

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ³: C07H 13/04; A61K 31/70</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 81/02576 (43) Date de publication internationale: 17 septembre 1981 (17.09.81)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR81/00032 (22) Date de dépôt international: 9 mars 1981 (09.03.81) (31) Numéro de la demande prioritaire: 80/05332 (32) Date de priorité: 10 mars 1980 (10.03.80) (33) Pays de priorité: FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): AGEN- CE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RE- CHERCHE (ANVAR) [FR/FR]; 43 Rue Caumartin, F-75436 Paris Cedex 09 (FR).</p>		<p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LEFRANCIER, Pierre [FR/FR]; 20 Rue des Bleuets, F-91440 Bures S/ Yvette (FR). LEVEL, Michel [FR/FR]; 24, 26 Rue Si- buet, Bât. B., App. 62, F-75012 Paris (FR). AUDI- BERT, Françoise [FR/FR]; 44 rue Ybry, F-92200 Neuilly S/Seine (FR). PARANT, Monique [FR/FR]; 33 Rue Croulebarbe, F-75013 Paris (FR). CHOAY, Jean [FR/FR]; 130 Fbg. St. Honoré, F-75008 Paris (FR). CHEDID, Louis [FR/FR]; 16-18 Rue Gaston Caillavet, F-75015 Paris (FR). LEDERER, Edgar [FR/ FR]; 9 Boulevard Colbert, F-92330 Sceaux (FR).</p> <p>(74) Mandataires: GUTMANN, Ernest etc.; Cabinet Plasse- raud, 84 Rue d'Amsterdam, F-75009 Paris (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: CH (brevet européen), DE (brevet euro- péen), GB (brevet européen), JP, US.</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale</p>
<p>(54) Title: NEW DERIVATIVES OF 1' α, α'-TREHALOSE AND DRUGS CONTAINING THEM</p>		
<p>(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE L'α, α'-TREHALOSE ET MEDICAMENTS LES CONTENANT</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>Compounds having immuno-stimulating properties comprised of derivatives of α-D-glucopyranosyl-α-D-glucopyranoside (α, α'-trehalose), asymmetrically substituted on both its primary alcohol functions, in the C-6 position of each of the monosaccharide constituents, according to the general formula:</p>		
<p>(57) Abrégé</p> <p>Composés ayant des propriétés immunostimulantes constitués par des dérivés de 1'α-D-glucopyranosyl-α-D-glucopyranoside (α, α'-tréhalose), substitué asymétriquement sur ses deux fonctions alcools primaires, en position C-6 de chacun des monosaccharides constituants, selon la formule générale</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

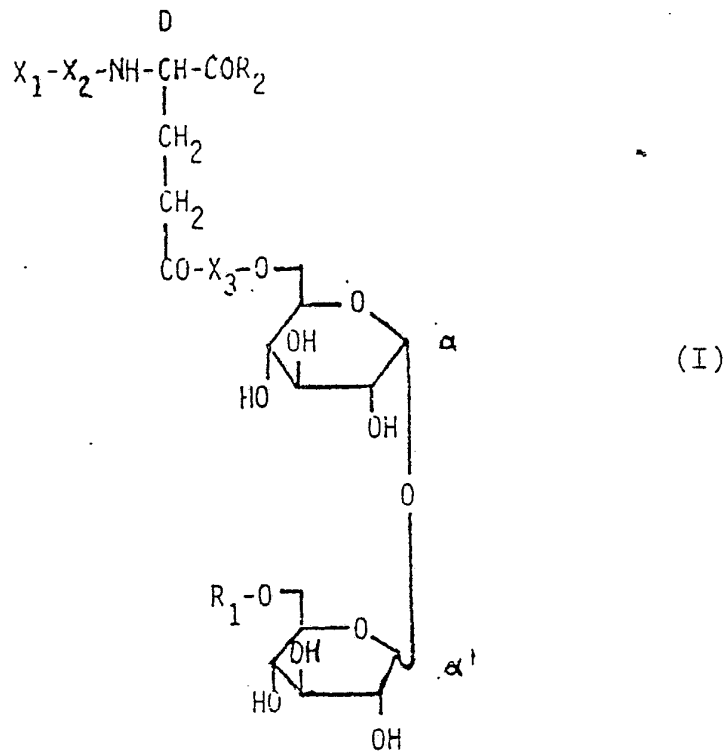
AT	Autriche	KP	République populaire démocratique de Corée
AU	Australie	LI	Liechtenstein
BR	Brésil	LU	Luxembourg
CF	République Centrafricaine	MC	Monaco
CG	Congo	MG	Madagascar
CH	Suisse	MW	Malawi
CM	Cameroun	NL	Pays-Bas
DE	Allemagne, République fédérale d'	NO	Norvège
DK	Danemark	RO	Roumanie
FI	Finlande	SE	Suède
FR	France	SN	Sénégal
GA	Gabon	SU	Union soviétique
GB	Royaume-Uni	TD	Tchad
HU	Hongrie	TG	Togo
JP	Japon	US	Etats-Unis d'Amérique

NOUVEAUX DERIVES DE L' α, α' -TREHALOSE ET MEDICAMENTS LES
CONTENANT .

