



NO 905.235

CLASSIF. INTERNAT.: C 07D A 61K A 61D

MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

MIS EN LECTURE LE: 1 Décembre 1986

Le Ministre des Affaires Economiques,

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

Vu le procès-verbal dressé le 5 Aout 1986 A 15h 20

à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : HASUNOR A.G.
Via del Tiglio 11, Lugano(SUISSE)

REPR. PAR Bureau Gevers S.A. à 1050 Bruxelles
un brevet d'invention pour ASCORBATES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H2 ET LEUR PROCEDE
DE PREPARATION. (INV.: Antonio Luis Palomo Coll; Francisco Eugenio Palomo Nicolau)

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 29 Aout 1986

PAR DELEGATION SPECIALE

Le Directeur

L. WUYTS

905035

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

formée par

HASUNOR A.G.

pour :

"Ascorbates antagonistes des récepteurs H_2 et leur procédé de préparation".

INVENTEURS : Antonio Luis Palomo Coll. et Francisco Eugenio
Palomo Nicolau



"Ascorbates antagonistes des récepteurs H₂ et leur procédé de préparation".

La présente invention est relative à des composés qui présentent la propriété d'être des antagonistes de l'histamine au niveau des récepteurs H₂ et qui inhibent la formation de dérivés N-nitroso, en annulant le risque cancérigène potentiel.

5 Les ascorbates d'antagonistes de l'histamine au niveau des récepteurs H₂ forment un groupe de composés intéressants dans le domaine médical et dans le domaine vétérinaire pour combattre des désordres de l'oesophage, de l'estomac et du duodénum, comme dans le cas de l'oesophagite peptique, dans le traitement
10 des hémorragies oesophagiques et gastriques avec hypersécrétion dans le cas de l'ulcère gastrique, de l'ulcère duodénal et dans le syndrome de Zollinger-Ellison. Les nouveaux produits englobent les ascorbates de cimétidine, de ranitidine et de famotidine, et d'autres composés décrits dans Drugs of the Future, Vol. 8, n° 2 (1983) comme
15 étant des agents efficaces contre les ulcères. Leur application comme médicament peut se faire sous n'importe quelle forme connue et employée en technique pharmaceutique, par exemple sous la forme de comprimés, de pastilles, de gélules, de produits microencapsulés, de produits injectables, de formes extemporanées, etc.

20 De nombreux dérivés N-nitroso d'amines et d'amides induisent une carcinogénèse chez les animaux et chez l'homme; des résultats relatifs aux recherches ont été rassemblés et commentés dans l'ouvrage "Safety Evaluation of Nitrosatable Drugs and Chemicals, Ed., de G.G. Gibson et C. Ioannides; Taylor-Francis Ltd., 1981";
25 dans la présente description, les références à cet ouvrage sont citées avec indication de la page entre parenthèses. Schmahl (8), en partant d'un jugement sur la formation intergastrique des composés N-nitroso, est parvenu à la conclusion que les études de réponse aux doses



pour l'appréciation du risque chez l'homme ne fournissent pas de preuves absolues de susceptibilités mais indiquent que la situation chez l'homme peut être comparable à celle qui est observée chez les animaux utilisés pour les expériences.

5 Suivant Walker (220-8), la quantité des précurseurs qui, dans un régime, se transforment en composés N-nitro, nitrosamine synthétisés in vivo excède probablement la quantité ingérée avec l'alimentation. Les groupes à hauts risques seront ceux à teneur élevée en nitrite et en nitrate, avec un pH élevé qui facilitera la
10 formation de colonies bactériennes dans l'estomac. En incubant des homogénéisats d'aliments avec du suc gastrique ou avec du suc gastrique artificiel, on démontre la formation de nitrosamine. Tannenbaum (234 et 241) signale que la contribution au risque de cancer gastrique augmente avec la teneur en nitrite du régime à titre de
15 précurseur de la nitrosation de bases organiques, avec l'augmentation du pH et avec la présence d'un excès de bactéries (conversion de nitrates en nitrites), tout ceci étant associé à un diagnostic de gastrite chronique. La nitrosation peut atteindre des niveaux maxima avec les cycles du pH dans l'estomac, acides et alcalins. Dans le dernier
20 cas, des nitrites s'accumulent (hypochlorhydrie ou achlorhydrie), tandis que, dans des conditions acides ou d'hyperchlorhydrie, la vitesse de nitrosation augmente. Pour la même raison, une situation également compromettante pourra se présenter si l'estomac est partiellement acide et partiellement alcalin en même temps, motif pour
25 lequel l'auteur précédemment cité a suggéré que la nitrosation gastrique pourrait être bloquée par des composés qui luttent contre le nitrite, tels que l'acide ascorbique, dont on devrait tenir compte pour intervenir dans les cas de risque potentiel.

