



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 890.209

Classif. Internat.:

C07G/A61K

Mis en lecture le:

04-01 1982

Le Ministre des Affaires Économiques,

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

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 3 septembre 1981 à 15 h. 50

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite :JOHNSON MATTHEY PUBLIC
LIMITED COMPANY,

43 Hatton Garden, London, EC1N 8EE, (Grande-Bretagne)

repr. par l'Office Hanssens S.P.R.L. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Composé de coordination du platine,
(Inv. : P.C. Hydes et D.R. Hepburn)

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées en Grande-Bretagne le 3 septembre 1980, n° 80 28484
et le 20 mai 1981, n° 81 15549

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 30 septembre 19 81

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

MEMOIRE DESCRIPTIF
DEPOSE A L'APPUI D'UNE DEMANDE
DE
BREVET D'INVENTION EN BELGIQUE

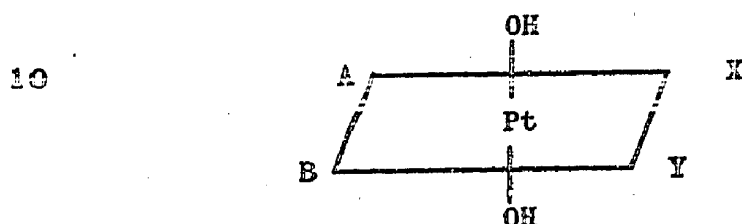
Composé de coordination du platine

Société dite: JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED COMPANY
Inventeurs: Paul Cedric HYDES et Derek Ronald HEPBURN

Priorité conventionnelle: demandes de brevet déposées en
Grande-Bretagne le 3 septembre 1980 sous le no. 80 28 484
et le 20 mai 1981 sous le no. 81 15 549.

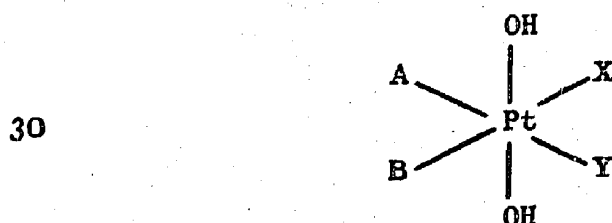
La présente invention concerne des compositions contenant du platine et, plus particulièrement, des compositions utiles pour le traitement chimiothérapeutique du cancer ou des néoplasmes malins.

5 Dans le brevet britannique n° 1.578.323, on décrit et revendique une composition comprenant un composé de coordination du platine possédant la structure suivante :



15 où X et Y sont des groupes halogénofides identiques ou différents mais représentant, de préférence, tous deux un groupe chlorure, cependant qu'ils peuvent représenter un autre halogénure ou pseudohalogénure, par exemple, un cyanate, un thiocyanate et un azide, tandis que A et B sont identiques ou différents et représentent chacun
20 des groupes d'amines aliphatiques à chaîne ramifiée coordonnés avec Pt par l'intermédiaire de leurs atomes d'azote.

Dans ce brevet britannique, on décrit et revendique également une composition pour le traitement
25 du cancer ou d'un néoplasme malin, cette composition comprenant un composé de coordination du platine possédant la structure suivante :



35 où X et Y représentent des groupes halogénofides identiques ou différents mais, de préférence, ils représentent tous deux un groupe chlorure, cependant qu'ils peuvent également représenter un autre halogénure ou un pseudohalogénure, par exemple, un cyanure, un cya-

nate, un thiocyanate ou un azide ou encore d'autres groupes semblables, tandis que A et B sont identiques ou différents et représentent chacun des groupes d'amines aliphatiques à chaîne ramifiée ou des groupes d'amines aliphatiques à chaîne ramifiée C-substitués et coordonnés avec Pt par l'intermédiaire de leurs atomes d'azote, chacun d'eux répondant à la formule générale :



dans laquelle n peut varier de 3 à 9, tandis que tous les groupes R sont identiques ou différents et représentent, de préférence, tous un atome d'hydrogène, cependant qu'ils peuvent également être choisis parmi la classe comprenant l'atome d'hydrogène, les groupes alkyle, aryle, alcaryle, et aralkyle, les atomes d'halogènes, les pseudohalogènes, les groupes hydroxy, carbonyle, formyle, nitro, amido et amino, les groupes d'acides sulfoniques, de sels d'acides sulfoniques, d'acides carboxyliques et de sels d'acides carboxyliques, de même que les groupes alkyle, aryle, alcaryle et aralkyle substitués.

De préférence, le platine est présent sous forme de Pt^{4+} , formant ainsi un complexe neutre avec deux coordinats hydroxy et deux coordinats halogénures.

Bien que des groupes R autres que l'atome d'hydrogène ne soient normalement pas préférés, on peut les utiliser et ils peuvent comprendre des groupes alkyle inférieurs tels que le groupe méthyle ou le groupe éthyle, ou un groupe solubilisant tel qu'un groupe d'acide sulfonique. Des groupes solubilisants tels que les groupes d'acides carboxyliques, d'acide sulfoniques et de leurs sels, par exemple, les sels de sodium, de potassium ou de lithium, sont parfois appropriés comme substituants lorsque les conditions cliniques exigent une haute solubilité.

Tout au long de la spécification et des revendications du brevet britannique précité, l'expression "halogénoïde" est utilisée pour désigner un halo-

génure (un chlorure, un bromure, un iodure ou un fluorure) ou un pseudohalogénure tel qu'un cyanure, un cyanate, un thiocyanate ou un azide.

5 Parmi les composés aminés appropriés à chaîne ramifiée que l'on peut utiliser pour les groupes A et B, il y a l'isopropylamine, l'isobutylamine, l'isoamylamine et le 2-aminhexane.

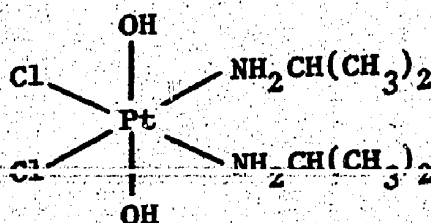
10 Un composé particulier rentrant dans le cadre des revendications du brevet britannique 1.578.323 est celui dans lequel les radicaux A et B de la formule générale représentent tous deux l'isopropylamine, tandis que X et Y représentent tous deux un chlorure, le complexe ainsi obtenu étant, dès lors, le complexe de
15 cis-dichloro-trans-dihydroxy-bis(isopropylamine)platine(IV). Le procédé de préparation décrit dans la spécification de ce brevet comprend les étapes consistant à chauffer une bouillie du complexe correspondant de cis-diaminodichloroplatine(II) avec une solution de peroxyde d'hydrogène, porter à l'ébullition pendant 0,5
20 heure jusqu'à l'apparition d'une couleur jaune, refroidir, filtrer, laver le résidu avec de l'eau et de l'éther, puis sécher à l'air. On recristallise le produit brut obtenu dans un mélange de solvants constitué d'eau et de peroxyde d'hydrogène, puis on le sèche sous vide.
25 D'après les résultats de l'analyse élémentaire, du spectre d'absorption des rayons infrarouges et de la cristallographie radiographique d'un seul cristal, on lui attribue la formule de l'hydrate correspondant 1:1.

