ROYAUME DE BELGIQUE

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

NUMERO DE PUBLICATION : 1001262A4

NUMERO DE DEPOT : 8800817

Classif. Internat.: C07D A61K

Date de délivrance : 05 Septembre 1989

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 14 Juillet 1988 à 15h30 à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : UNIROYAL CHEMICAL COMPANY, INC;UNIROYAL CHEMICAL LTD/UNIROYAL CHEMICAL LTEE World Headquarters, Middlebury Connecticut 06749(ETATS-UNIS D'AMERIQUE);25 Erb Street, Elmira Ontario N3B 3A3(CANADA)

représenté(e)(s) par : KUBORN Jacques, OFFICE HANSSENS S.P.R.L., Square Marie-Louise, 40 Bte 19 - 1040 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : PROCEDE EN VUE DE PROVOQUER LA REGRESSION DE LA LEUCEMIE ET L'INHIBITION DE LA CROISSANCE DES TUMEURS CHEZ LES MAMMIFERES.

INVENTEUR(S) : Brewer Arthur D., RR1 Puslinch, Wellingon, Ontario, NOB 2J7 (CA);Minatelli John A., Minsink Trail 71, Goshen, New York 10924 (US)

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 05 Septembre 1989
PAR DELEGATION SPECIALE :

D. VANDERGHEYNST
Conseiller-adjoint à l'Office
de la Propriété industrielle

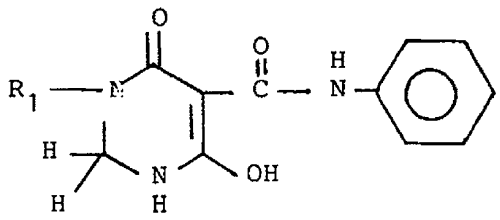
088008:7A4

Procédé en vue de provoquer la régression de la leucémie et l'inhibition de la croissance des tumeurs chez les mammifères.

Sommaire de l'invention

La présente invention concerne les nouveaux 5-pyrimidine-carboxamides substitués par un groupe N-phényle et répondant à la formule :

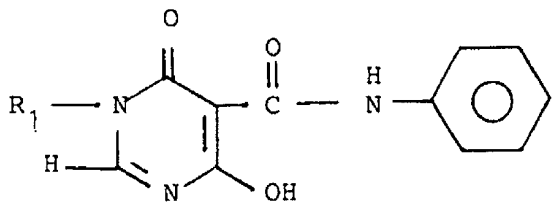
(I)



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical carbohydrate comme décrit ci-dessus; ainsi que les sels d'addition pharmacologiquement acceptables de ces composés.

L'invention concerne, en outre, des mélanges des composés 1,2,3,4-tétrahydro indiqués (ou de leurs sels) avec les composés 3,4-dihydro correspondants répondant à la formule (II) :

(II)



dans laquelle R_1 a la signification définie ci-dessus, ou leurs sels d'addition pharmacologiquement acceptables, en proportions telles que le mélange exerce une activité contre la leucémie et contre les tumeurs. On a trouvé que les composés tétrahydro de formule (I) et les mélanges contenant au moins 5% molaires des composés tétrahydro en mélange avec les composés dihydro correspondants de formule (II) exerçaient une activité **in vivo** contre la leucémie L1210 implantée par voie intrapéritonéale dans le protocole d'essai 3LE31 du "National Cancer Institute" (NCI), comme décrit plus en détail ci-après.

Les composés tétrahydro de la présente invention ne forment pas de sels d'addition. Toutefois, les composés dihydro (que l'on peut y mélanger) forment assurément des sels d'addition avec différents réactifs formateurs de sels organiques et inorganiques pharmacologiquement acceptables. Les sels d'addition sont en général des solides cristallins qui sont relativement insolubles à la fois dans les solvants polaires tels que l'eau, le méthanol et l'éthanol, et dans les solvants organiques non polaires tels que l'éther diéthylique, le benzène, le toluène et analogues. Ils sont quelque peu solubles dans des solvants aprotiques tels que le diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde.

D'autre part, lorsque R_1 représente un radical carbohydrate, il peut être un groupe furanosyle (par exemple, ribofuranosyle), un groupe pyranosyle (par exemple, arabinopyranosyle, glucopyranosyle ou galactopyranosyle), leurs dérivés déoxy ou leurs analogues aliphatiques (par exemple, des groupes hydroxyalcoxyalkyle ou polyhydroxyalkyle contenant 2 à 12 atomes de carbone dans chacune de leurs fractions alkyle et alcoxy, notamment le groupe

2-hydroxyéthoxyméthyle ou le groupe 2,3-dihydroxypropyle). Telle qu'elle est utilisée dans la présente spécification, l'expression "radical carbohydrate" désigne des groupes cycliques et acycliques qui forment des pyrimidine-nucléosides ou les pseudonucléosides, par exemple, des matières comprenant à la fois les groupes cycliques et acycliques spécifiés ci-dessus.

