



N° 901.443

Classif. Internat.: *C07H - A61K*

Mis en lecture le: **02 -05- 1985**

MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

**LE Ministre des Affaires Economiques,**

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention*

*Vu le procès-verbal dressé le 4 janvier 19 85 à 14 h 25*

*au Service de la Propriété industrielle*

## **ARRÊTE :**

**Article 1.** - *Il est délivré à la Sté dite : FARMITALIA CARLO ERBA S.P.A.  
Via Imbonati, 24, I - 20159 Milan (Italie)*

*repr. par l'Office Parette (Fred.Maes) à Bruxelles*

*un brevet d'invention pour Esters d'anthracyclines  
(Inv.: S. Penco, A. Suarato et F. Arcamone)*

**Article 2.** - *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

*Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.*

Bruxelles, le 31 janvier 19 85

PAR DELEGATION SPÉCIALE


le Directeur

  
L. WUYTS

001443

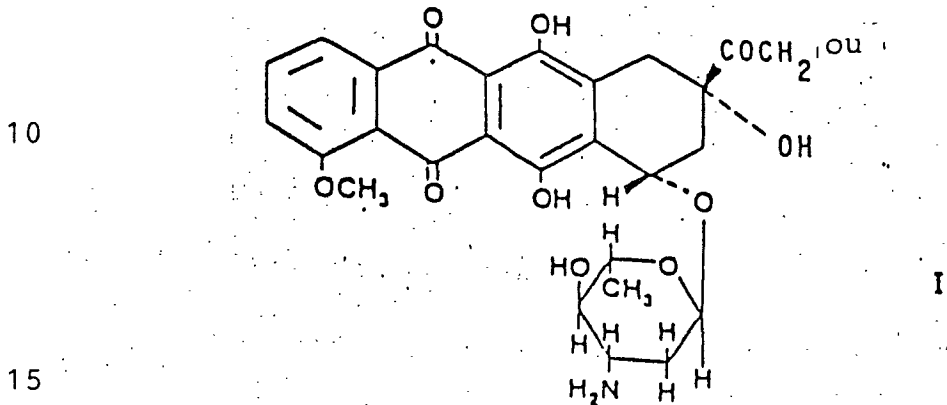
Br/5678.  
Case FC 225.

MEMOIRE DESCRIPTIF  
à l'appui d'une demande de  
B R E V E T D ' I N V E N T I O N  
pour  
"Esters d'anthracyclines"  
par  
la Société :  
FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A.,  
Via Imbonati, 24,  
I - 20159 MILAN. (Italie).

-----  
Inventeurs : Sergio PENCO, Antonino SUARATO,  
Federico ARCAMONE.  
-----  


1 ESTERS d'ANTHRACYCLINES

La présente invention concerne une nouvelle classe d'anthracyclines anticancéreuses. Plus particulièrement, la présente invention concerne les esters en position 14 de la 4'-épidoxorubicine ayant pour formule de structure :



où R est un radical acyle d'un acide choisi dans le groupe comprenant un acide substitué ou non substitué, aliphatique, mono- ou dicarboxylique, aromatique, cycloaliphatique, aryle-aliphatique, hétérocyclique, possédant de 1 à 20 atomes de carbone, l'élément de substitution étant choisi dans le groupe comprenant les halogènes, les radicaux hydroxyles, alkyles et alkyloxy, les groupes amino libres, les groupes à substitution mono- ou dialkyle, les groupes nitrés et un acide alkyle- ou aryle carbonique d'un acide carbamique ou alkylcarbamique et de l'acide sulfonique.

La 4'-épidoxorubicine est un composé anticancéreux connu, décrit et revendiqué dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique 4,058,519 par le demandeur du présent brevet.

Au cours de notre travail expérimental, on a constaté avec surprise que les esters en position 14 de la 4'-épidoxorubicine correspondant à la formule 1 ci-dessus, ne présentent pas seulement une activité anticancé-

1 reuse qui est plus élevée dans certains cas que celle  
du composé de base, mais possèdent également une toxicité réduite.

5 A un autre point de vue, la présente invention propose un procédé de préparation des esters en position 14 de la 4'-épidoxorubicine, en partant de la 4'-épidaunorubicine décrite dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique 4,345,068 par le demandeur du présent brevet.

10 La 4-épidaunorubicine, sous forme d'un sel et, de préférence d'un chlorure, dissoute dans un solvant organique anhydre approprié ou dans un mélange de ceux-ci tel que méthanol et chloroforme, est mise en réaction avec le brome à température ambiante, pour obtenir la 14-brom -4'-épidaunorubicine correspondante, qui est isolée sous forme de sel, tel que par exemple un chlorure, 15 en utilisant des techniques connues en soi.