L'invention est relative à de nouveaux composés doués de propriétés biologiques et pharmacologiques de grande valeur, et notamment parmi ces produits à ceux qui présentent des propriétés régulatrices des mécanismes immunitaires.

L'invention concerne aussi les applications de ces nouveaux produits, ainsi que les compositions spécialement appropriées à leur mise en oeuvre.

Les composés selon l'invention sont des dérivés de l' α -D-glucopyranosyl- α -D-glucopyranoside (α, α' -tréhalose), substitué asymétriquement sur ses deux fonctions alcools primaires, en position C-6 de chacun des monosaccharides constituants, selon la formule générale



dans laquelle :

- R_1 est un groupe lipophile comprenant au moins 30 atomes de carbone, de préférence de 60 à 90 atomes, notamment un acide mycolique comprenant de 80 à 90 atomes de carbone ;

- R_2 est soit OH, soit un ester OR dans lequel R est un radical comprenant de 1 à 10 carbones, soit un NH_2 , les hydrogènes du groupe amino pouvant être substitués par des restes alcoyles de 1 à 4 carbones, un résidu aminoacyle substitué ou non ;

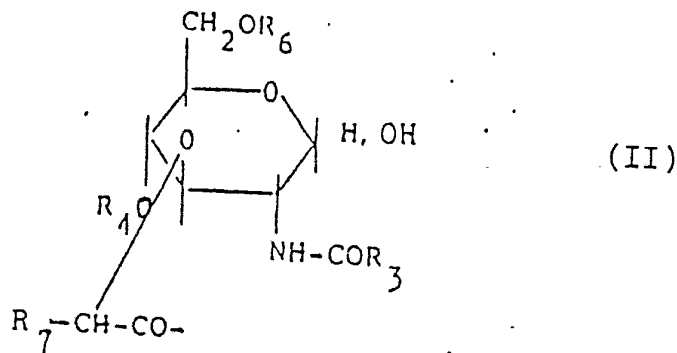
- X_1 est soit un hydrogène, soit un résidu muramyle ou nor-muramyle ou homo-muramyle pouvant ou non être substitué sur la fonction amino en C-2 par des groupements acétyle ou glycolyle, sur la fonction hydroxyle en C-4 par un groupement acyle comprenant au plus 4 carbones et sur la fonction hydroxyle en C-6 par un groupement acyle comprenant jusqu'à 90 carbones ;

- X_2 est un résidu aminoacyle du groupe comprenant : L-alanyle, L-arginyle, L-asparaginyll, L-aspartyle, L-cysteinyle, L-glutaminyll, L-glutamyle, glycyle, L-histidyle, L-hydroxypropyle, L-isoleucyle, L-leucyle, L-lysyle, L-méthionyle, L-ornithyle, L-phénylalanyle, L-prolyle, L-séryle, L-thréonyle, L-tryptophanyle, L-tyrosyle et L-valyle, l'atome d'azote de l'élément de chaîne caractéristique $-NH-CH-CO-$ dudit résidu aminoacyle étant le cas échéant N- substitué par un groupe hydrocarboné, notamment alcoyle, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;

- X_3 peut soit ne pas exister, soit être un résidu aminoacyle du groupe indiqué ci-dessus ou bien un reste hydrocarboné comprenant jusqu'à 10 carbones dans la formule duquel se trouvent deux fonctions, telles que par exemple alcool, amine ou carboxyle, aptes à être couplées, d'une part avec la fonction γ -carboxylique du résidu D-glutamyle et, d'autre part, avec la fonction alcool en C-6 du résidu glucopyranosyle.

Le groupe X_1 peut plus particulièrement être représenté par la formule :





10 dans laquelle :

-R₃ est un atome d'hydrogène ou un groupe CH₂OH ou CH₃;

- R₄ est de l'hydrogène ou un groupe acyle comprenant au plus 4 atomes de carbone;

15 - R₆ est de l'hydrogène ou un groupe acyle comprenant jusqu'à 90 atomes de carbone ;

- R₇ est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle.

