



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.: A 61 K 31/70  
C 07 H 15/24

**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

**FASCICULE DU BREVET** A5

11

**641 960**

21 Numéro de la demande: 7042/79

22 Date de dépôt: 31.07.1979

30 Priorité(s): 03.08.1978 BE 0/189673

24 Brevet délivré le: 30.03.1984

45 Fascicule du brevet  
publié le: 30.03.1984

73 Titulaire(s):  
Institut International de Pathologie Cellulaire et  
Moléculaire, Bruxelles (BE)

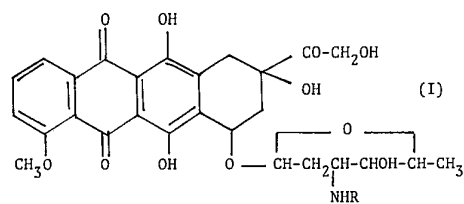
72 Inventeur(s):  
Roger Marcel Baurain, Kraainem (BE)  
André Benoit Léon Trouet, Winksele (BE)

74 Mandataire:  
Patentanwälte W.F. Schaad, V. Balass, E.E.  
Sandmeier, Zürich

**54 Dérivés de la doxorubicine, leur préparation et les compositions qui les contiennent.**

57 On décrit des nouveaux dérivés de la doxorubicine de formule générale (I) dans laquelle R est un radical de formule (II) dans laquelle R<sub>1</sub> est hydrogène, alcoyle (éventuellement substitué par amino, alcoylamino, dialcoylamino, hydroxy, mercapto, méthylthio,) phényle, benzyle (éventuellement substitué par un ou deux hydroxy), R<sub>2</sub> est hydrogène ou forme avec R<sub>1</sub> un radical alcoylène, leur préparation, leurs sels et les compositions qui les contiennent.

Ces nouveaux dérivés sont utilisables pour le traitement des tumeurs.







Chez la souris DBA<sub>2</sub>, pesant de 20 à 22 g, greffée par voie sous-cutanée avec 10<sup>6</sup> cellules de la leucémie L1210 et traitée i.v. (jours 1 et 2), la N-(L-leucyl)doxorubicine, à 48 mg/kg/d, induit 131% d'augmentation de survie (ILS), 33% de survivants à long terme et un volume tumoral moyen de 0,01 mm<sup>3</sup> au jour 12.

A dose équitoxique, la doxorubicine induit 78% ILS, 16% de survivants à long terme et un volume tumoral moyen de 24 mm<sup>3</sup> au jour 12.

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, montre comment l'invention peut être mise en pratique.

*Exemple:*

On dissout 50 mg de chlorhydrate de doxorubicine dans 1 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis on ajoute 9 cm<sup>3</sup> d'une solution tamponnée à pH 10,2 dont la composition pour 1 l est la suivante:

acide borique: 6,184 g

chlorure de potassium: 7,456 g

soude normale: 88 cm<sup>3</sup>

eau distillée: complément à 1 l

On refroidit la solution à 0°C, puis on ajoute une solution de 0,001 mol de N-carboxyanhydride de L-leucine dans 0,5 cm<sup>3</sup> d'acétone refroidie à -10°C. Le mélange est agité violemment pendant 10 min à 0°C. On amène ensuite le pH à 4 à l'aide d'acide sulfurique 6N. Après avoir agité la solution à pH acide pendant 10 min, on amène à pH 7 par addition d'une solution de soude normale. Après lyophilisation, on dissout la poudre obtenue dans 10 cm<sup>3</sup> d'un mélange de méthanol et de chloroforme (50/50 en volumes), puis sépare les sels minéraux par filtration sur 10 g de Silicagel. Le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite (25 mm de mercure) à une température inférieure à 50°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne de 2 cm de diamètre contenant 10 g de Silicagel au moyen d'un éluant constitué d'un mélange de chloroforme et de méthanol (93/7 en volumes). L'éluat contenant la N-(L-leucyl)doxorubicine est évaporé à sec sous pression réduite (25 mm de mercure) à une température inférieure à 50°C. On obtient ainsi 25,5 mg de N-(L-leucyl)doxorubicine sous la forme d'une poudre rouge.

Par dissolution de cette poudre dans une solution aqueuse contenant 1 Eq d'acide chlorhydrique, puis lyophilisation de la solution obtenue, on obtient 27 mg de chlorhydrate de N-(L-leucyl)doxorubicine fondant à 193°C (décomposition).

Pour l'emploi thérapeutique, il peut être fait usage du produit selon l'invention soit à l'état libre, soit à l'état de sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques aux doses d'utilisation.

Comme exemples de sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités des sels d'acides minéraux (tels que chlorhydrate, sulfate, nitrate, phosphate) ou organiques

(tels qu'acétate, propionate, tartrate, théophylline-acétate, salicylate, phénolphthalinate, méthylènebis-β-oxynaphtoate).

La présente invention comprend également les compositions médicinales contenant les produits de formule (I) ou leurs sels d'addition avec les acides en association avec tout autre produit pharmaceutiquement acceptable, qu'il soit inerte ou physiologiquement actif.

Ces compositions peuvent être présentées sous toute forme appropriée à la voie d'administration prévue. La voie parentérale est la voie d'administration préférentielle, et notamment la voie intraveineuse.

Les compositions selon l'invention pour administration parentérale peuvent être des solutions stériles aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylène glycol, les huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, et les esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également comprendre des adjuvants, en particulier des agents mouillants, émulsifiants et dispersants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions stériles solides qui peuvent être dissoutes ou dispersées au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les produits de formule générale (I) et leurs sels d'addition avec les acides sont plus particulièrement utilisés dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques, des lymphosarcomes, de la maladie de Hodgkin et des tumeurs solides (cancer pulmonaire, cancer mammaire, cancer du tube digestif et métastases), à des doses journalières généralement comprises entre 1 et 5 mg/kg par voie intraveineuse pour un adulte.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

*Exemple:*

On prépare une solution contenant 17,39 mg/cm<sup>3</sup> de chlorhydrate de N-(L-leucyl)doxorubicine en dissolvant 1,739 g de ce produit dans du soluté physiologique apyrogène, en quantité suffisante pour obtenir 100 cm<sup>3</sup>. La solution obtenue est répartie aseptiquement en ampoules à raison de 5 cm<sup>3</sup> par ampoule. Les ampoules sont scellées et contiennent chacune 80 mg de N-(L-leucyl)doxorubicine (base).

Bien entendu, diverses modifications peuvent être apportées par l'homme de l'art aux produits et procédés qui viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemples non limitatifs sans sortir du cadre de l'invention.