L'ester de la 4'-épidoxorubicine propre à la présente invention et correspondant à la formule 1 ci-dessus, est préparé en faisant réagir la 14'-brom -4'-épidaunorubicine ou l'un de ses sels, et de préférence un 20 chlorure, avec un sel de l'acide désiré. Plus particulièrement, le procédé propre à la présente invention comprend la mise en réaction du chlorure de 14-brom -4'-épidaunorubicine avec un sel de formule ROM, où R est 25 tel que défini ci-dessus, tandis que M est un métal alcalin ou alcalino-terreux ou un radical d'ammonium quaternaire substitué éventuellement par un groupe alkyle. La réaction s'effectue en présence d'un solvant polaire inerte, tel que l'acétone, et à température d'ébullition, pendant une durée réduite, ou encore à froid avec 30 un temps de réaction prolongé.

Les esters en position 14 de la 4'-épidoxorubicine ainsi obtenus sont isolés tels quels ou transformés en un sel d'un acide organique ou inorganique et purifiés 35 par extraction et purification.

8

1 Les exemples suivants illustrent l'invention, sans  
 toutefois la limiter.

EXEMPLE 1

Acétate en position 14 de la 4'-épidoxorubicine.

5 1,5 g de chlorure de 4'-épidaunorubicine est dis-  
 sous dans 150 ml de chloroforme et est traité avec 9,25  
 ml d'une solution à 2% de brome dans le chloroforme.

Le mélange de réaction est laissé, pendant une  
 nuit, à température ambiante: le produit cristallin ob-  
 10 tenu est filtré et on obtient, par recristallisation  
 dans l'acétate d'éthyle, 1,2 g de chlorure de 14-brom -  
 4'-épidaunorubicine.

On met en suspension 1,0 g de 14-brom -4'-épidauno-  
 rubicine dans 650 ml d'acétone anhydre et on y ajoute  
 15 2,7 g d'acétate de potassium finement divisé.

La solution est mise à bouillir, avec agitation,  
 pendant 50 minutes et le solvant est éliminé par fil-  
 tration sous vide. Le résidu est repris dans une solu-  
 tion 0,1 N d'acide chlorhydrique et cette solution est  
 20 extraite trois fois avec 40 ml de chloroforme et, en-  
 suite avec du butanol. Après concentration, on obtient  
 0,65 g d'acétate en position 14 de 4'-épidoxorubicine.

EXEMPLE 2

25 Octanoate en position 14 de 4'-épidoxorubicine

On met en suspension 2,5 g de 14-brom -4'épidauno-  
 rubicine préparé suivant le mode opératoire décrit à l'  
 exemple 1, dans 450 ml d'acétone anhydre auxquels on a-  
 30 joute 4 g d'octanoate de sodium séché. Le mélange réac-  
 tionnel est mis à bouillir pendant une heure et 40 mi-  
 nutes, est ensuite filtré, et le solvant est évaporé  
 sous vide. Le résidu est repris avec 150 ml de chloro-  
 forme et 50 ml de méthanol et est acidifié avec une so-  
 lution méthanolique d'acide chlorhydrique. La solution  
 35 est concentrée et le précipité ainsi obtenu est recr-

8



1 tallisé dans le méthanol-chloroforme, afin d'obtenir  
1,3 g de chlorure d'octanoate en position 14 de 4'-  
épidoxorubicine.

5. EXEMPLE 3

Benzoate en position 14 de 4'-épidoxorubicine

On traite une suspension de 1 g de 14-brom -4' é-  
pidaunorubicine dans 700 ml d'acétone anhydre, avec  
3,5 g de benzoate de sodium. La solution est mise à  
10 bouillir, avec agitation, pendant 3 heures et le sol-  
vant est éliminé par filtration sous vide. Une solution  
de 2,5 g de bicarbonate de sodium dans 100 ml d'eau est  
alors ajoutée au résidu et, ensuite, 150 ml de chloro-  
forme et, après agitation, la phase aqueuse est séparée  
15 et extraite à nouveau avec du chloroforme. Les extraits  
organiques combinés sont réduits à un faible volume par  
évaporation et sont acidifiés avec de l'acide chlorhy-  
drique 1N dans le méthanol. Le précipité ainsi obtenu  
20 permet d'obtenir, par recristallisation dans le méth-  
anol-chloroforme 0,7 g de chlorure de benzoate en posi-  
tion 14 de 4'-épidoxorubicine.

EXEMPLE 4

Nicotinate en position 14 de 4'-épidoxorubicine

25 On traite 1,0 g de 14-brom -4'-épidaurubicine  
en suspension dans 650 ml d'acétone anhydre, avec 3,5g  
de nicotinate de sodium, et le mélange est mis à bouil-  
lir pendant 3 heures, avec agitation, puis est refroi-  
di et filtré et évacué jusqu'à siccité dans le vide.

30 Le résidu est repris avec 100 ml de chloroforme  
et 100 ml d'une solution à 2% de bicarbonate de sodium.  
la phase aqueuse est séparée et extraite à nouveau au  
chloroforme, puis les extraits chloroformiques combinés  
sont lavés et évaporés, pour les réduire à un faible  
35 volume. Une solution méthanolique d'acide chlorhydrique

1 1N est alors ajoutée et le précipité cristallisé dans le méthanol-chloroforme donne 0,6 g de chlorure de nicotinate en position 14 de 4'-épidoxorubicine.