20 Les composés préférés selon l'invention sont ceux dans lesquels X₂ est un résidu L-alanyle, -N-méthyl-L-alanyl ou L-séryle.

Dans ces composés, le groupe R₃ est plus particulièrement un groupe méthyle.

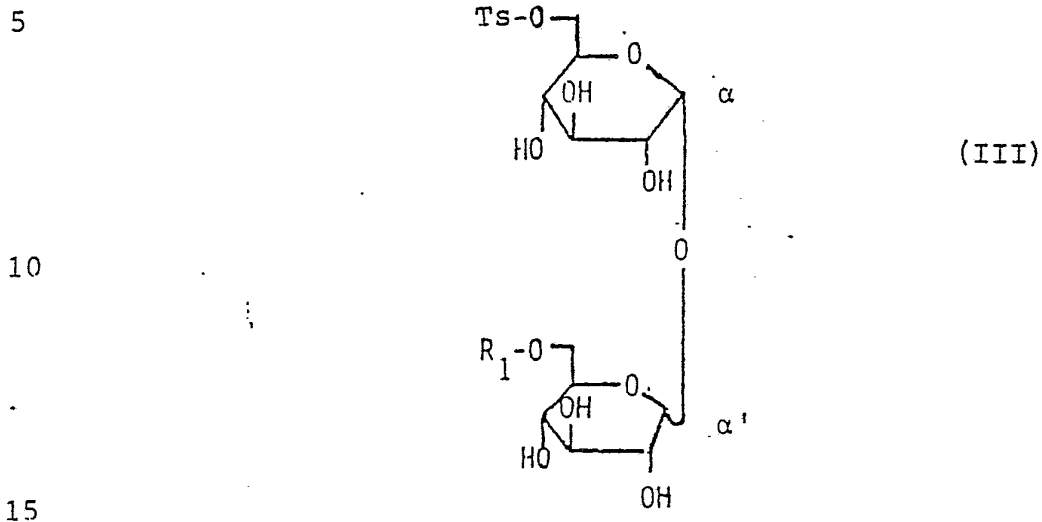
25 Dans les composés selon l'invention, le groupe R₇ est de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle. De préférence encore, et dans les différentes classes de composés envisagées ci-dessus, R₂ est un groupe amino ou ester, notamment ester n-butylique.

30 D'une façon générale, l'invention concerne également encore à titre de composés préférés ceux dans lesquels les groupes R₄ et R₆ sont tous deux de l'hydrogène.

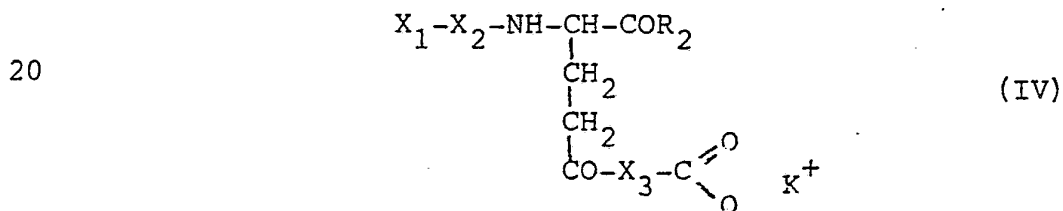
X₃ est avantagement un groupe L-alanyle.

4

Les produits selon l'invention sont avantageusement fabriqués par réaction entre un composé de formule



dans laquelle Ts est un groupe tosyloxy, capable de réagir avec le sel alcalin, par exemple de potassium d'une fonction carboxylique, et un composé de formule



dans laquelle :

-X₁, X₂ et X₃ ont les significations sus-indiquées, les autres fonctions du produit de formule IV, notamment les fonctions amine, étant protégées de façon en soi connue.

Les dérivés de tréhalose de formule III peuvent être préparés selon la méthode décrite dans POLONSKY et al. Carbohydr. Res. 65 (1978), 295-300.

30 Les dérivés de formule IV peuvent également, de leur côté, être fabriqués par toute méthode générale connue, par exemple celle décrite dans la demande de brevet européen publiée n° 79400183.4 déposée le 20 mars 1979.

Des caractéristiques supplémentaires de l'invention apparaîtront encore au cours de la description d'exemples de fabrication de composés préférés selon l'invention, de leurs propriétés biologiques et des conditions dans lesquelles ils peuvent être mis en oeuvre, afin que se manifestent les différentes activités biologiques qui les caractérisent.