30 Des travaux ultérieurs ont démontré que le complexe préparé et recristallisé comme décrit ci-dessus existait, en fait, sous forme d'un produit d'addition avec du peroxyde d'hydrogène dans un rapport de 2 molécules du complexe pour une molécule de H_2O_2 , mais on considère que la présence du peroxyde d'hydrogène
35 est désavantageuse du point de vue pharmacologique. Toutefois, des essais entrepris en vue d'éliminer le peroxyde d'hydrogène par des moyens physiques ont inva-

riablement échoué par suite de la décomposition du complexe donnant lieu à une perte des coordinats hydroxy. En conséquence, jusqu'à présent, on a considéré qu'il était impossible de préparer et d'isoler le complexe sous une forme pratiquement pure, c'est-à-dire sans quantités décelables de peroxyde d'hydrogène ou d'autres molécules de solvation.

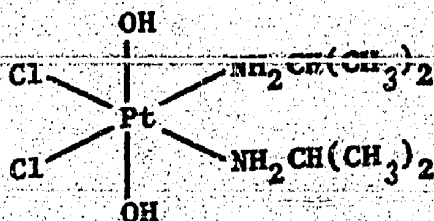
A présent, la Demanderesse a trouvé qu'après tout, le complexe pouvait être préparé sous une forme pratiquement pure.

En conséquence, suivant l'invention, on obtient un composé de coordination du platine sous une forme pratiquement pure et ayant la structure suivante :



Le composé suivant la présente invention est utile pour le traitement chimiothérapeutique du cancer ou des néoplasmes malins.

L'invention englobe également un procédé de préparation d'un composé de coordination du platine sous une forme pratiquement pure et possédant la structure suivante :



ce procédé comprenant les étapes consistant à faire réagir le complexe de cis-dichloro-di(isopropylamine)platine(II) avec du peroxyde d'hydrogène, isoler le produit, dissoudre le N,N-diméthylacétamide, isoler le produit obtenu qui est un produit d'addition 1:1 de ce composé avec le N,N-diméthylacétamide, puis éliminer le N,N-diméthylacétamide sous vide à une température infé-

000000

rieure à 80°C, de préférence, inférieure à 50°C.

On a trouvé que l'utilisation de diméthyl-
acétamide dans le procédé de l'invention en vue d'obte-
nir le produit d'addition intermédiaire 1:1 permettait
5 d'éliminer efficacement le peroxyde d'hydrogène lorsque
des recristallisations directes effectuées en utilisant
des solvants à usage général ont échoué. Comme on l'a
indiqué ci-dessus, l'eau est inefficace ; il en est de
même en ce qui concerne le méthanol, en dépit de l'im-
10 portant excès numérique de molécules de solvant compa-
rativement aux molécules de peroxyde d'hydrogène alors
que l'on aurait dû s'attendre à ce que l'un ou l'autre
de ces solvants soit approprié en raison de leur pola-
rité et de leur miscibilité avec le peroxyde d'hydro-
15 gène.

Le produit d'addition intermédiaire 1:1 de
cis-dichloro-trans-dihydroxy-bis(isopropylamine)pla-
tine(IV) avec le diméthylacétamide est lui-même une
nouvelle composition qui peut être isolée et caracté-
20 risée, cette composition étant également stable.

On décrira à présent des formes de réali-
sation de l'invention en se référant à l'exemple de
préparation ci-après qui se rapporte (a) à la prépara-
tion du complexe brut de cis-dichloro-trans-dihydroxy-
25 bis(isopropylamine) Pt(IV) et (b) à la préparation du
produit d'addition intermédiaire avec le diméthylacé-
tamide en isolant ultérieurement le produit pratique-
ment pur.

EXEMPLE

30 (a) Préparation du produit brut

On forme une bouillie de 25,8 g de cis-
Pt(i-C₃H₇NH₂)₂Cl₂, recristallisé dans 50 ml d'eau chaude
et, tout en agitant, on ajoute 100 ml (100 volumes) de
peroxyde d'hydrogène aqueux. On fait bouillir la
35 bouillie pendant une demi-heure jusqu'à ce qu'une
couleur jaune apparaisse, après quoi on refroidit et on
filtre. On lave le résidu avec de l'eau, puis avec de

l'éther et ensuite on le sèche à l'air. Le rendement est de 10,5 g (35%).

Analyse élémentaire :

	C	H	N	O	Cl
5 Calculé % :	16,55	4,87	6,43	11,03	16,28
Trouvé % :	16,59	4,90	6,48	10,80	16,20

Au spectre d'absorption des rayons infrarouges, l'absorption nette du groupe hydroxy (ν_{O-H}) a lieu à 3.515 cm^{-1} .

10 (b) Préparation du produit d'addition et isolation du produit pratiquement pur.

On dissout 11 g du produit brut préparé comme décrit ci-dessus dans environ 1 litre de N,N-diméthylacétamide et on filtre la solution ainsi obtenue à travers une fritte de verre (porosité : 4) afin d'éliminer la matière insoluble éventuellement présente. Ensuite, on refroidit la solution à 5°C pendant 2 heures, on l'ensemence pour éviter une sursaturation et on la conserve à -10°C pendant plusieurs jours. Par filtration, on sépare les cristaux obtenus, on les lave avec de l'éther et on les sèche.

25 L'élimination du N,N-diméthylacétamide en vue d'obtenir un produit pratiquement pur est effectuée en chauffant les cristaux à une température de 50°C ou moins sous une pression de 0,1 torr pendant plusieurs jours ou jusqu'à ce que l'absence du N,N-diméthylacétamide soit confirmée par l'analyse gravimétrique thermique et/ou par chromatographie gaz/liquide.

30 L'étape de dissolution du produit brut obtenu sub (a) ci-dessus dans le N,N-diméthylacétamide peut être effectuée à la température ambiante, mais il est préférable d'adopter une température légèrement élevée, c'est-à-dire une température ne dépassant pas environ 40°C .