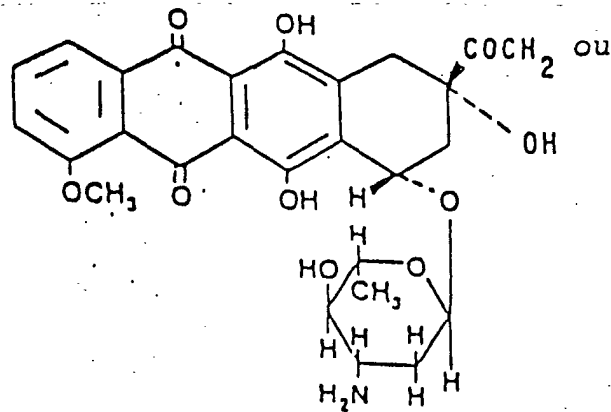
5 Si l'on opère suivant la méthode décrite dans les exemples précédents, mais en utilisant des sels appropriés d'autres acides, on obtient les esters suivants de la 4'-épidoxorubicine : le 14-formate, le 14-propionate, le 14-glycinate, le 14-émysuccinate et le 14-cyclopentylpropionate.

*p*

1 REVENDECATIONS

1. Procédé pour la préparation des esters en position 14 de la 4'-épidoxorubicine correspondant à la formule :

5



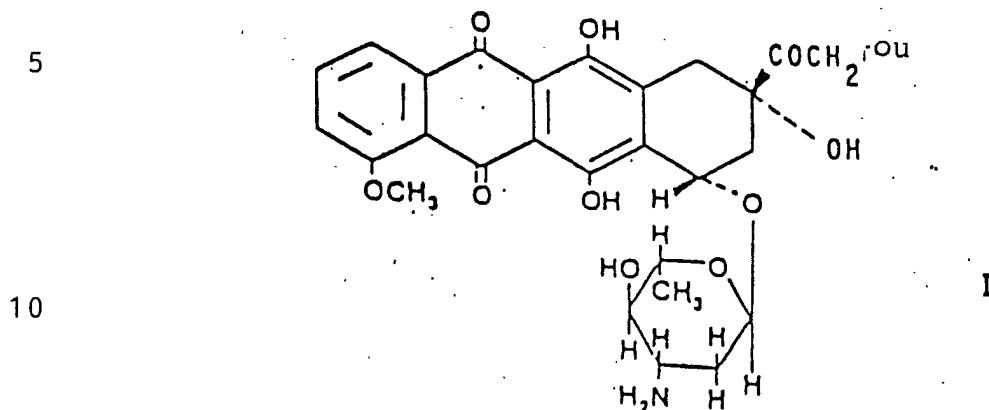
10

15 où R est un radical acyle d'un acide choisi dans le groupe comprenant un acide substitué ou non substitué aliphatique mono-ou dicarboxylique, aromatique, cyclo-  
 20 aliphatique, aryle-aliphatique, hétérocyclique et possédant de 1 à 20 atomes de carbone, l'élément de substitution étant choisi dans le groupe comprenant les halogènes, les radicaux hydroxyles, alkyles, alkyloxy, les groupes amino libres, les groupes mono- ou dialkyle substitués et nitro et d'un acide alkyle-ou arylcarbonique, d'un acide carbamique ou alkylcarbamique et de l'  
 25 acide sulfonique, qui comprend la mise en réaction de 4'-épidaunorubicine dans un solvant organique anhydre dans un mélange de celui-ci avec du brome à température ambiante, pour obtenir le dérivé correspondant bromé en position 14, suivi de mise à réaction du dérivé  
 30 bromé en position 14 ou de l'un de ses sels avec un composé de formule ROM où R a la signification mentionnée ci-dessus, tandis que M est choisi dans le groupe comprenant les métaux alcalins ou alcalino-terreux, les radicaux ammonium quaternaires et les radicaux ammonium quaternaires substitués par des groupes alkyles  
 35

*8*

1 dans un solvant polaire inerte, avec isolation du produit ainsi obtenu.

2. Un composé de la formule :



où R est un radical acyle d'un acide choisi dans le groupe comprenant un acide substitué ou non substitué  
15 aliphatique mono- ou dicarboxylique, aromatique, cyclo-  
aliphatique, arylaliphatique, hétérocyclique et possédant de 1 à 20 atomes de carbone, l'élément de substitution étant choisi dans le groupe comprenant les halogènes, les radicaux hydroxyles, alkyles, alkyloxy, les  
20 groupes amino libres, les groupes mono- ou dialkyles substitué et les groupes nitro et d'un acide alkyle ou aryle carbonique, d'un acide carbamique ou alkylcarbamique et de l'acide sulfonique.

25 3. L'acétate en position 14 de la 4'-épidoxorubicine.

4. L'octanoate en position 14 de la 4'-épidoxorubicine.

30 5. Le benzoate en position 14 de la 4'-épidoxorubicine.

6. Le nicotinate en position 14 de la 4'-épidoxorubicine.

Bruxelles, le 4 janvier 1985.

P.Pon. Société : FARMITALIA CARLO  
ERBA S.p.A.

Pr. OFFICE PARETTE (FRED. MAES).