30 Pour prévenir la formation de composés N-nitroso toxiques et obtenir des informations importantes, Gangolli (157-166) a suggéré l'étude de l'effet inhibiteur de l'acide ascorbique. Dans la chimie de formation des composés N-nitroso, Challis (16-55) a décrit l'action d'autres inhibiteurs, comme l'ammoniac, les amines primaires, l'hydrazine, l'urée, l'acide sulfamique et ses sels, l'hydroxylamine, les azides, l'anhydride sulfureux et le bisulfite, les phénols
35



et les antioxydants; le plus efficace dans de larges intervalles de pH est l'acide ascorbique expérimenté dans des études in vivo sur les rats.

Des conditions dangereuses identiques se présentent
 5 lors de l'ingestion de produits pharmaceutiques, comme principe
 actif du médicament, qui sont nitrosables et présentent le danger
 d'être carcinogènes. Pour ce motif, Elder et col. (Lancet, 1, 1005-6,
 1979, Lancet, 2,245, 1979) et Reed et col. (Lancet 1, 1234-5, 1979)
 10 mettent en relation l'apparition d'un carcinome gastrique avec le
 traitement par la cimétidine, qui est un antagoniste de l'histamine
 au niveau des récepteurs H_2 . Ensuite, Foster et col. (Cancer Letters,
 9, 47-52, 1980) démontrent, par la nitrosation de ce produit pharma-
 ceutique, que le produit principal de la réaction est la nitroso-ciméti-
 dine (NC), dont la structure et l'activité sont compatibles avec la
 15 N-méthyl-N'-nitrosonitroguanidine (MNNG), qui est un carcinogène
 gastrique connu.

Les études in vivo sur des rats, menées par Habs
 (141-156) démontrent qu'un traitement avec une dose de 500 mg/kg
 de NC durant 8 jours ne provoquent aucun effet toxique, tandis
 20 qu'avec la MNNG, on arrive à une valeur DL50 de 80-100 mg/kg,
 alors que celle de la NC est de 1800-1900 mg/kg. D'autre part,
 Brambilla et col. (J. Pharmacol Exp. Ther. 221(1), 222-7, 1982) n'ont
 mis en évidence aucun préjudice pour le ADN dans l'un quelconque
 des groupes traités par des quantités équimoléculaires de cimétidine
 25 (250 mg/kg) et de nitrite (80 mg/kg). Lijinsky et Reuber (Cancer
 Res. 44(2), 447-9, 1984) n'ont obtenu aucun effet avec la NC en
 employant des rats mâles et femelles traités par des solutions 0,5
 mM de NC durant 2 ans, tandis qu'avec la MNNG, 45% ou plus des
 rats ont développé, dans les glandes de l'estomac, des adénomes,
 30 des adénocarcinomes, avec quelques hémangiosarcomes et neurosarco-
 mes. Les auteurs mentionnés ci-dessus ont suggéré que, bien qu'il
 existe une possibilité qu'il se forme de la NC dans l'estomac, sur
 la base des résultats obtenus le risque carcinogène devrait être néga-
 tif. Du fait que les antagonistes des récepteurs H_2 sont de structures
 35 chimiquement nitrosables, comme la cimétidine, on a constaté qu'en

effet, dans les conditions du suc gastrique, il se forme des dérivés N-nitroso que l'on peut déterminer à des niveaux de ppm, grâce à une chromatographie en couche mince et la réaction de Griess. Réactif de Griess : Chemical Analysis, Ed.P.J. Elving, J.D. Winefordner, I.M. Kolthoff. John Wiley 1978, Vol. 8, p. 216. Colorimetric Determination of Nonmetals, éd. D.F. Boltz, J.A. Howell: Nitrite by modified Griess method.