35 Des étapes facultatives supplémentaires de purification englobent la recristallisation du produit brut (étape (a)) dans une solution diluée de peroxyde

d'hydrogène, cette étape étant suivie d'un séchage à une température d'environ 50°C sous vide, puis la filtration de la solution de N,N-diméthylacétamide (étape (b) ci-dessus) à travers un lit de gel de silice (70-230 mailles) pour éliminer les espèces de polyhydroxy-platine éventuellement présentes.

Les résultats analytiques pour la caractérisation du produit d'addition de peroxyde d'hydrogène suivant la technique antérieure, de même que pour la caractérisation du composé suivant l'invention et du produit d'addition de N,N-diméthylacétamide sont décrits ci-après et illustrés dans les dessins annexés dans lesquels :

la figure 1 est un spectre d'absorption des rayons infrarouges d'un produit d'addition de peroxyde d'hydrogène suivant la technique antérieure ;

la figure 2 est un spectre d'absorption des rayons infrarouges du nouveau produit d'addition de diméthylacétamide ;

la figure 3 est un spectre d'absorption des rayons infrarouges du composé suivant l'invention ;

la figure 4 est un diagramme de diffraction radiographique de poudre du produit d'addition de peroxyde d'hydrogène suivant la technique antérieure ;

la figure 5 est un diagramme de diffraction radiographique de poudre du nouveau produit d'addition de N,N-diméthylacétamide ;

la figure 6 est un diagramme de diffraction radiographique de poudre du composé suivant l'invention ;

la figure 7 représente des chromatogrammes de différents composés ;

la figure 8 représente les résultats de l'analyse gravimétrique thermique de différents composés ;

la figure 9 est une vue stéréoscopique du produit d'addition de N,N-diméthylacétamide.

Dans la description détaillée ci-après, on prépare le cis, trans, cis-[PtCl₂(OH)₂(iPrNH₂)₂], c'est-à-dire le composé suivant l'invention, sous forme de charges individuelles A, B, C que l'on mélange ensuite convenablement ensemble pour obtenir une charge composite X. Les résultats analytiques sont les suivants :

Forme physique : Poudre jaune (pour toutes les charges).

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : voir figures 1-3.

Analyse élémentaire :

Charge	C	H	N	O	Cl	Pt
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
A	17,27	4,84	6,79	8,20	16,58	46,43
B	17,26	4,87	6,76	7,88	16,85	46,47
C	17,17	4,80	6,76	7,80	16,86	46,45
X	17,13	4,81	6,71	7,75	16,81	46,45
Théorie:	17,23	4,82	6,70	7,65	16,95	46,65

Chromatographie liquide sous haute pression (dosage en masse) : Pureté (%)

Charge

A	97,31
B	100,17
C	97,63
X	98,27

Teneurs en impuretés :

Charge	% en poids	N,N-diméthyl- acétamide
	indice de peroxyde	
A	0,05	< 0,06
B	0,03	< 0,09
C	0,05	0,15
X	0,06	0,024

Teneur en humidité : < 0,25% en poids (pour toutes les charges) par analyse thermogravimétrique.

En se référant à présent aux dessins annexés, les figures 1, 2 et 3 montrent les spectres d'absorption des rayons infrarouges de différents composés,

la caractéristique la plus remarquable étant les différents diagrammes d'absorption nette du groupe OH dans la région de 3.500 cm^{-1} , ce qui indique que le produit d'addition de peroxyde d'hydrogène de la technique antérieure, le nouveau produit d'addition de N,N-diméthylacétamide et le composé suivant l'invention sous forme pratiquement pure, sont tous des composés pouvant être caractérisés et isolés séparément. En examinant les figures 4, 5 et 6, on aboutit à la même conclusion, l'évidence apparaissant, dans ce cas, dans les diagrammes de diffraction radiographique de poudre. Dans chaque figure, on donne l'angle 2θ , de même que la séparation des plans en Å.

La figure 7 montre les quantités de N,N-diméthylacétamide présentes dans les charges A, B, C et X, ces quantités étant mesurées par chromatographie gaz/liquide.

Pour un intervalle donné, une réponse semblable dans la charge A, B, C ou X comparativement à l'étalon représenterait une concentration en N,N-diméthylacétamide d'environ 1% en poids.

En figure 8 qui illustre les résultats de l'analyse gravimétrique thermique de différents composés, les légendes ont les significations suivantes :

La ligne 1 se rapporte à un composé d'un produit d'addition de peroxyde d'hydrogène de la technique antérieure ; la ligne 2 se rapporte à un nouveau composé de produit d'addition de N,N-diméthylacétamide ; la ligne 3 se rapporte à un composé suivant l'invention.

Pour faciliter la présentation, les tracés ont été déplacés arbitrairement sur l'axe des "% en poids".

On constate que la ligne 1 indique une plus forte perte de poids à environ 160°C suite à la perte de groupes trans-OH et de H_2O_2 , tandis que les lignes 2 et 3 indiquent pratiquement la même perte de poids à cette température suite à la perte des groupes trans-

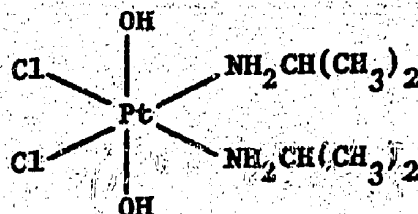
OH uniquement. Dans la ligne 2, la saillie inclinée jusqu'à une température d'environ 150°C représente la perte de N,N-diméthylacétamide, tandis que l'on peut ensuite constater que les composés représentés par les lignes 2 et 3 sont pratiquement identiques.

La vue stéréoscopique de la figure 9 a été établie d'après l'étude cristallographique aux rayons X d'un seul cristal du produit d'addition de N,N-diméthylacétamide. Des essais entrepris en vue d'isoler un cristal unique du composé pratiquement pur suivant l'invention à partir d'un seul cristal du produit d'addition de N,N-diméthylacétamide ont abouti à une agglomération de microcristallites dont le diagramme de diffraction radiographique de poudre est représenté en figure 6.

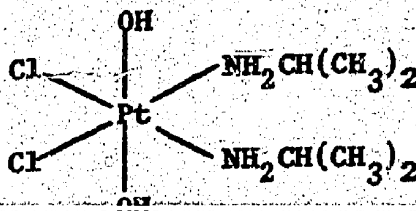
Le cis-dichloro-trans-dihydroxy-bis(isopropylamine)Pt(IV) pratiquement pur peut être administré pratiquement de la même manière que celle décrite dans le brevet britannique 1.578.323 concernant le produit d'addition de peroxyde d'hydrogène de la technique antérieure.