Les N-phényl-5-pyrimidine-carboxamides de l'invention peuvent se présenter sous la forme illustrée dans la formule (I) ci-dessus ou sous l'une quelconque de ses formes tautomères. Pour faciliter la compréhension, les composés de l'invention seront uniquement représentés dans la présente spécification sous la forme indiquée dans la formule ci-dessus, mais il est entendu qu'ils engloblent leurs tautomères ou leurs mélanges tautomères.

On peut préparer les N-phényl-5-pyrimidine-carboxamides à partir des N-phényl-2-thioxo-5-pyrimidine-carboxamides correspondants préparés comme décrit dans la demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 699.776 du 8 février 1985 (5933 KON 1A), par réduction avec du nickel de Raney.

Les nouveaux composés de l'invention sont des agents cytotoxiques utiles pour provoquer la régression des affections malignes du sang telles que la leucémie, ainsi que pour inhiber la croissance de tumeurs solides et non solides. On peut les utiliser seuls ou en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques actifs à cet effet. Telles qu'elles sont utilisées dans la présente spécification, les expressions "régression" et "inhibition" englobent l'arrêt ou le ralentissement du développement de l'affection maligne ou d'une autre manifestation de la maladie comparativement à l'évolution de cette maladie

en absence de traitement.

On a trouvé que l'administration des nouveaux N-phényl-5-pyrimidine-carboxamides à des souris, en quantités comprises entre environ 12 et 200 mg/kg, de préférence, entre environ 25 et 100 mg/kg du poids du corps, était efficace pour provoquer la régression de la leucémie. La relation mutuelle des posologies pour les mammifères d'autres tailles et d'autres espèces est décrite par Freireich, E.J. et al. "Quantitative comparison of Toxicity of anti-cancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey and man" (= Comparaison quantitative de la toxicité des agents contre le cancer chez la souris, le rat, le hamster, le chien, le singe et l'homme), "Cancer Chemotherapy", Reg. 50, n° 4.219-244, mai 1966.

On peut évidemment régler le niveau posologique pour obtenir la réponse thérapeutique optimale. Par exemple, on peut administrer quotidiennement plusieurs doses fractionnées ou on peut réduire proportionnellement la dose suivant les exigences indiquées par la situation thérapeutique.

On peut judicieusement administrer les composés actifs par voie parentérale, intrapéritonéale, intraveineuse ou orale. On peut préparer des solutions ou des dispersions des composés actifs dans l'eau, judicieusement en mélange avec un agent tensio-actif tel que l'hydroxypropylcellulose. On peut également préparer des dispersions dans du glycérol, des polyéthylène-glycols liquides et leurs mélanges, ainsi que dans des huiles. Dans des conditions habituelles de conservation et d'utilisation, ces préparations contiennent un agent de conservation en vue d'empêcher la croissance de micro-organismes.

Les formes pharmaceutiques appropriées en vue d'être injectées englobent les dispersions ou les solutions aqueuses stériles, ainsi que les poudres stériles en vue de la préparation extemporanée de dispersions ou de solutions injectables stériles. Pour ces utilisations, la forme pharmaceutique doit être stérile et elle doit avoir une fluidité suffisante pour permettre une injection aisée au moyen d'une seringue. Elle doit être stable dans les conditions de fabrication et de conservation et elle doit être préservée contre la contamination par des micro-organismes tels que les bactéries et les champignons.

Le support peut être un solvant ou un milieu dispersant contenant, par exemple, de l'eau, de l'éthanol, un polyol (par exemple, le glycérol, le propylène-glycol, le polyéthylène-glycol liquide ou analogues), leurs mélanges appropriés, ainsi que des huiles végétales. On peut assurer la fluidité appropriée, par exemple, en utilisant un enrobage tel que la lécithine, en maintenant la granularité désirée des particules dans le cas d'une dispersion et en utilisant des agents tensio-actifs. On peut prévenir l'action des micro-organismes grâce à différents agents antibactériens et antifongiques, par exemple, le paraben, le chlorobutanol, le phénol, l'acide sorbique, le thimérosal ou analogues. Dans bon nombre de cas, il peut être préférable d'incorporer des agents isotoniques, par exemple, le sucre ou le chlorure de sodium, dans la conformation posologique. On peut assurer l'absorption prolongée des formulations injectables en y incorporant des agents retardant l'absorption, par exemple, le monostéarate d'aluminium et la gélatine.