5 6-(Boc-L-alanyl) 6'-(Mycoloyl)- α,α -tréhalose (I)

A 34 mg du sel de potassium de la Boc-L-alanine (150 μ moles) et à 40 mg d'un éther du type de celui connu sous la désignation "18-CROWN-6" solubilisés dans 2 ml de benzène anhydre, sont ajoutés 170 mg du 6, (tosyl) 6' (mycoloyl)- α,α -tréhalose (100 μ moles) en solution dans 15 2 ml de benzène. Le mélange réactionnel est porté à reflux dans des conditions rigoureusement anhydres, puis, au bout de 6 heures, concentré à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice éluée par le mélange chloroforme-méthanol (7/1):132 mg.

20 6, -(L-alanyl) 6' (mycoloyl)- α,α -tréhalose, chlorhydrate (II)

132 mg de (I) sont traités pendant 45 minutes pour 1 ml d'HCl N dans l'acide acétique glacial. Le mélange réactionnel est concentré à sec . 109 mg.

25 6, -(Boc-L-alanyl-D-isoglutaminyL-L-alanyl) 6' (mycoloyl)- α,α -tréhalose (III) (ou DP-L-Ala-tréhalose mycolate)

A 25 mg de Boc-L-Ala-D-isoGln (PLEFRANCIER et E. BRICAS, Bull. Soc. Chim. Biol. (1967,, 49, 135) dissous dans 2 ml de THF anhydre sont ajoutés 10 μ l de chloroformiate d'éthyle et 6 μ l de N-éthylmorpholine, à - 15°. Après 30 5 minutes, sont ajoutés au mélange réactionnel 109 mg de (II) dissous dans 1 ml de THF-anhydre contenant 5 μ l de N-méthylmorpholine. Après 4 heures à température ordinaire, le mélange réactionnel est étendu par 50 ml d'un mélange acétate d'éthyle-éther (1-1) et est lavé successivement avec NaHCO₃ 35 M, eau, acide citrique 10 %, eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée en un sirop (129 mg). Celui-ci est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice éluée avec le mélange chloroforme-méthanol (4-1), puis par chromatographie préparative sur couche mince de gel 40 de silice, développée dans le mélange chloroforme-éthanol (1-1) : 32,5 mg (17 %).

6.-(L-alanyl-D-isoglutaminyl-L-alanyl)₆-(mycoloyl) α , α -tréhalose, chlorhydrate (IV)

32,5 mg de (III) sont traités pendant 45 minutes par 1 ml d'HCl N dans l'acide acétique glacial. Le mélange réactionnel est concentré à sec : 29 mg. Rf.

(chloroforme-méthanol 4-1). Analyse élémentaire : calculé pour C₁₀₇H₂₀₃O₁₇N₄Cl, 2, 5CH₃COOH, 1CHCl₃ : C % 64, 0,1-H % 10,1-N % 2,6 - Trouvé : C % 64,11-H % 10,0-N % 2,4.

10 6.-(N-acétyl-muramyl-L-alanyl-D-isoglutaminyl-L-alanyl)₆-(mycoloyl) α , α -tréhalose (V) (ou MDP-L-Ala-tréhalose-mycolate)

A 66,5 mg de N-acétyl-muramyl-L-alanyl-D-isoglutamine (3) en solution dans 5 ml d'un mélange THF-DMF (1-1) contenant 15 μ l de N-méthylmorpholine, sont ajoutés 18 μ l de chloroformiate d'isobutyle, à -15°. Après 5 minutes, on ajoute 148 mg de (II) en solution dans 5 ml de THF, contenant 10 μ l de N-méthylmorpholine. Après 2 heures, on ajoute 200 μ l de KHCO₃ 2,5 M, puis 60 ml d'eau, à 0°C. L'émulsion est extraite par un mélange éther-acétate d'éthyle (1-1), puis par le chloroforme. Les deux phases organiques sont réunies et concentrées à sec : 140 mg. Le produit est obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par le mélange chloroforme-méthanol (7-1) : 82,3 mg. $[\alpha]_D^{20} = +38^{\circ},4$ (0,8-CHCl₃) analyse élémentaire : calculé pour C₁₂₁H₂₂₉O₂₄N₅, 3CH₃COOH : C % 65,79 - H % 10,47-N % 3,02 - Trouvé : C % 65, 32-H % 10,68-N % 3,25.

Propriétés biologiques

Les composés selon l'invention ont des propriétés immunostimulantes non spécifiques, notamment adjuvantes de l'immunité et anti-infectieuses. Ils présentent également des propriétés antitumorales à l'égard de certains types de tumeurs, notamment celles qui sont susceptibles d'être traitées par des injections intra-lésionnelles.