REVENDECATIONS

1. Composé de coordination du platine sous forme pratiquement pure, caractérisé en ce qu'il possède la structure suivante :



2. Procédé de préparation d'un composé de coordination du platine sous forme pratiquement pure et possédant la structure suivante :



caractérisé en ce qu'il comprend les étapes qui consistent à faire réagir le cis-dichloro-di(isopropylamine)platine(II) avec du peroxyde d'hydrogène, isoler le produit, dissoudre ce produit dans du N,N-diméthylacétamide, isoler le produit obtenu comprenant un produit d'addition 1:1 de ce composé avec le N,N-diméthylacétamide, puis éliminer ce N,N-diméthylacétamide sous vide à une température inférieure à 80°C.

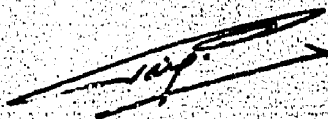
3. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'on élimine le N,N-diméthylacétamide sous vide à une température inférieure à 50°C.

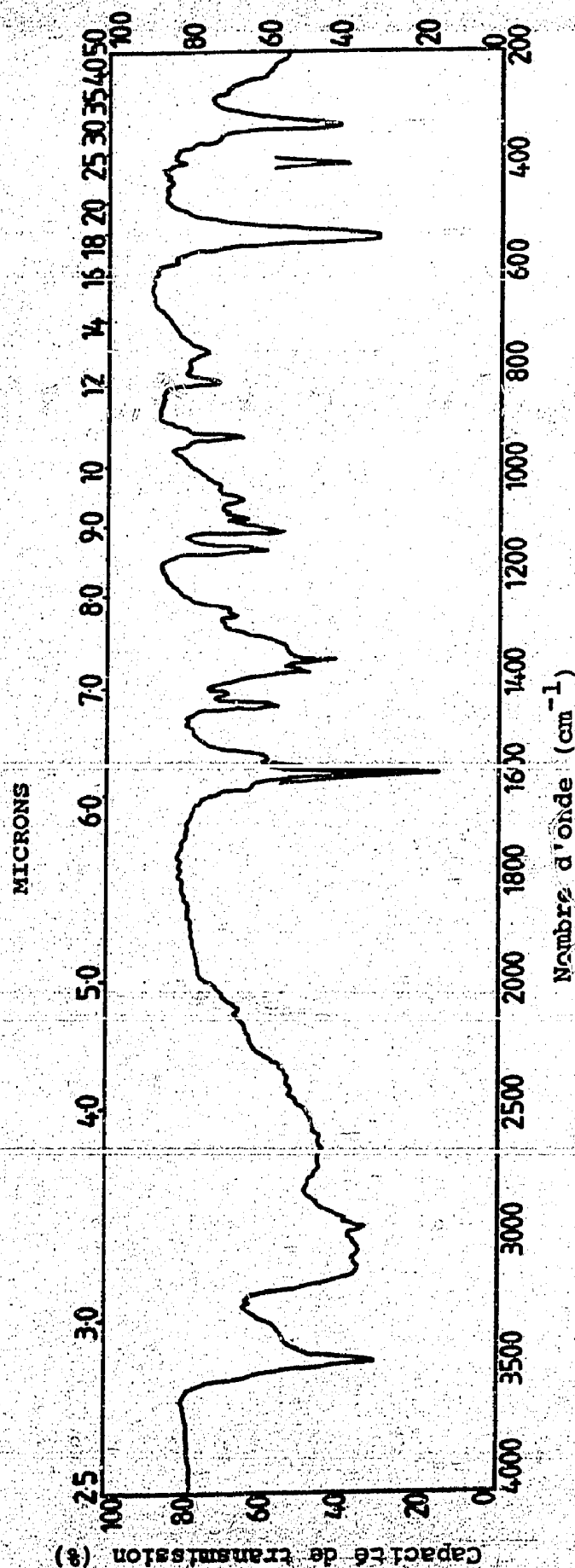
4. Composition caractérisée en ce qu'elle comprend un produit d'addition 1:1 de cis-dichloro-trans-dihydroxy-bis(isopropylamine)platine(IV) avec du diméthylacétamide.

Bruxelles, le 3 septembre 1981.

P. Pon. Société dite :

JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED COMPANY.

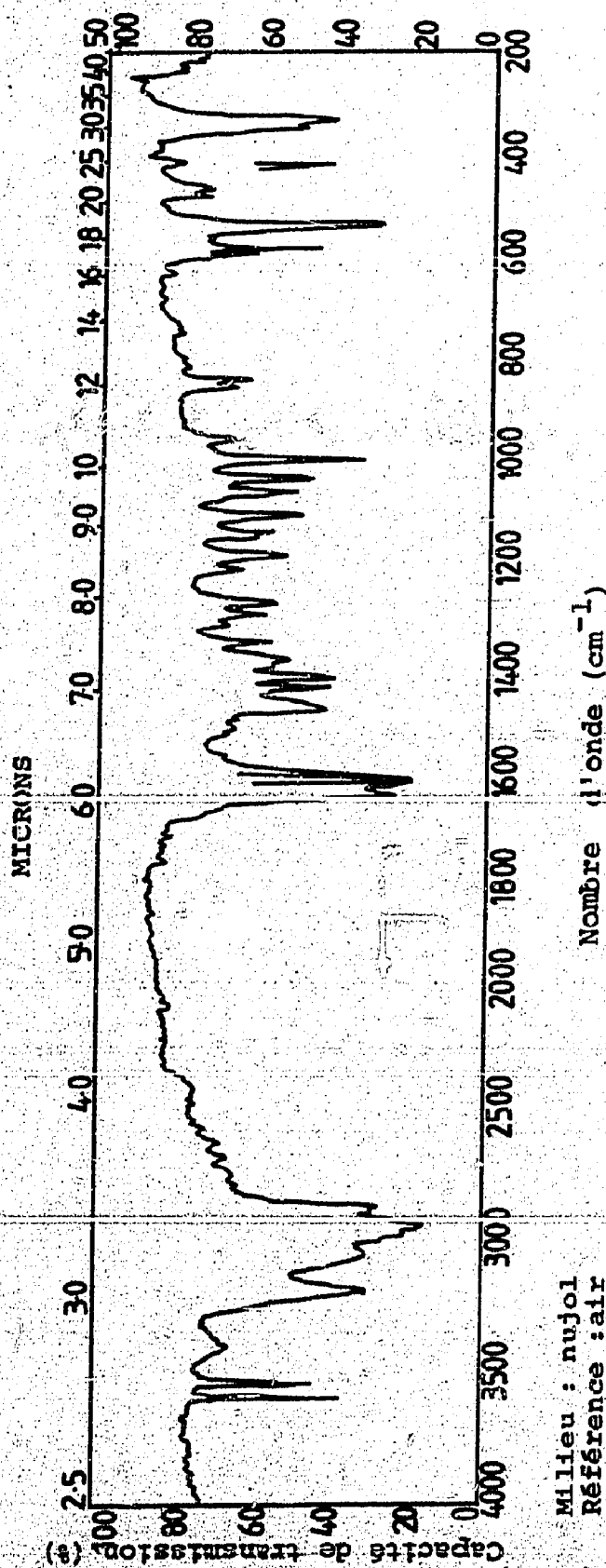




Milieu : disque de KBr
Référence : air

FIG.1.

