_3$;

- R_3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
- R_4 représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy.

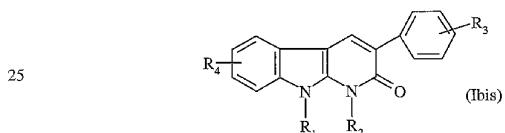
5 Des dérivés de pyridoindolone particulièrement préférés sont les composés de formule:



dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle ;
- R_2 représente un groupe méthyle ou éthyle ;
- R_3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
- R_4 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 :

- R_1 représente un groupe méthyle ou éthyle ;
- R_2 représente un groupe méthyle ou éthyle ;
- R_3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
- R_4 représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy.

30 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 ;

35

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-thiénil)-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 %.

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

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

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).

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.

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 %.

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 multirésistante 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.

À titre d'exemple, la CI₅₀ obtenue pour le paclitaxel seul a été comparée à celle obtenue pour l'association de paclitaxel avec la 1,6,9-triméthyl-3-phényl-1,9-dihydro-2*H*-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-2*H*-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.

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, gémcitabine, 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 antitopoisoméras 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'oxaliplatin ; l'interféron alpha, le triphénylthiophosphoramide, l'altréamine ; les agents antiangiogéniques ; les adjutants 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 métastasiques, 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 urothelium, 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 fongoïde, 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

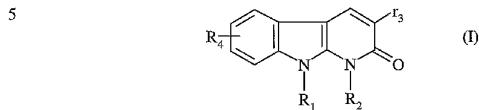
25

30

35

REVENDICATIONS

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

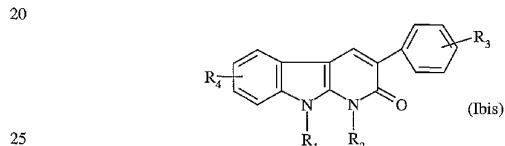


10 dans laquelle :

- 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 $(CH_2)_3$;
- 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 ;

15 avec un (ou plusieurs) principe(s) actif(s) anticancéreux.

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

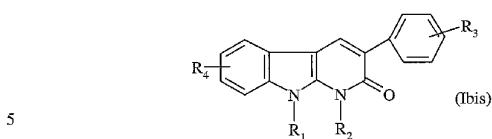


25 dans laquelle :

- 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 $(CH_2)_3$;
- 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 :

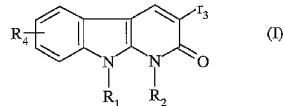
35



dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle ;
- R₂ représente un groupe méthyle ou éthyle ;
- 10 - 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.

- 15 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 ;
 - 20 - la 1,6,9-triméthyl-3-phényle-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
 - la 1,6-diméthyl-3-phényle-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.
- 25 5. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule :

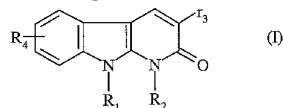


dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle ;
- 30 - 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 ;
- 35 - 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 :



10 dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle ;
 - R_2 représente un groupe méthyle ou éthyle ; ou bien
 - R_1 et R_2 forment ensemble un groupe $(CH_2)_3$;
 - r_3 représente, soit un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy, soit un groupe thiényle ;
 - R_4 représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy ;

d'autre part (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 administrés de façon simultanée, séquentielle ou étalée dans le temps

25

30

35

【国際調査報告】

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
<input 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 have an impact on novelty, claim(s) or inventive step but not on 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.		
8 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. 5016 Patentlaan 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo n, 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 CA 2210501 A1 WO 9622989 A1 EP 0805810 A1 JP 10512579 T	25-07-1996 01-08-1996 01-08-1996 12-11-1997 02-12-1998
FR 2003999	A	14-11-1969	AT 304533 B AT 310155 B BE 729855 A CH 553200 A CH 561206 A5 CH 536847 A CH 536848 A DE 1913119 A1 FR 2003999 A5 GB 1268772 A IE 32705 B1 NL 6903973 A	15-12-1972 15-08-1973 15-09-1969 30-08-1974 30-04-1975 15-05-1973 15-05-1973 06-08-1970 14-11-1969 29-03-1972 31-10-1973 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 CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS	
Catégorie ^a	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents
A	US 5 880 126 A (W.SKUBALLA E.A.) 9 mars 1999 (1999-03-09) revendication 1 colonne 5, ligne 25-33 ----
A	FR 2 003 999 A (GLAXO LABORATORIES) 14 novembre 1969 (1969-11-14) revendication 1 page 6, ligne 8-16 ----
A	FR 2 765 582 A (SYNTHELABO) 8 janvier 1999 (1999-01-08) revendication 1 ----
<input 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	
^a 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 porter un douj sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre édition pour une raison autre que celle qui l'indique *O* document se référant à une circulation 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	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
4 septembre 2002	10/09/2002
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patenttaak 2 NL - 2280 -IV Bilthoven Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 81 651 eipo nl, Fax. (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Peeters, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document International 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 CA 2210501 A1 WO 9622989 A1 EP 0805810 A1 JP 10512579 T	25-07-1996 01-08-1996 01-08-1996 12-11-1997 02-12-1998
FR 2003999	A 14-11-1969	AT 304533 B AT 310155 B BE 729855 A CH 553200 A CH 561206 A5 CH 536847 A CH 536848 A DE 1913119 A1 FR 2003999 A5 GB 1268772 A IE 32705 B1 NL 6903973 A	15-12-1972 15-08-1973 15-09-1969 30-08-1974 30-04-1975 15-05-1973 15-05-1973 06-08-1970 14-11-1969 29-03-1972 31-10-1973 17-09-1969
FR 2765582	A 08-01-1999	FR 2765582 A1	08-01-1999

Formulaire PCT/ISA2/10 (enrichi 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) 4C084 AA02 AA03 AA18 BA44 MA02 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28
MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA56 MA57 MA58 MA59
MA60 MA63 MA65 MA66 NA05 ZB261 ZB262 ZC752
4C086 AA01 AA02 CB05 MA02 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28
MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA56 MA57 MA58 MA59
MA60 MA63 MA65 MA66 NA05 ZB26 ZC75