On prépare des solutions injectables stériles en incorporant le composé actif dans le

solvant approprié, en mélange avec différents autres ingrédients énumérés ci-dessus, au besoin, en procédant ensuite à une stérilisation filtrée. En général, on prépare les dispersions en incorporant l'ingrédient actif stérilisé dans un véhicule stérile qui contient le milieu dispersant et n'importe quels autres ingrédients requis. Lorsque, d'autre part, on utilise des poudres stériles en vue de préparer des solutions injectables stériles, il est préférable de soumettre une solution filtrée stérile des ingrédients désirés à un séchage sous vide ou à une lyophilisation, pour obtenir une poudre de l'ingrédient actif plus n'importe quels autres ingrédients désirés supplémentaires.

Telle qu'elle est utilisée dans la présente spécification, l'expression "excipient ou support pratiquement non toxique pharmaceutiquement acceptable" englobe les solvants, les milieux dispersants, les enrobages, les agents antibactériens et antifongiques, les agents isotoniques et retardant l'absorption et analogues. L'utilisation de ces milieux et agents en tant que supports ou excipients pour les substances pharmaceutiquement actives est bien connue dans la technique. Excepté dans la mesure où l'un ou l'autre agent ou milieu conventionnel est incompatible avec l'ingrédient actif ou est toxique, on envisage son utilisation dans les formulations thérapeutiques de l'invention. On peut également incorporer des ingrédients actifs supplémentaires dans les compositions thérapeutiques.

Il peut être avantageux de formuler les compositions de l'invention en conformations posologiques unitaires en vue de faciliter l'administration et d'assurer l'uniformité de la posologie. L'expression "conformation posologique unitaire" telle qu'elle

est utilisée dans la présente spécification, désigne une unité physiquement discrète appropriée pour être utilisée sous forme d'une unité posologique pour les mammifères à traiter; chaque unité contient une quantité prédéterminée de la matière active calculée pour produire l'effet thérapeutique désiré, en association avec le support pharmaceutiquement acceptable requis. Les spécifications des conformations posologiques unitaires sont dictées par et dépendent directement de (a) les caractéristiques uniques de la matière active et l'effet thérapeutique particulier à obtenir et (b) les limitations inhérentes à la technique de combinaison de cette matière active pour le traitement de la maladie chez des sujets vivants souffrant d'un état pathologique, sans qu'il se produise des effets secondaires cytotoxiques excessifs.

On peut assurer la régression de la leucémie ou l'inhibition de la croissance des tumeurs avec les 5-pyrimidine-carboxamides de la présente invention, par exemple, en adoptant une administration quotidienne du médicament pendant une période pouvant atteindre 5 ou 10 jours, ou davantage. On peut également procéder à une administration multiple du médicament ou à une administration basée sur n'importe quelle période désirée. Dès lors, on administre l'ingrédient thérapeutiquement actif en quantités suffisantes pour favoriser l'inhibition du développement ultérieur ou la régression de la leucémie ou des tumeurs en absence d'effets secondaires néfastes excessifs d'une nature cytotoxique.

Brève description des dessins.

Pour faciliter davantage la description de l'invention, on se référera aux dessins annexés, dans lesquels :

la figure 1 représente un spectre de résonance magnétique nucléaire du mélange de composés obtenu comme décrit à l'exemple 1 ci-après;

la figure 2 représente un spectre de masse du mélange de composés préparé comme décrit à l'exemple 1 ci-après; et

la figure 3 représente un spectre de résonance magnétique nucléaire du composé 3,4-dihydro purifié de l'exemple témoin A ci-après.

Meilleur mode de mise en oeuvre de l'invention.

Sont préférés parmi les 5-pyrimidine-carboxamides de l'invention, le N-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-6-hydroxy-4-oxo-5-pyrimidine-carboxamide et des mélanges contenant le composé précité conjointement avec sa contre-partie 3,4-dihydro. L'invention sera décrite d'une manière plus détaillée en se référant aux exemples spécifiques ci-après illustrant la préparation et la mise à l'épreuve de ces composés.