Bruxelles, le 3 septembre 1981.
P. Pon. Société dite :
JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED COMPANY.



Milieu : nujol
Référence : air

FIG.2.

Bruxelles, le 3 septembre 1981.
P. Pon. Société dite :
JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED COMPANY.

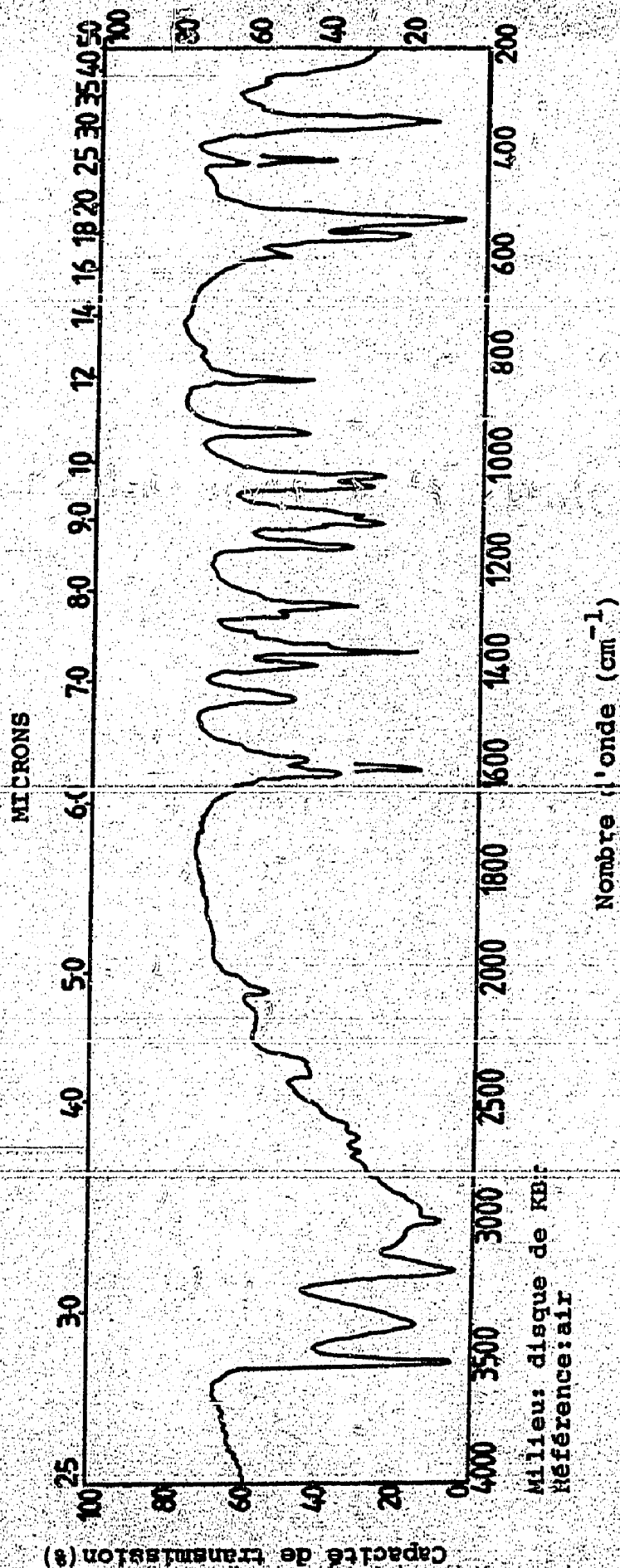


FIG. 3.

Bruxelles, le 3 septembre 1981.

P. Pon. Société dite :

JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED COMPANY.

