



N° 897.948

Classif: Internat.: C 07D/A61K

Mis en lecture le:

30 -01- 1984

LE Ministre des Affaires Economiques,

*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 7 octobre 19 83 à 14 h. 05*

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : LABORATORIOS ESPINOS Y BOFILL S.A.
Ctra. de l'Hospitalet, 30, Cornellà, (Espagne)

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Nouveau dérivé du sulpiride, son procédé
d'obtention et son utilisation thérapeutique,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée en Espagne le 8 octobre 1982, n° 516.786

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 28 octobre 19 83
PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. WUYTS

897948

JB/np
11101 - B. 75 661 DS

Description jointe à une demande de

BREVET BELGE

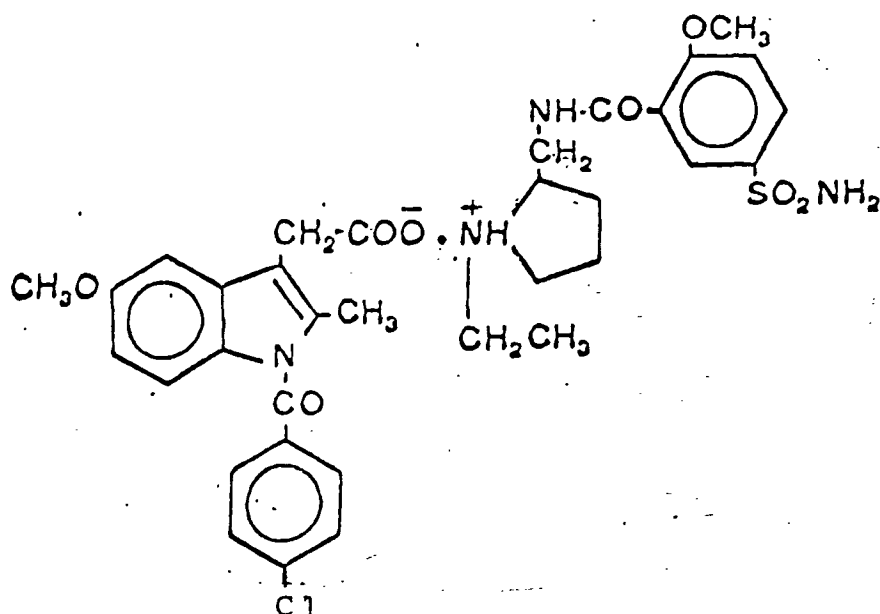
déposée par la société dite: LABORATORIOS ESPINOS Y BOFILL, S.A

ayant pour objet: Nouveau dérivé du sulpiride, son procédé
d'obtention et son utilisation thérapeu-
tique

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Priorité d'une demande de brevet déposée en Espagne le 8
octobre 1982 sous le n° 516.786

La présente invention concerne un composé nouveau dérivé du sulpiride, dont la formule développée est la suivante :



Ce nouveau composé, dénommé 1-(p-chlorobenzoyl)-2-méthyl-5-
 5 méthoxy-3-indolylacétate de N-(1-éthyl-2-pyrrolidinyl)-méthyl-2-
 méthoxy-5-sulfamoylbenzamide, se présente sous la forme d'un soli-
 de cristallin jaune qui fond à 156-157°C et qui est formé par l'union
 d'une molécule d'indométacine et d'une molécule de sulpiride, ce
 qui fait qu'il possède les propriétés thérapeutiques remarquables
 10 de l'indométacine potentialisées par le sulpiride qui est uni à
 celle-ci moléculairement. En conséquence de cette combinaison, le
 nouveau produit conserve le pouvoir anti-inflammatoire de l'indomé-
 tacine , favorise sa bio-disponibilité et diminue ses effets nuisi-
 bles sur l'estomac.

15 L'invention a également pour objet un procédé pour l'obtention
 du composé dénommé 1-(p-chlorobenzoyl)-2-méthyl-5-méthoxy-3-indolyl-
 acétate de N-(1-éthyl-2-pyrrolidinyl)-méthyl-2-méthoxy-5-sulfamoyl-

benzamide. Ce procédé est d'exécution facile, il permet d'utiliser des solvants ordinaires et il donne un produit de grande pureté.