Les propriétés adjuvantes se retrouvent plus particulièrement dans les composés de l'invention dans lesquels le groupe X₁ est un dérivé du type muramique . Elles peuvent être mises en évidence notamment par l'administration de ces substances au sein d'une émulsion eau dans l'huile chez le cobaye vis-à-vis de l'ovalbumine. Les résultats sont indiqués dans le tableau I , par comparaison

40 a u x propriétés adjuvantes de la N-acétyl-muramyl-L-alanyl-

D-isoglutamine (MDP). La technique utilisée est celle décrite dans la demande de brevet européen publiée mentionnée plus haut.

Tableau I

Adjuvantivité des composés chez le cobaye (administrés en émulsion eau dans l'huile minérale) vis-à-vis de l'ovalbumine.

	Intradermo réaction Titre hémagglutinant	
Témoins	0	600
MDP (50 µg)	15	3200
DP-L-Ala-tréhalose-mycolate (50 µg)	0	800
MDP-L-Ala-tréhalose-mycolate (50 µg)	20	6400

La mise en évidence des propriétés anti-infectieuses est également faite en ayant recours à la technique décrite dans la susdite demande de brevet européen. Les résultats obtenus avec les composés utilisés à titre d'exemple figurent dans le tableau II ci-dessous

Tableau II

Protection contre une infection par voie intramusculaire avec $1,5 \times 10^7$ *K. pneumoniae*

Traitements i.v. au jour -1	dose (µg)	Survie au jour 10 de l'infection	
		No/total	Protection(%) [*]
Témoins	-	4/24	
MDP-L-Ala-tréhalose mycolate	100	19/24	62 P < 0,01
Témoins	-	4/24	
DP-L-Ala-tréhalose mycolate	100	16/24	50 P < 0,01

* Pourcentage de survivants dans le lot d'animaux traités moins celui des témoins.

Les propriétés antitumorales peuvent être mises en évidence en ayant recours à la technique décrite par ELIYAHU YARKONI et collaborateurs;" International Journal of Cancer": 22,564-569 (1978), par injection d'une émulsion des
5 composés selon l'invention dans des greffes de fibrosarcome murin syngénique chez le cobaye ou la souris. Pour constituer l'émulsion on peut avoir recours à toute huile pharmaceutiquement acceptable, notamment celle connue sous le nom de squalène ou squalane. L'effet antitumoral se manifeste
10 par une régression sensible des tumeurs.

L'invention concerne des réactifs biologiques qui peuvent être constitués à l'aide des composés selon l'invention, notamment en vue d'étudier les éventuelles propriétés adjuvantes standards ou, au contraire, comme agent susceptible de s'opposer à certains effets liés à l'administration de substances immunosuppressives.
15

Plus particulièrement, l'invention est relative à des médicaments renfermant à titre de principe actif au moins l'un des composés selon l'invention, ce médicament étant applicable en tant que régulateur de la réponse immunitaire du sujet auquel il est administré.
20

Ces médicaments sont notamment applicables pour le traitement des maladies infectieuses d'origine bactérienne ou parasitaire, ou l'inhibition d'affections tumorales. Particulièrement, les médicaments renfermant les
25 composés selon l'invention peuvent être utilisés pour le traitement des infections causées par des agents résistants aux antibiotiques.

L'application de ces médicaments n'est pas seulement curative, elle peut aussi se faire à titre préventif. Les médicaments selon l'invention peuvent être administrés à un hôte - animal ou être humain - de toute façon appropriée à l'obtention de l'effet désiré.
30

L'invention concerne naturellement aussi les diverses compositions pharmaceutiques auxquelles les composés selon l'invention peuvent être incorporés, le cas échéant en association avec d'autres substances actives.
35

Des compositions pharmaceutiques avantageuses sont constituées par des solutions ou suspensions injectables.

tables contenant une dose efficace d'au moins un produit selon l'invention. De préférence, ces solutions ou suspensions sont réalisées dans une phase aqueuse stérilisée isotonique, de préférence saline ou glucosée.

5 L'invention concerne plus particulièrement de telles suspensions ou solutions qui sont aptes à être administrées par injections intradermiques, intramusculaires ou sous-cutanées, ou encore par scarifications.

10 D'autres compositions pharmaceutiques avantageuses sont constituées par les formes liposomiques des composés selon l'invention. Comme on le sait, les liposomes, en raison de la nature lipidique (et notamment phospholipidique) des éléments entrant dans leur composition, constituent, pour certains cas, une présentation particulièrement
15 appropriée.