Exemple 1

Préparation de N-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-6-hydroxy-4-oxo-5-pyrimidine-carboxamide en mélange avec le N-phényl-3,4-dihydro-6-hydroxy-4-oxo-5-pyrimidine-carboxamide

A un mélange de 400 ml d'ammoniaque aqueuse concentrée et de 400 ml d'eau, on a ajouté 13,2 g de la matière de départ N-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-6-hydroxy-4-oxo-2-thioxo-5-pyrimidine-carboxamide (préparé de la même manière que le composé analogue dont la préparation est décrite dans l'exemple 1 de la demande de brevet U.S. précitée n° 699.776). A la solution obtenue, on a ajouté une bouillie de nickel de Raney dans de l'eau (50 g). On a chauffé modérément la suspension à reflux tout en agitant pendant quatre heures. Ensuite, on l'a refroidie et on a traité les solides (qui étaient constitués du

produit et de matières inorganiques) avec de l'acide chlorhydrique dilué. On a filtré le mélange, on a extrait les solides avec une solution d'hydroxyde de sodium 2N, puis on a filtré. On a ensuite acidifié le filtrat avec de l'acide chlorhydrique dilué; on a dissous une nouvelle fois le précipité obtenu dans de l'hydroxyde d'ammonium aqueux, on l'a purifié avec du charbon actif et de la célite et on l'a reprécipité avec de l'acide dilué. On a recueilli le solide, on l'a lavé avec de l'eau et on l'a séché.

Cette préparation a donné 5,8 g de produit ayant un point de fusion de 200-208°C. Le produit présentait le spectre de résonance magnétique nucléaire représenté dans la figure 1 des dessins. Son spectre de masse présentait des pics majeurs à 231 m/e et 233 m/e, indiquant ainsi la présence d'un mélange des composés tétrahydro et dihydro. On a trouvé que le produit contenait 39% en poids de N-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-6-hydroxy-4-oxo-5-pyrimidine-carboxamide et 61% en poids de N-phényl-3,4-dihydro-6-hydroxy-4-oxo-5-pyrimidine-carboxamide.

Jusqu'à présent, le composé 1,2,3,4-tétrahydro n'a pas été obtenu sous forme pure et il n'existe que sous forme de mélanges du composé ci-dessus et de produits réactionnels similaires, conjointement avec sa contre-partie 3,4-dihydro.

TEMOIN A

Préparation de N-phényl-3,4-dihydro-6-hydroxy-4-oxo-5-pyrimidine-carboxamide.

On a préparé le N-phényl-3,4-dihydro-6-hydroxy-4-oxo-5-pyrimidine-carboxamide purifié par oxydation contrôlée du composé 1,2,3,4-tétrahydro contenu dans le mélange de l'exemple 1, de la manière suivante :

On a mis 2,8 g du mélange en suspension dans

25 ml d'acide acétique glacial et on a ajouté 10 ml d'acide peracétique à 40% dans de l'acide acétique. On a chauffé modérément la suspension pendant 10 minutes. Lorsque la majeure partie des solides ont été dissous, on a filtré le mélange réactionnel encore chaud et on a refroidi la solution claire pendant une nuit. Un solide jaune a cristallisé. On a recueilli les cristaux, on les a lavés successivement avec un peu d'acide acétique et de l'éthanol et on les a séchés (point de fusion : 248°C, avec décomposition; rendement : 1,4 g, 51%). Le spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylsulfoxyde) n'a montré aucune trace du pic à 4,48 δ ; et les rapports des pics à 8,35 δ au multiplet aromatique étaient de 1:5, indiquant l'absence du composé tétrahydro.

Activité contre la leucémie des composés de l'exemple 1 dans la régression de la leucémie lymphoïde L1210 implantée par voie intrapéritonéale.

On a soumis des échantillons des composés d'essai de l'exemple 1 à des essais **in vivo** conformément au protocole d'essai 3LE31 NCI (protocole 1100 NCI, "Cancer Chemotherapy Reports", partie 3, volume 3, n° 2, septembre 1972) pour déterminer les effets exercés par les composés sur la leucémie L1210 implantée par voie intrapéritonéale (J. Nat'l. Cancer Inst. 13(5):1328, 1953). Chaque essai consistait à implanter des cellules de leucémie à six souris DBA/2, à raison d'un sexe par essai, les souris mâles pesant au minimum 18 g et les souris femelles, au minimum 17 g, tandis que le poids de tous les animaux d'essai se situait dans un intervalle de 3 g. On a administré les composés d'essai sous forme d'injections par voie intrapéritonéale, en doses de 0,1 ml de liquide ascitique dilué (10^5 cellules par dose), en commençant un jour après l'implantation de la tumeur et en

continuant les injections quotidiennement pendant neuf jours.

On a pesé les animaux d'essai et on a enregistré le nombre de survivants sur une base régulière au cours d'une période d'essai de trente jours. Le rapport de la durée de survie pour les animaux traités et les animaux non traités (T/C) a été déterminé sous forme d'un pourcentage.

On a effectué les essais à différents niveaux posologiques. On a déterminé statistiquement dans le système d'essai 3LE31 qu'une valeur T/C initiale au moins égale à 125% était nécessaire pour démontrer l'activité, tandis qu'une valeur T/C reproductible égale ou supérieure à 125% justifiait une étude complémentaire. On considère qu'une valeur T/C reproductible de 150% ou plus représente une activité significative.