Suivant le procédé de l'invention, on fait réagir, en proportions moléculaires, l'indométacine ou ses sels avec le sulpiride ou ses sels. En tant que sels de l'indométacine, on peut utiliser un sel de l'indométacine avec une base organique ou un sel de l'indométacine avec une base inorganique et, en tant que sel du sulpiride, un sel du sulpiride avec un acide organique ou un sel du sulpiride avec un acide inorganique.

Le milieu dans lequel on mène la réaction peut être choisi parmi l'eau, l'eau avec un solvant organique miscible à l'eau et un mélange de solvants organiques, ce milieu étant maintenu, pendant la réaction, à une température comprise entre 20°C et 80°C.

Différents exemples de la préparation du 1-(p-chlorobenzoyl)-2-méthyl-5-méthoxy-3-indolylacétate de N-(1-éthyl-2-pyrrolidiny)-méthyl-2-méthoxy-5-sulfamoylbenzamide sont donnés ci-après, sans qu'ils apportent la moindre limitation à la portée de l'invention.

Exemple 1

40 g d'indométacine sont mis en suspension, sous agitation, dans 250 ml d'acétate d'éthyle.

On chauffe la suspension à 60°C et on y ajoute 34 g de sulpiride. On continue à agiter et à chauffer pendant 15 minutes, puis on refroidit rapidement à la température ambiante. On filtre et on lave à l'acétate d'éthyle.

Le produit résultant est recristallisé dans 3250 ml d'isopropanol. On obtient environ 60 g d'un solide jaune cristallin (rendement, 82 %) de point de fusion 156-157°C.

Exemple 2

A une solution de 30 g de triéthylamine dans 300 ml de méthanol, on ajoute, sous agitation et à la température ambiante, 100 g d'indométacine.

On verse la solution obtenue sur une autre solution de 94 g de sulpiride dans 280 ml d'acide acétique N. On agite pendant 15 minutes environ. La solution obtenue est évaporée sous vide et le résidu de la concentration est recristallisé à partir d'isopropanol.

On obtient environ 160 g de cristaux jaunes, de point de fusion 156-157°C.

Exemple 3

50 g d'indométacine sont dissous à la température ambiante dans 1400 ml de soude caustique 0,1 N.

En une opération séparée, on dissout 47 g de sulpiride dans 140 ml d'acide acétique N et on dilue la solution avec 1000 ml d'eau distillée.

Les deux solutions sont mélangées sous agitation. On continue à agiter la solution obtenue à la température ambiante pendant 15 minutes et on concentre sous vide. Le résidu solide obtenu est recristallisé dans l'isopropanol.

On obtient environ 78-80 g d'une poudre jaune cristallisée ayant un point de fusion de 156-157°C.

Exemple 4

On prépare une solution de 100 g (0,28 mol) d'indométacine et de 30 g (0,3) de triéthylamine dans 300 ml de méthanol à une température de 40°C.

En une opération séparée, on prépare une autre solution de 100 g (0,26 mole) de chlorhydrate de sulpiride dans 300 ml d'eau distillée à une température de 70°C.

On filtre les deux solutions et on les mélange à 70°C; puis on agite le mélange à cette température pendant 1 heure. La solution est refroidie et abandonnée au réfrigérateur pendant quelques heures. On filtre le solide qui se sépare et on le lave avec un mélange de méthanol et d'eau (1 : 1).

Finalement, on recristallise dans 7,5 l d'isopropanol. On obtient 150 g d'un solide cristallin jaune, de point de fusion 156-157°C (rendement, 83 %).

La formule de la molécule est $C_{34}H_{39}ClN_4O_8S$.

L'analyse élémentaire de la substance obtenue a donné les résultats suivants :

calculé : C = 58,40, H = 5,62, N = 8,01, Cl = 5,07, S = 4,59

trouvé : C = 58,34, H = 5,65, N = 8,04, Cl = 5,05, S = 4,50.