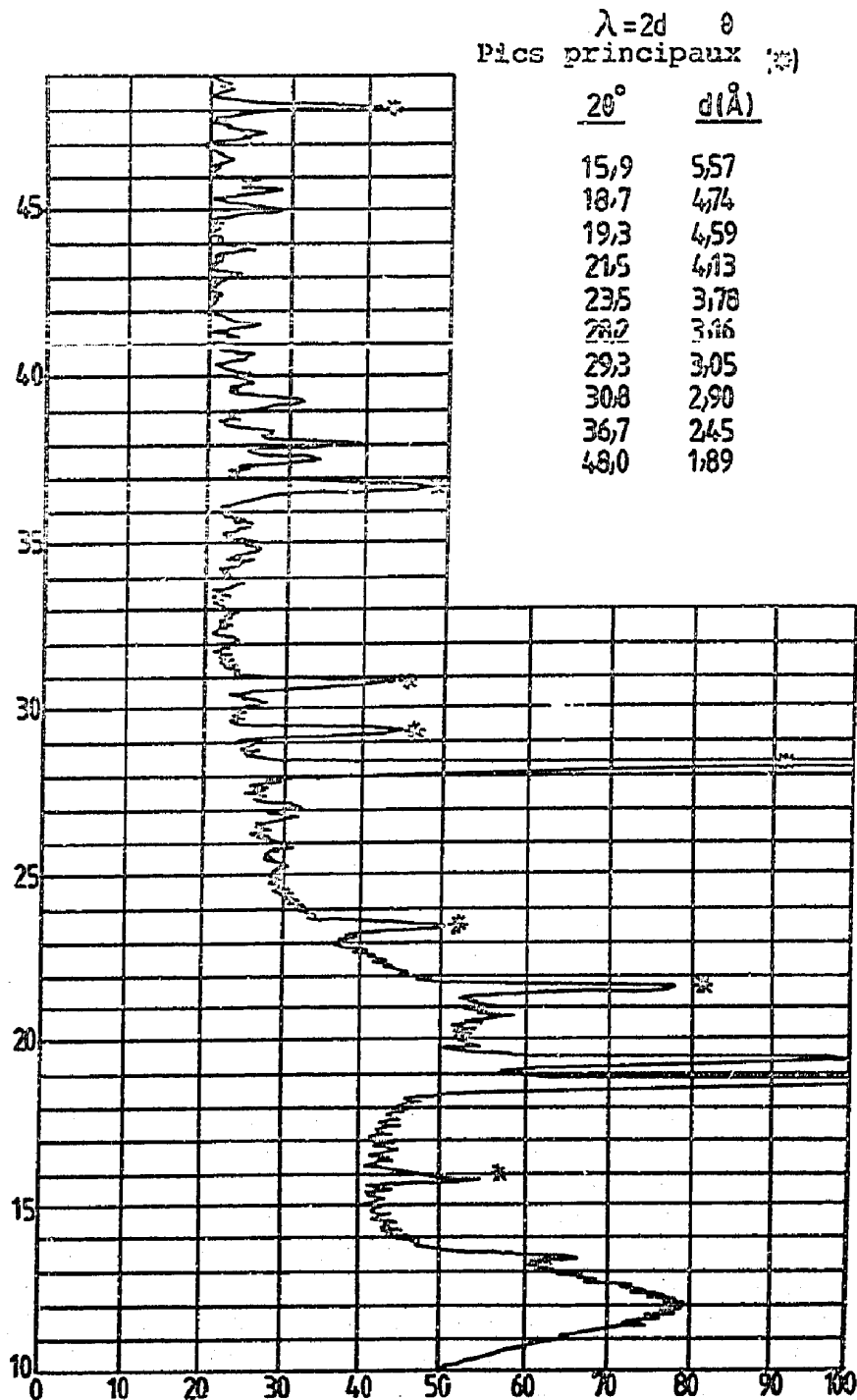


FIG.4.

Bruxelles, le 3 septembre 1981.
P. Pon. Société dite :
JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED COMPANY.

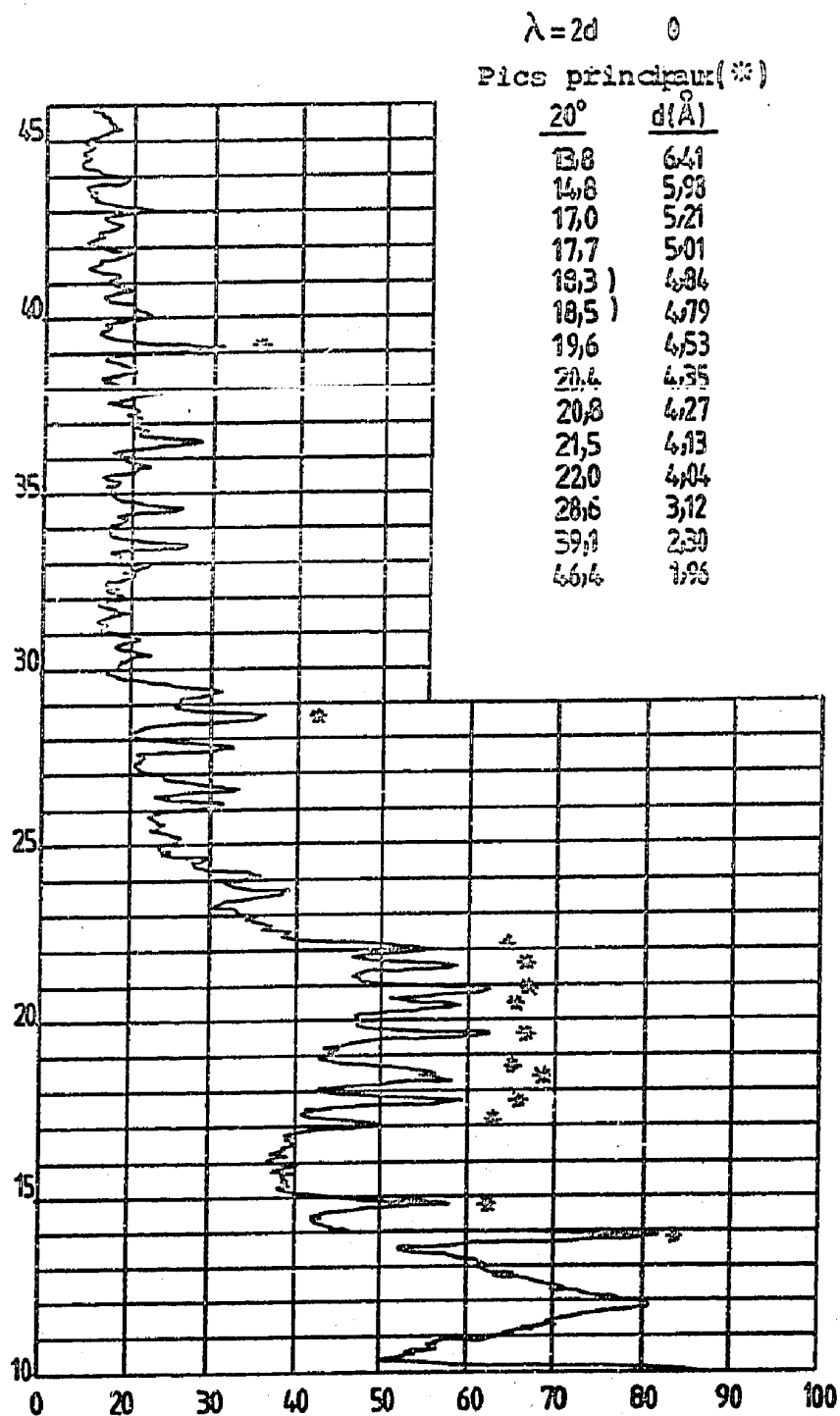


FIG.5.

Bruxelles, le 3 septembre 1981.

P. Pon. Société dite :

JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED COMPANY.