L'invention concerne aussi des compositions pharmaceutiques administrables par d'autres voies, notamment par voie orale ou rectale, ou encore sous des formes destinées à venir en contact avec des muqueuses, notamment les
20 muqueuses oculaires, nasales, pulmonaires ou vaginales.

En conséquence, elle concerne des compositions pharmaceutiques dans lesquelles l'un au moins des composés selon l'invention se trouve associé à des excipients pharmaceutiquement acceptables, solides ou liquides, adaptés à
25 la constitution de formes d'administration orale, oculaire ou nasale ou avec des excipients adaptés à la constitution de formes d'administration rectale, ou encore avec des excipients adaptés à l'administration vaginale, par exemple gélatineux. Elle concerne enfin des compositions destinées à la
30 voie pulmonaire, notamment des solutions préparées en vue de l'administration au moyen d'un appareil d'aérosol classique.

L'invention consiste également en un procédé visant à renforcer les défenses immunitaires de l'hôte, consistant à lui administrer une dose efficace de l'un au
35 moins des produits selon l'invention, sous l'une des formes d'administration qui a été évoquée ci-dessus. A titre d'exemple de doses susceptibles d'induire une action, on mentionnera des doses de 10 à 1000 µg par kg. de corps,

par exemple de 50 µg lorsque l'administration est effectuée par voie parentérale, ou encore d'une dose de 200 à 20000 µg par kg. de corps, par exemple de 1000 µg pour d'autres modes d'administration, tels que par exemple la voie orale.

L'invention concerne encore les compositions contenant l'un au moins des composés selon l'invention et se présentant sous forme d'émulsions eau-dans-l'huile. A titre d'exemple, ces émulsions contiennent de 1 à 10 % en volume d'huile, notamment de squalène ou de squalane.

Ces compositions peuvent être utilisées pour réaliser des injections intra-lésionnelles dans des tumeurs du type tumeurs mammaires, mélanomes et autres tumeurs solides.

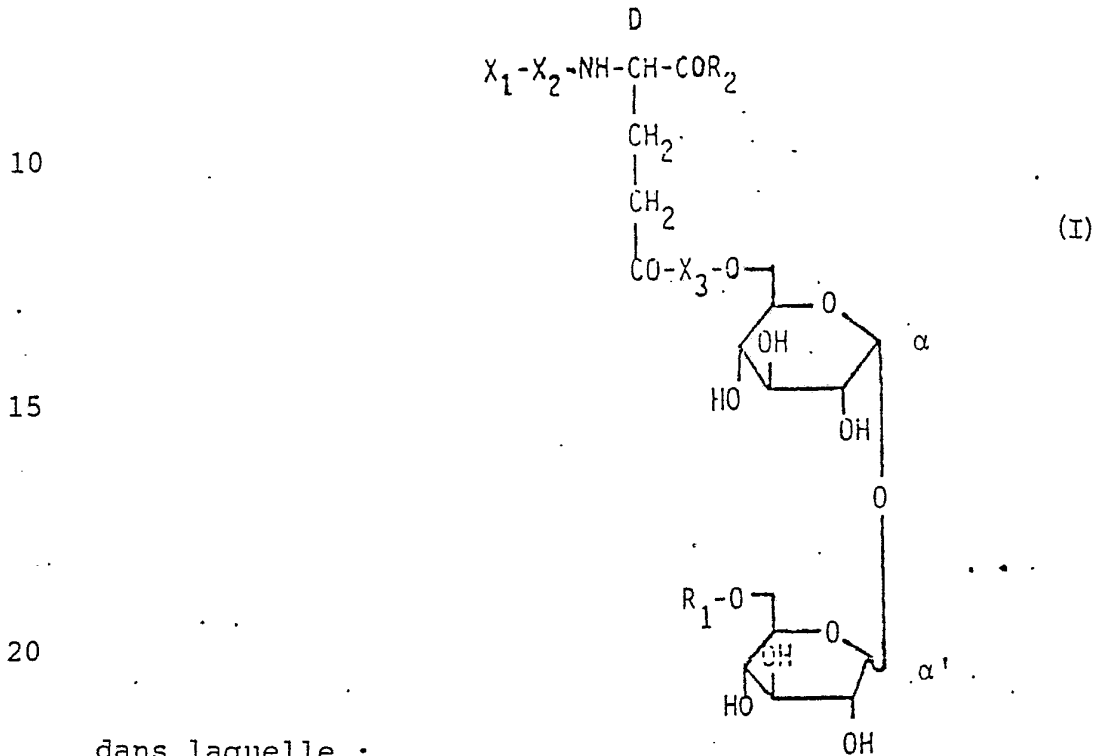
L'invention concerne enfin des compositions du type sus-indiqué contenant, en sus des composés selon l'invention, notamment aux doses unitaires qui ont été indiquées plus haut, des principes actifs de vaccin : l'usage de ces compositions étant alors recommandé lorsque l'on veut tirer profit de l'effet adjuvant, immunologiquement non-spécifique des composés selon l'invention en vue de renforcer l'effet des susdits principes vaccinaux.