Dans son spectre IR, on observe les bandes d'absorption

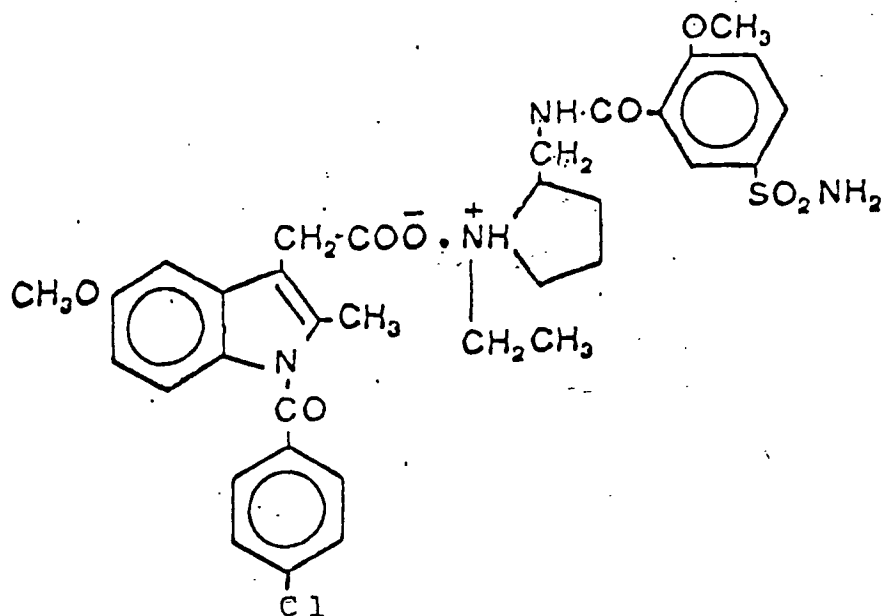
suiivantes :

	3370 cm^{-1}		(2,97 nm)
	3320 cm^{-1}		(3,01 nm)
	1650 cm^{-1}		(6,06 nm)
5	1610 cm^{-1}		(6,21 nm)
	1230 cm^{-1}		(8,13 nm)
	860 cm^{-1}		(11,6 nm)
	825 cm^{-1}		(12,1 nm)
	810 cm^{-1}		(12,3 nm)
10	800 cm^{-1}		(12,5 nm)

Le nouveau composé selon la présente invention possède les propriétés anti-inflammatoires de l'indométacine, potentialisée par le sulpiride, et en a donc les indications thérapeutiques. Il est avantageusement utilisé sous forme de compositions thérapeu-
15 tiques dont il constitue un ingrédient actif, en présence d'excipients et diluants classiques.

REVENDICATIONS

1. Nouveau dérivé du sulpiride, dénommé 1-(p-chlorobenzoyl)-2-méthyl-5-méthoxy-3-indolylacétate de N-(1-éthyl-2-pyrrolidiny)-méthyl-2-méthoxy-5-sulfamoylbenzamide, ayant pour formule



et étant un produit d'addition moléculaire formé d'une molécule d'indométacine et d'une molécule de sulpiride.

2. Procédé pour l'obtention d'un dérivé nouveau du sulpiride dénommé 1-(p-chlorobenzoyl)-2-méthyl-5-méthoxy-3-indolylacétate de N-(1-éthyl-2-pyrrolidiny)-méthyl-2-méthoxy-5-sulfamoylbenzamide, caractérisé en ce qu'on fait réagir, en proportions moléculaires, l'indométacine et le sulpiride, soit tels quels, soit sous forme de leurs sels, dans un milieu choisi parmi l'eau, l'eau avec un solvant organique miscible à l'eau, un solvant organique et un mélange de solvants organiques, ce milieu étant maintenu à une température comprise entre 20°C et 80°C, puis on isole et on purifie

10

15

007240

le composé obtenu dans la réaction.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'indométacine est utilisée sous la forme d'un sel de l'indométacine avec une base organique.

5 4. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'indométacine est utilisée sous la forme d'un sel de l'indométacine avec une base inorganique.

10 5. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le sulpiride est utilisé sous la forme d'un sel du sulpiride avec un acide organique.

6. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le sulpiride est utilisé sous la forme d'un sel du sulpiride avec un acide minéral.

15 7. Utilisation du composé selon la revendication 1 comme agent anti-inflammatoire.

8. Composition thérapeutique contenant comme ingrédient actif le composé selon la revendication 1, et des excipients et diluants classiques.

BRUXELLES, le -7 OCT 1983

P. Pon

Laboratorio
Sipina y Zofill S.A.

P. Pon BUREAU VANDER HAEGHEN

[Signature]