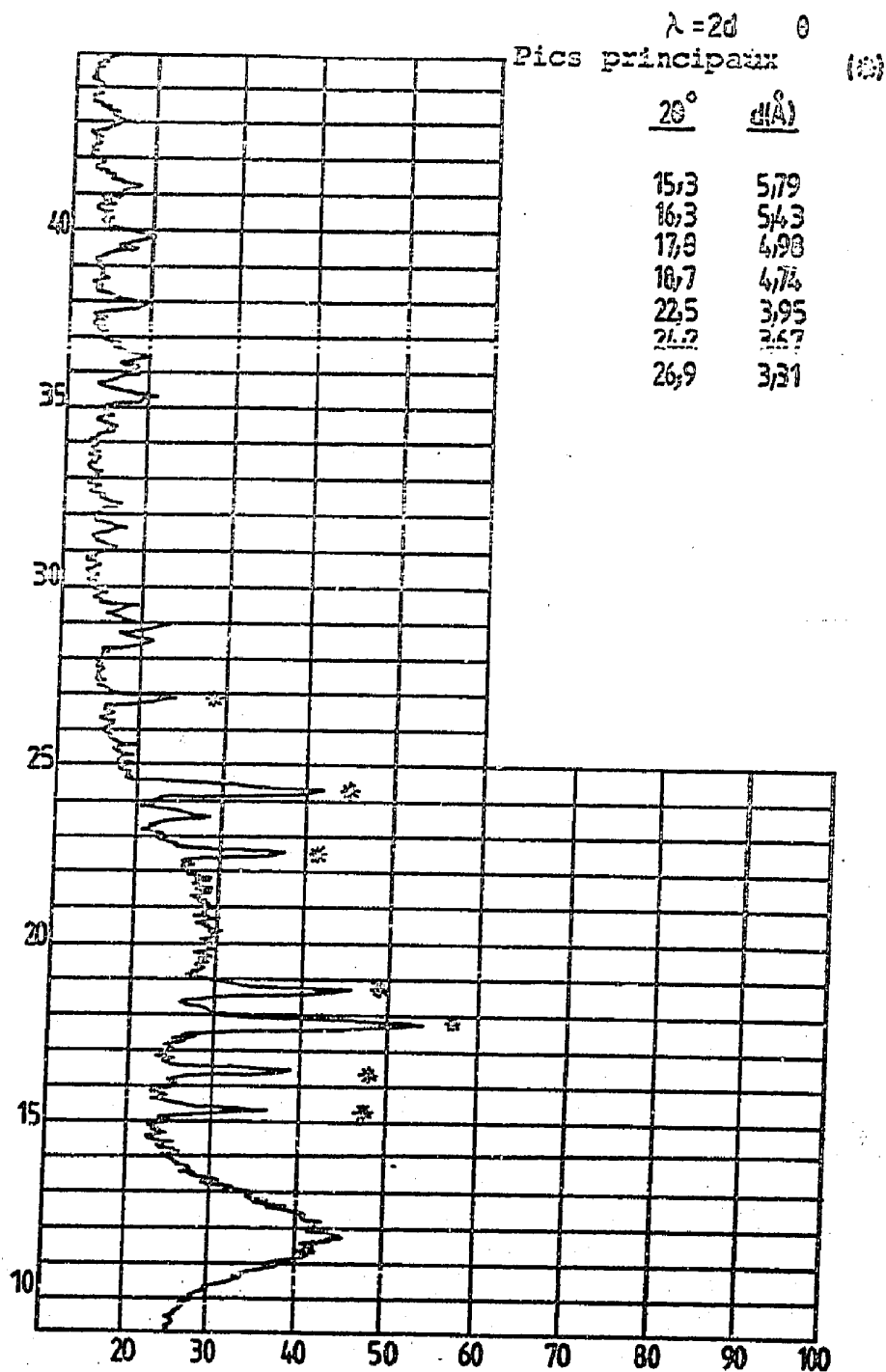
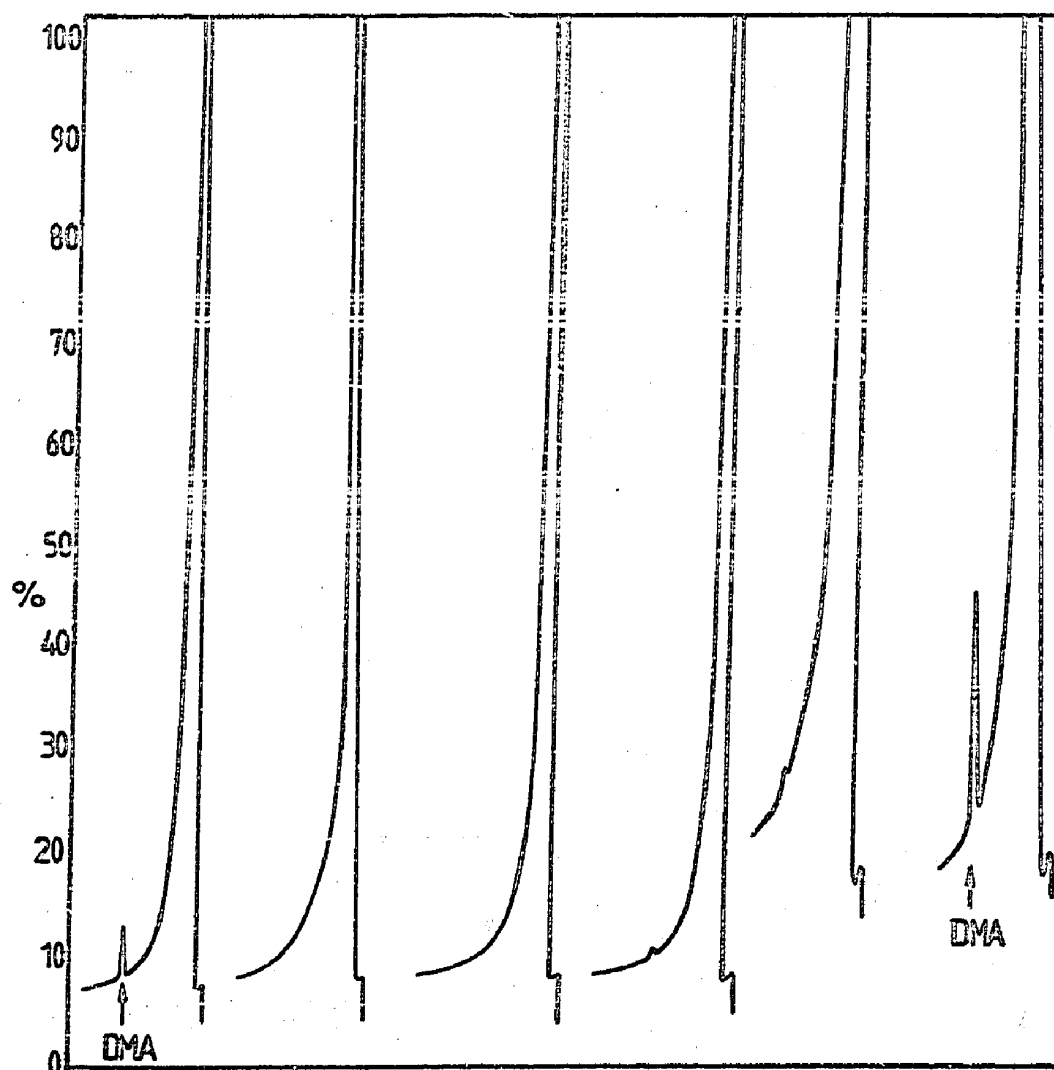


FIG.6.