Les résultats des essais sont résumés dans le tableau suivant. Dans le système d'essai 3LE31, les composés de l'exemple 1 ont exercé une activité contre la leucémie (T/C % > 125%) à une posologie aussi faible que 50 mg/kg (exemple 1).

Tableau

Activité contre la leucémie L1210 implantée par voie intrapéritonéale

Dose (mg/kg)	T/C%	T/C% (répétition)
200	110	116
100	186	185
50	122	131
25	116	107

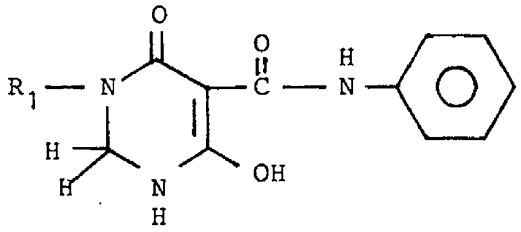
D'après ce qui précède, on constatera que, suivant la présente invention, on prévoit une classe de nouveaux 5-pyrimidine-carboxamides dont les membres exercent une activité cytotoxique importante et

provoquent la régression et/ou inhibent le développement de la leucémie et des tumeurs chez les mammifères. Il apparaîtra clairement que différentes modifications peuvent être apportées dans le procédé de préparation et l'utilisation, ainsi que dans la substitution particulière des composés thérapeutiquement actifs de l'invention. En conséquence, la description qui précède, doit être considérée comme donnée uniquement à titre d'illustration et le cadre de l'invention doit être interprété en fonction des revendications annexées.

088009 7

REVENDICATIONS

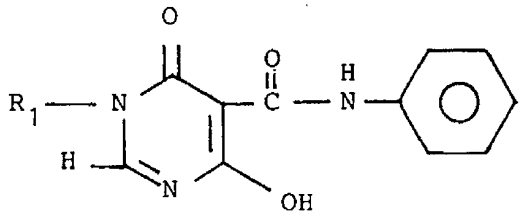
1. Procédé en vue de provoquer la régression de la leucémie et l'inhibition de la croissance des tumeurs chez les mammifères, **caractérisé en ce qu'il** consiste à administrer, aux mammifères, une quantité efficace d'un composé répondant à la formule :

(I) 

dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical carbohydrate choisi parmi le groupe comprenant les groupes furanosyle, pyranosyle, glucopyranosyle ou galactopyranosyle, leurs dérivés déoxy, ainsi que les groupes hydroxyalcoxyalkyle et polyhydroxyalkyle contenant 2 à 12 atomes de carbone dans chacune de leurs fractions alcoxy et alkyle.

2. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le composé est le N-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-6-hydroxy-4-oxo-5-pyrimidine-carboxamide.

3. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le composé I ou un de ses sels d'addition pharmacologiquement acceptablesest mélangé avec un composé de formule :

(II) 

dans laquelle R_1 a la signification définie ci-dessus, ou un de ses sels d'addition pharmacologiquement acceptables; et

les composés I et II sont présents en proportions telles que le mélange exerce une activité contre la leucémie ou contre les tumeurs.

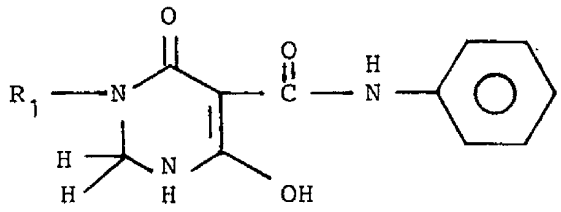
4. Procédé selon la revendication 3, **caractérisé en ce que** le composé I est présent en une quantité d'au moins 5% molaires du mélange.

5. Procédé selon la revendication 3, **caractérisé en ce que** le composé I est le N-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-6-hydroxy-4-oxo-5-pyrimidine-carboxamide et le composé II est le N-phényl-3,4-dihydro-6-hydroxy-4-oxo-5-pyrimidine-carboxamide.

6. Procédé selon la revendication 5, **caractérisé en ce que** le N-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-6-hydroxy-4-oxo-5-pyrimidine-carboxamide est présent en une quantité d'au moins 5% molaires du mélange.