L'invention concerne donc également des compositions de vaccins contenant au moins l'un des susdits composés. A titre d'exemple d'antigène vaccinant formant le principe actif de telles compositions, on peut citer celui de la grippe.

L'invention ne se limite évidemment pas aux modes de réalisation décrits ci-dessus à titre d'exemple et l'homme de l'art peut y apporter des modifications sans pour autant sortir du cadre des revendications ci-après.

REVENDICATIONS

1 - Composés dérivés de l' α -D-glucopyranosyl- α -D-glucopyranoside (α , α' -tréhalose), substitué asymétriquement sur ses deux fonctions alcools primaires, en position
5 C-6 de chacun des monosaccharides constitutants, selon la formule générale



dans laquelle :

- R_1 est un groupe lipophile comprenant au moins 30 atomes de carbone, de préférence de 60 à 90 atomes, notamment un acide mycolique comprenant de 80 à 90 atomes de carbone;

- R_2 est soit OH, soit un ester OR dans lequel R est un radical comprenant de 1 à 10 carbones, soit un NH_2 , les hydrogènes du groupe amino pouvant être substitués par des restes alcoyles de 1 à 4 carbones, un résidu aminoacyle substitué ou non;

- X_1 est soit un hydrogène, soit un résidu muramyle ou nor-muramyle ou homo-muramyle pouvant ou non être substitué sur la fonction amino en C-2 par des groupements acétyle ou glycolyle, sur la fonction hydroxyle en C-4 par un groupement acyle comprenant au plus 4 carbones et sur la fonction hydroxyle en C-6 par un groupement acyle comprenant jusqu'à 90 carbones;

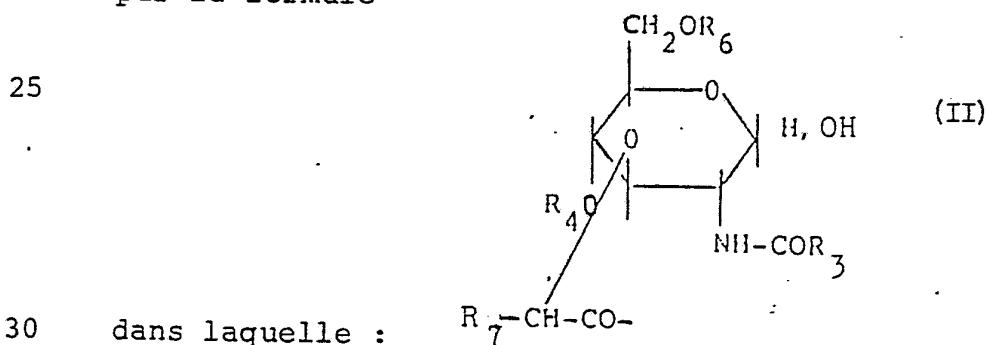
- X_2 est un résidu aminoacyle du groupe compre-

nant : L-alanyle, L-arginyle, L-asparaginyle, L-aspartyle, L-cysteinyle, L-glutaminye, L-glutamyle, glycyle, L-histidyle, L-hydroxyprolyle, L-isoleucyle, L-leucyle, L-lysyle, L-méthionyle, L-ornithyle, L-phénylalanyle, L-prolyle, L-séryle, L-thréonyle, L-tryptophanyle, L-tyrosyle et L-valyle, l'atome d'azote de l'élément de chaîne caractéristique $-NH-\underset{\text{C}}{\text{CH}}-\text{CO}-$ dudit résidu aminoacyle étant le *cis* échéant N- substitué par un groupe hydrocarboné, notamment alcoyle, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone;

X_3 peut soit ne pas exister, soit être un résidu aminoacyle du groupe indiqué ci-dessus ou bien un reste hydrocarboné comprenant jusqu'à 10 carbones dans la formule duquel se trouvent deux fonctions, telles que par exemple alcool, amine ou carboxyle, aptes à être couplées, d'une part avec la fonction γ -carboxylique du résidu D-glutamyle et, d'autre part, avec la fonction alcool en C-6 du résidu glucopyranosyle.