Même si on a découvert que, dans les solutions d'ascorbates d'antagonistes des récepteurs H_2 préparés situ en solution aqueuse, on a des réactions compétitives de nitrosation ou d'élimination de nitrite, cette dernière est la réaction principale ou la réaction unique qui se développe dans les conditions du suc gastrique; par conséquent, le danger d'une carcinogenèse est nul et la préparation des ascorbates correspondants est justifiée, ainsi que leur utilisation comme médicaments. Des procédés de formation des sels alcalins et alcalino-terreux de l'acide L-ascorbique ont été décrits dans la littérature technique. Dans le brevet français n° 1.498.600, le procédé consiste à concentrer la solution aqueuse en distillant sous vide à une température inférieure à 30°C, l'azéotrope constitué par de l'eau, de la méthyléthylacétone et de l'oxyde de propylène. Le brevet français n° 1.510.505 se limite à la formation du sel potassique par mélange des solutions respectives d'acide ascorbique et d'hydroxyde de potassium, préparées dans du méthanol et sous une atmosphère inerte de N_2 . Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n°4.251.449 décrit un procédé de réaction de la solution aqueuse d'acide ascorbique avec du carbonate de calcium dans une atmosphère inerte d'anhydride carbonique à une température de 60°C, une teneur de 12 à 14% de la forme oxydée se retrouvant dans le sel de calcium.

L'application de ces techniques pour l'obtention des ascorbates antagonistes des récepteurs H_2 s'est révélée infructueuse; dans la meilleur des cas et avec l'utilisation de méthanol, il s'est formé un liquide très visqueux; dans le cas d'une solution aqueuse, on a obtenu également une solution visqueuse. Ces deux procédés, après un traitement laborieux, ont donné des matières solides qui ne furent pas aptes à un séchage en raison de leur tendance à former

des pâtes et qui ont en outre montré une décomposition (aspect de caramel) et une oxydation.

5 Les méthodes de lyophilisation et d'atomisation constituent des procédés très coûteux qui ne produisent pas de sels cristallins et entraînent une teneur indésirable en eau, ce qui facilite l'altération du produit, que l'on peut observer dans des solutions exposées à l'air ambiant.

10 Le mélange, en des proportions équimoléculaires, de l'acide ascorbique et de l'antagoniste des récepteurs H_2 après un traitement prolongé de mélange préalable et de mélange, produit une matière solide, où on observe au microscope les cristaux de l'un et de l'autre composant. Ceci présente les inconvénients suivants:

15 a) décomposition par effet thermique localisé dû au frottement et à la rupture de la structure cristalline;

b) oxydation durant les processus de mélange préalable et de mélange.

c) difficultés en ce qui concerne le caractère reproductible de la composition, et

20 d) mélanges déséquilibrés qui peuvent modifier la compétitivité des réactions avec l'acide nitreux.

Tout ce qui précède est ennuyeux dans un procédé à l'échelle industrielle.

25 Ces inconvénients et d'autres encore ont été surmontés grâce au procédé faisant l'objet de la présente invention. On décrit ici de nouveaux composés qui comprennent les sels d'acide ascorbique, principalement ses énoles provenant d'une réaction avec les bases organiques constituées par les antagonistes de l'histamine au niveau des récepteurs H_2 , que l'on désigne par R_3 , telles que:

30 a) N'' -Cyano- N' -méthyl-N-2(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)méthylthioéthylguanidine(cimétidine).

b) N-[2-[[[5-[(Diméthylamino)méthyl]-2-furanyl]méthyl]thio]éthyl] N' -méthyl-2-nitro-1,1-éthénediamine(ranitidine).

c) N-Sulfamoyl-3-[(2-guanidinothiazol-4-yl)méthylthio]propionamide(famotidine).

35 d) N-[3-[3-(1-pipéridinylméthyl)phénoxy]propyl]-1,2,5-

dans laquelle (X) peut être choisi parmi une, deux ou trois moles et (Y) peut désigner une ou deux moles, de préférence une, R_1 et R_2 sont tous deux de l'hydrogène, ou bien R_1 est le radical hydroxyle et R_2 est l'hydrogène, et leurs dérivés O-alkylidène, 5,6-diacyle, 6-acyle ou un 6-phosphate, R_3 désignant une base organique ayant une propriété d'antagonisme au niveau des récepteurs H_2 et nitrosable, comme par exemple les produits connus constitués par la cimétidine, la ranitidine, la famotidine, l'antagoniste-CM.5 ou l'antagoniste CM.10, parmi d'autres.