7. 5-pyrimidine-carboxamide répondant à la formule :

(I)

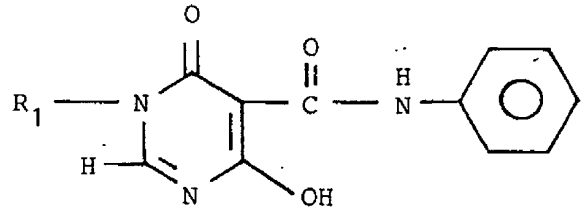


dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical carbohydrate choisi parmi le groupe comprenant les groupes furanosyle, pyranosyle, glucopyranosyle ou galacotpyranosyle, leurs dérivés déoxy, ainsi que les groupes hydroxyalcoxyalkyle et polyhydroxyalkyle contenant 2 à 12 atomes de carbone dans chacune de leurs fractions alcoxy et alkyle.

8. 5-pyrimidine-carboxamide selon la revendication 7, à savoir le N-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-

6-hydroxy-4-oxo-5-pyrimidine-carboxamide.

9. Mélange de 5-pyrimidine-carboxamides, **caractérisé en ce qu'**il comprend le composé I en mélange avec un composé de formule :

(II) 

dans laquelle R_1 a la signification définie ci-dessus, ou un de ses sels d'addition pharmacologiquement acceptables; et

les composés I et II sont présents en proportions telles que le mélange exerce une activité contre la leucémie ou contre les tumeurs.

10. Mélange selon la revendication 9, **caractérisé en ce que** le composé I est présent en une quantité d'au moins 5% molaires du mélange.

11. Mélange selon la revendication 9, **caractérisé en ce que** le composé I est le N-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-6-hydroxy-4-oxo-5-pyrimidine-carboxamide et le composé II est le N-phényl-3,4-dihydro-6-hydroxy-4-oxo-5-pyrimidine-carboxamide.

12. Mélange selon la revendication 11, **caractérisé en ce que** le composé I est présent en une quantité d'au moins 5% molaires du mélange.

13. Composition pharmaceutique en vue de provoquer la régression de la leucémie ou l'inhibition de la croissance des tumeurs, **caractérisée en ce qu'**elle contient une quantité efficace du composé selon la revendication 7, en mélange avec un excipient ou un support pratiquement non toxique, pharmaceutique-

088009 7

ment acceptable.

14. Composition pharmaceutique en vue de provoquer la régression de la leucémie ou l'inhibition de la croissance des tumeurs, **caractérisée en ce qu'**elle contient une quantité efficace du composé selon la revendication 8, en mélange avec un excipient ou un support pratiquement non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

15. Composition pharmaceutique en vue de provoquer la régression de la leucémie ou l'inhibition de la croissance des tumeurs, **caractérisée en ce qu'**elle contient une quantité efficace du composé selon la revendication 9, en mélange avec un excipient ou un support pratiquement non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

16. Composition pharmaceutique en vue de provoquer la régression de la leucémie ou l'inhibition de la croissance des tumeurs, **caractérisée en ce qu'**elle contient une quantité efficace du mélange selon la revendication 10, en mélange avec un excipient ou un support pratiquement non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

17. Composition pharmaceutique en vue de provoquer la régression de la leucémie ou l'inhibition de la croissance des tumeurs, **caractérisée en ce qu'**elle contient une quantité efficace du mélange selon la revendication 11, en mélange avec un excipient ou un support pratiquement non toxique pharmaceutiquement acceptable.