20

2 - Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que dans la formule (I), le radical X_1 est caractérisé par la formule



- R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupe CH_2OH ou CH_3 ;

- R_4 est de l'hydrogène ou un groupe acyle comprenant au plus 4 atomes de carbone;

35 - R_6 est de l'hydrogène ou un groupe acyle comprenant jusqu'à 90 atomes de carbone;

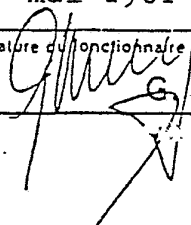
- R_7 est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle

3 - Composé selon la revendication 2 caractérisé en

- ce que dans le groupe représenté par la formule (I) X_2 est un résidu L-alanyle, N-méthyl-L-alanyl ou L-séryle.
- 4 - Composé selon la revendication 2 ou la revendication 3, caractérisé en ce que dans le groupe représenté
- 5 par la formule (II) R_3 est un groupe méthyle.
- 5 - Composé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4 caractérisé en ce que dans le groupe représenté par la formule (II) R_7 est un atome d'hydrogène ou un méthyle.
- 6 - Composé selon l'une quelconque des revendications 2 à 5 caractérisé en ce que dans le groupe représenté
- 10 par la formule (I) R_2 est un groupe amino ou ester, notamment butyle.
- 7 - Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 6 caractérisé en ce que dans le groupe représenté par la formule (II) R_4 et R_6 sont tous deux de
- 15 l'hydrogène.
- 8 - Le 6-(Boc-L-alanyl-D-isoglutaminyl-L-alanyl) 6' (mycoloyl)- α, α' -tréhalose.
- 9 - Composition pharmaceutique présentant notamment
- 20 des propriétés immunostimulantes et antitumorales, caractérisée en ce qu'elle contient une dose efficace d'au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 en association avec un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 25 10 - Composition pharmaceutique selon la revendication 9 constitué par une solution ou suspension dudit composé dans un milieu injectable, notamment sous forme d'une solution aqueuse ou d'émulsion eau-dans-l'huile.
- 11 - Composition selon la revendication 9 ou la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un principe vaccinant.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 81/00032

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ³		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
Int.Cl. ³ : C 07 H 13/04 ; A 61 K 31/70		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁴		
Système de classification	Symboles de classification	
Int.Cl. ³	C:07 H 13/04; E 07 H 13/06; A 61 K 31/70	
⁵ Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ³		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁴		
Catégorie ⁶	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹⁷	N° des revendications visées ¹⁸
	FR, A, 2421178, publié le 26 octobre 1979, voir pages 17-19, Y. Yamamura ---	1-11
	FR, A, 2319373, publié le 25 février 1979, voir pages 16-19, Anvar -----	1-11
<p>⁶ Catégories spéciales de documents cités: ¹⁶</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document cité pour raison spéciale autre que celles qui sont mentionnées dans les autres catégories</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international mais à la date de priorité revendiquée ou après celle-ci</p> <p>« T » document ultérieur publié à la date de dépôt international ou à la date de priorité, ou après, et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée ²	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale ³	
12 mai 1981	27 mai 1981	
Administration chargée de la recherche internationale ¹	Signature du fonctionnaire autorisé ²⁰	
OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS	 G. L. M. KRUYDENBERG	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR81/00032

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
Int.Cl. ³ : C 07 H 13/04; A 61 K 31/70				
II. FIELDS SEARCHED				
Minimum Documentation Searched ⁴				
Classification System	Classification Symbols			
Int.Cl. ³	C 07 H 13/04; C 07 H 13/06; A 61 K 31/70			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵				
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴				
Category *	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸		
	FR, A, 2421178, published on 26 October 1979, see pages 17 - 19, Y. Yamamura	1 - 11		
	—			
	FR, A, 2319373, published on 25 February 1979, see pages 16 - 19, Anvar	1 - 11		
	————			
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁵</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> "A" document defining the general state of the art "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means </td> <td style="width: 50%; border: none;"> "P" document published prior to the international filing date but on or after the priority date claimed "T" later document published on or 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 </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"P" document published prior to the international filing date but on or after the priority date claimed "T" later document published on or 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
"A" document defining the general state of the art "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"P" document published prior to the international filing date but on or after the priority date claimed "T" later document published on or 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			
IV. CERTIFICATION				
Date of the Actual Completion of the International Search ²	Date of Mailing of this International Search Report ²			
12 May 1981 (12.05.81)	27 May 1981 (27.05.81)			
International Searching Authority ¹	Signature of Authorized Officer ²⁰			
European Patent Office				