Les composés de la formule (I) comprennent de préférence la partie structurale des acides ascorbique, isoascorbique et désoxyascorbique. Dans le cas de la formule (I), lorsque C_4 et C_5 sont des atomes de carbone chiraux, on a les quatre stéréoisomères de la lactone sous forme énolique de l'acide 3-céto-hexuronique.

Les configurations absolues connues pour les quatre stéréoisomères et leurs noms communs correspondants sont : $C_4(R) C_5(S)$, 3-céto-héxuronique; acide L-ascorbique $C_4(S) C_5(R)$, 3-céto-hexuronique; acide D-ascorbique $C_4(R) C_5(R)$, 3-céto-hexuronique; acide D-isoascorbique $C_4(S) C_5(S)$, 3-céto-hexuronique; acide L-isoascorbique.

Un autre nom commun de l'acide isoascorbique est acide érythroascorbique. L'acide L-ascorbique, connu également sous le nom de vitamine C, peut être dénommé 3-oxo-L-gulofuranolactone (forme énolique). Les composés de la formule (I) peuvent être dénommés systématiquement comme étant des dérivés de 2-oxo-3,4-dihydroxy-5-(1,2-dihydroxy-éthyl)-2,5-dihydrofuranne. Les acides désoxyascorbiques peuvent être dénommés comme étant des lactones sous forme énolique de l'acide 3-céto-6-désoxyhexuronique, avec leurs dérivés 6-désoxy-isoascorbiques correspondants.

Les dérivés substitués en C_6-C_5 correspondent à l'acide (5,6-O-isopropylidène)-L-ascorbique, à l'acide 5,6-diacétato-L-ascorbique, à l'acide 6-octanoate-L-ascorbique et à l'acide 6-phosphato-L-ascorbique par exemple.

Les bases organiques représentées dans la formule (I) par R_3 se caractérisent comme étant constituées par un groupe de composés qui sont chimiquement nitrosables et, par conséquent,



peuvent présenter un danger potentiel de carcinogénèse, par la formation de dérivés N-nitroso. Plus concrètement, ils constituent une groupe de dérivés N-nitroso labiles.

5 Les composés représentés par R_3 peuvent être choisis parmi ceux ayant les noms communs suivants : cimétidine, ranitidine, famotidine, antagoniste-CM.5 et antagoniste-CM.10, parmi d'autres structuralement similaires.

10 Les composés désignés par R_3 peuvent comporter un ou plusieurs groupes fonctionnels à caractère basique; par conséquent, pour $Y = 1$ dans la formule (I), X peut être de préférence égal à 1, 2 ou 3, c'est-à-dire que pour une mole de R_3 , il peut y avoir 1, 2 ou 3 moles d'ascorbate pour former un composé de formule (I). Les composés de formule (I) peuvent être des mono-ascorbates, des diascorbates ou des triascorbates, ils peuvent aussi être constitués
15 par une composition dans laquelle il y a un équivalent de l'ascorbate de la formule (I) avec un ou deux équivalents d'acide ascorbique. On choisit de préférence l'acide L-ascorbique.

20 Chimiquement, les composés de formule (I) sont des sels organiques des formes énoliques des lactones respectives des acides 3-céto-hexuroniques, décrits pour la première fois et dénommés avec les noms communs mentionnés antérieurement et comme sels de l'acide ascorbique.

25 Pour la formation des composés de la formule (I), c'est-à-dire des sels entre l'acide L-ascorbique et la base organique représentée par R_3 , on effectue la réaction entre les deux composants en utilisant un solvant inerte comme milieu pour la combinaison de l'acide avec la base.

Les solvants inertes peuvent être catalogués parmi les groupes suivants :

30 Alcools : il s'est avéré que les alcools de bas poids moléculaire, comme le méthanol, le propanol et l'isopropanol ne sont pas appropriés; Cétones : l'acétone elle-même est inefficace; des résultats insuffisants ont été constatés avec les mélanges des solvants précédents avec le dichlorométhane.

35 Les éthers en général sont désavantageux d'autant



plus qu'ils forment facilement des peroxydes, parmi eux on peut citer le 1,4-dioxane et le tétrahydrofurane; on peut utiliser l'éther ter-butylméthylique. Les solvants d'un point d'ébullition élevé ne sont pas non plus appropriés parce qu'ils sont difficiles à éliminer.