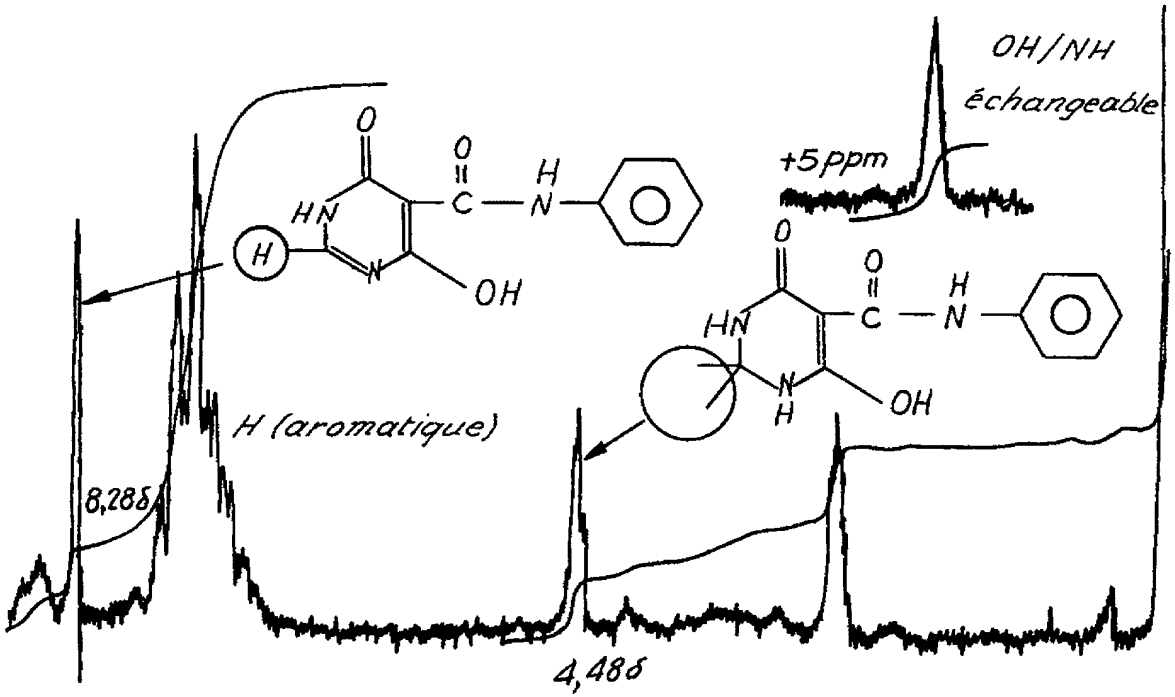
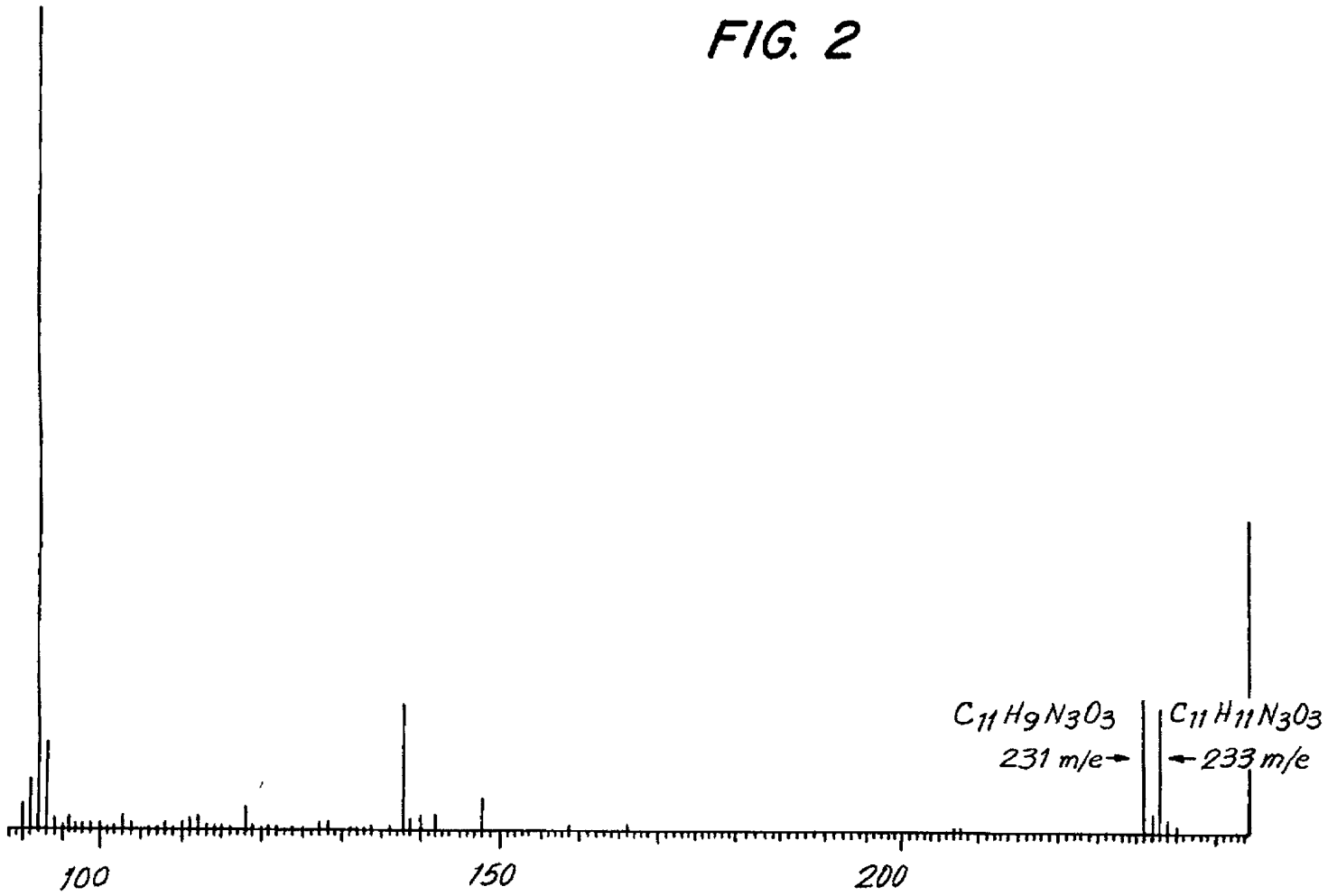