Bruxelles, le 3 septembre 1981.
P. Pon. Société dite :
JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED COMPANY.



N,N-diméthylacétamide					
0,01% de	A	B	C	X	0,01% de N,N-
N,N-diméthyl-	INTER-	INTER-	INTER-	INTER-	diméthylacéta-
acétamide	VALLE	VALLE	VALLE	VALLE	mide
Etalon	10	10	10	1	Etalon
Intervalle 10					Intervalle 1

FIG. 7.

Bruxelles, le 3 septembre 1981.

P. Pon. Société dite :

JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED COMPANY.

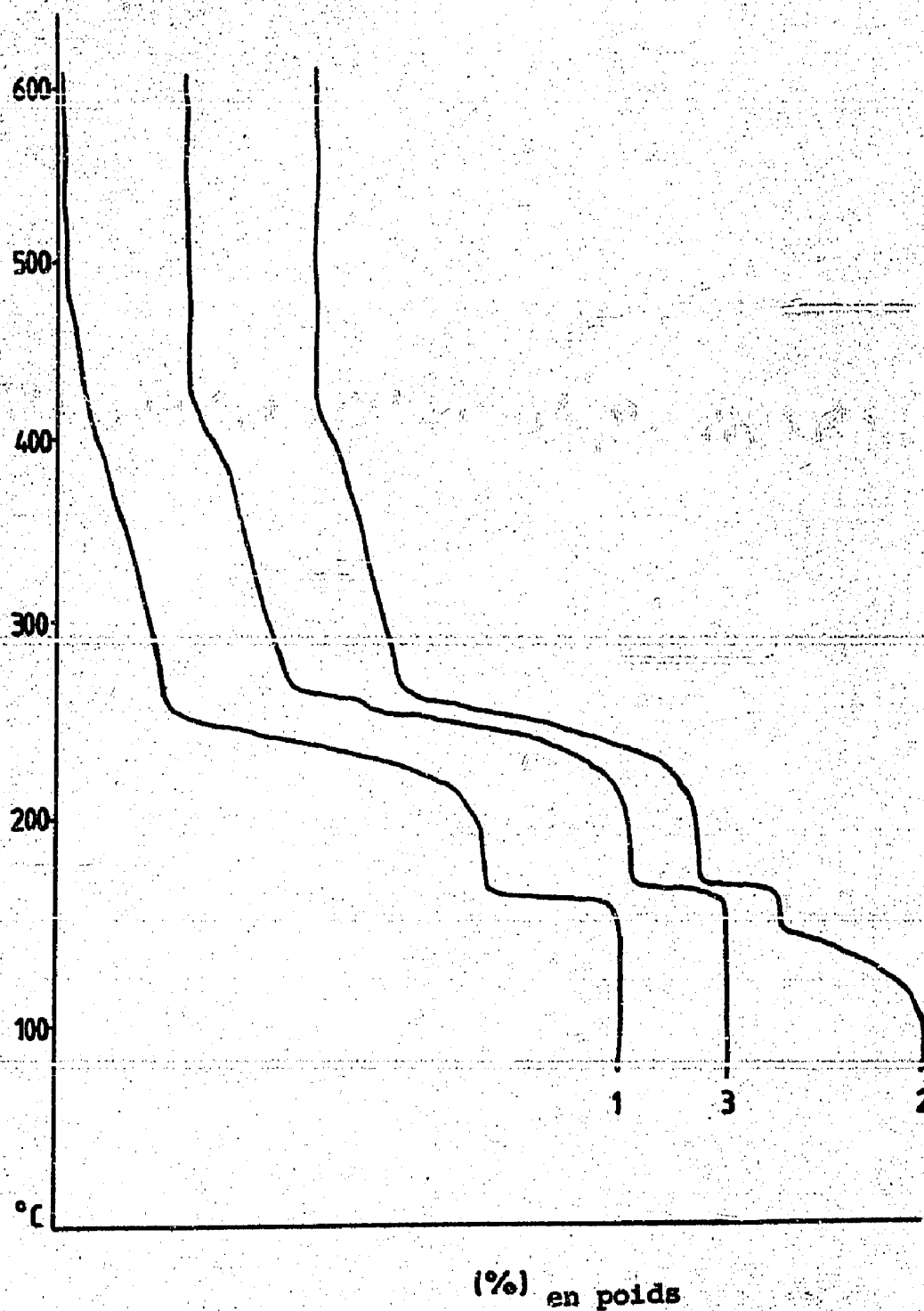


FIG.8.

Bruxelles, le 3 septembre 1981.
P. Pon. Société dite :
JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED COMPANY.

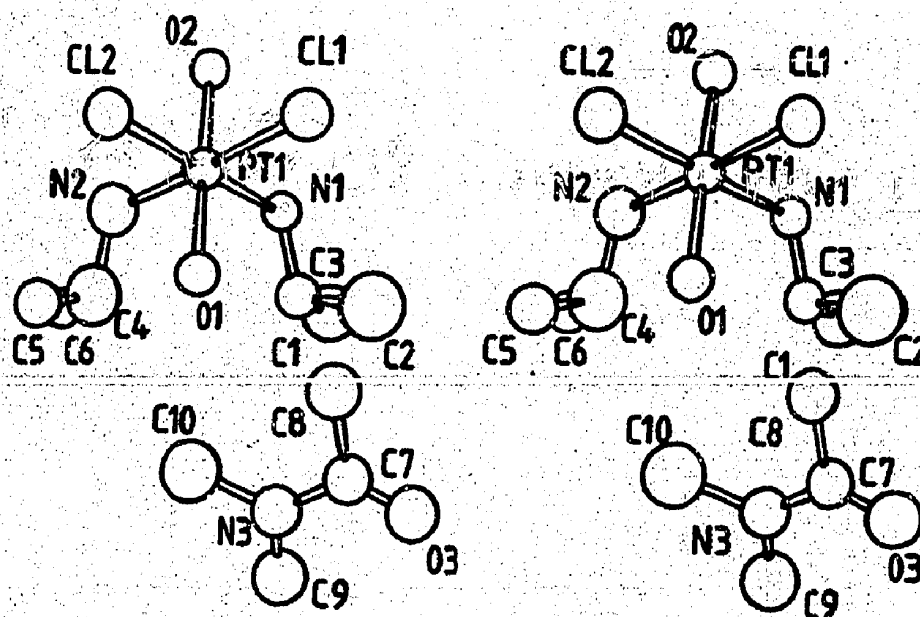


FIG.9.

Bruxelles, le 3 septembre 1981.
P. Pon. Société dite :
JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED COMPANY.