FIG. 1

08800817

FIG. 2



08800817

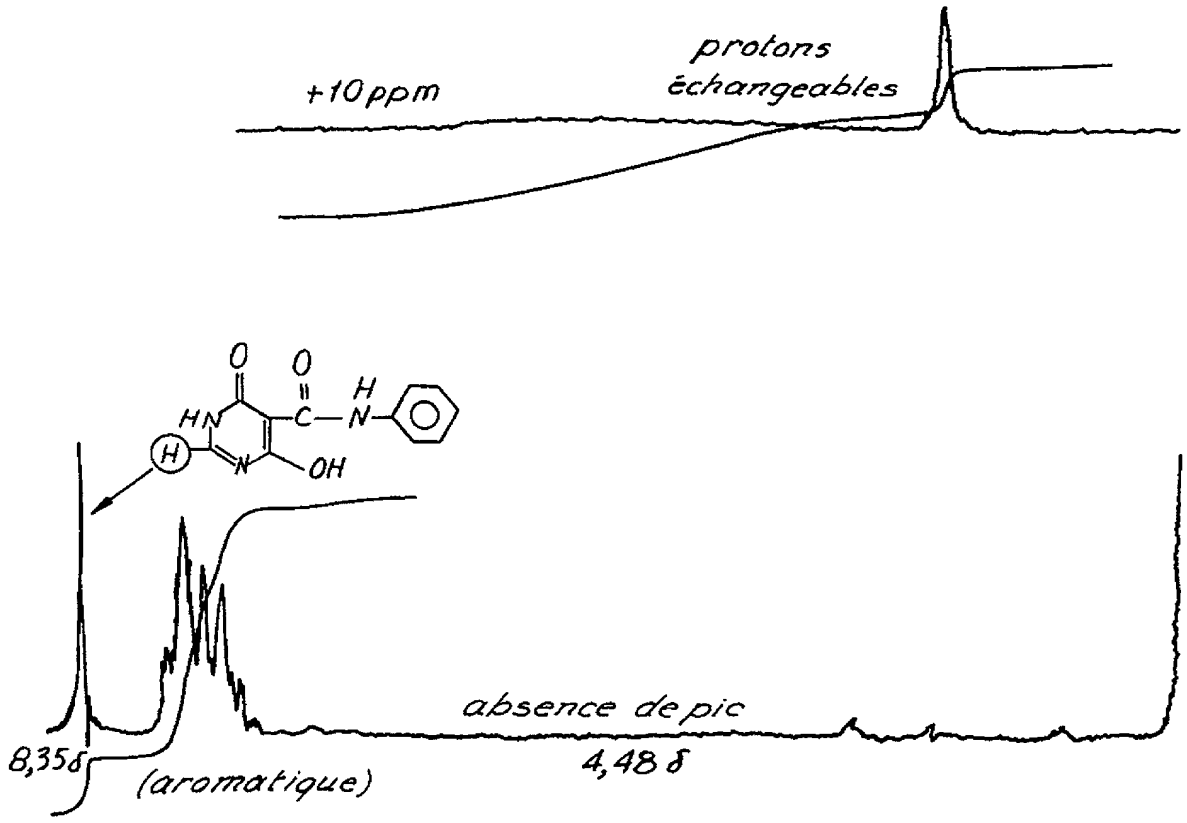


FIG. 3

08800817

Numero de la demande nationale

BE 8800817
BO 1272

Office européen des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2 de la loi belge sur les brevets d'invention du 28 mars 1984

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
A	GB-A-2 174 391 (UNIROYAL) * Pages 1-12 *	1,3,4,7,9-17	C 07 D 239/22 C 07 D 239/54 A 61 K 31/505

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)

C 07 D 239/00

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
07-04-1989	FRANCOIS J.C.L.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P0448)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.

BE 8800817
BO 1272

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 24/04/89
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
GB-A- 2174391	05-11-86	FR-A,B	2580642	24-10-86
		BE-A-	904641	21-10-86
		SE-A-	8601826	23-10-86
		DE-A-	3613447	30-10-86
		AU-A-	5641886	30-10-86
		NL-A-	8601023	17-11-86
		US-A-	4636508	13-01-87
		JP-A-	62059264	14-03-87
		LU-A-	86403	07-12-87
		AU-A-	2219588	05-01-89
		AU-A-	2219688	05-01-89
		CH-B-	668970	15-02-89

EPO FORM P0463