5 Parmi les solvants halogénés, bien que le 1,2-dichlorométhane, le trichloréthylène, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone et le 1,2-tétrachloréthane soient utiles, celui que l'on préfère est le dichlorométhane. Il est surprenant que, parmi le nombre élevé de solvants, notamment les nitriles comme l'acétonitrile, les amides

10 comme le N-diméthylacétamide, le N-diméthylformamide, et les hydrocarbures comme le benzène, le toluène, les xylènes et leurs dérivés, le chlorobenzène, le nitrobenzène, etc, seul le dichlorométhane s'est avéré exceptionnel pour mener la réaction qui en outre est réalisée en phase hétérogène entre l'acide ascorbique et la base

15 organique, en donnant dans tous les cas le produit désiré, avec un rendement virtuellement quantitatif. Grâce à des analyses périodiques, la stabilité relative s'est confirmée en étant jugée comme excellente, par titrage du contenu d'acide ascorbique avec le réactif 2,6-dichlorophénolindophénol.

20 Dans des échantillons maintenus en contact avec l'ambiance, après 30 jours, on n'a pas observé d'oxydation. Dans le cas de la ranitidine, le diascorbate s'est révélé stable par rapport au monoascorbate, celui-ci devant être maintenu à l'écart de la lumière et de l'air.

25 Le brevet ES-518.199, revendiquant une priorité japonaise n° 201934/1981, décrit un procédé de préparation de sels de famotidine, dérivant des aminoacides aspartique et glutamique dans le but de les utiliser comme compositions stables pour l'emploi par voie intramusculaire.

30 Avec la présente invention, on obtient des compositions plus stables et d'une meilleure concentration pour une utilisation par injections, avec l'avantage de la préparation facile qui permet la formation de l'ascorbate de famotidine, soluble à 7% et au pH de 5,6.

35 La préparation des composés nitroso dérivant des



antagonistes des récepteurs H_2 s'effectue suivant la méthode expérimentale décrite pour la cimétidine par Foster et col. (Cancer Letters, 9, 47-52, 1980) et dans des milieux ambiants de suc gastrique et de suc gastrique simulé. Ce premier groupe d'expérience comprend la formation de nitrosamine et, même si les rendements d'isolation sont différents dans chaque cas particulier, il s'avère que toutes ces structures de bases organiques sont nitrosables. Un second groupe d'expériences permet d'établir que ces bases organiques donnent lieu à des composés nitrosables. Avec les ascorbates antagonistes de récepteurs H_2 , l'acide nitreux s'élimine par réaction avec l'acide ascorbique concouramment à la formation de nitrosamine, ces mécanismes d'action montrant, pour ces composés, l'absence de risques cancérogènes potentiels.

Sur la base du procédé décrit par Foster, dans la nitrosation de 750 mg de cimétidine, on isole 1000 mg de composé nitroso sous la forme d'une huile, qui contient de la nitroso-cimétidine comme composant principal. Sur ce produit brut de la réaction, dissous dans 20 ml d'acétone et conservé à 5°C, on effectue une chromatographie en couche mince en utilisant des plaques d'aluminium-gel de silice 60 F₂₅₄ (Merck) avec du chloroforme-isopropanol (7/3) comme éluant, en trouvant une valeur $R_F = 0,25$; avec de l'acétone-eau (9/1) on améliore notablement la différence par rapport au produit de départ, la cimétidine présente dans le mélange, en trouvant une valeur $R_F = 0,65$. Ces deux valeurs correspondent au dérivé nitroso ayant une valeur $R_F = 0,27$, trouvé par Foster et col., avec un éluant de chloroforme-méthanol (9/1).

La quantité de composant actif, ascorbate antagoniste des récepteurs H_2 , qui est dissous dans un suc gastrique ou dans un suc gastrique simulé, ne sera pas en excès par rapport à la quantité admissible dans un estomac vivant. Dans des essais in vitro, on a utilisé les deux méthodes avec une préférence pour la dernière qui, selon Ziebarth (Archiv für Geschwulstforschung, 52(6), 429-442, 1982), constitue un modèle expérimental qui fournit des résultats concordants. La concentration du nitrite utilisé pour les essais de la présente invention est légèrement supérieure à celle

suggérée par l'auteur et que l'on doit jugé comme étant anormalement élevée, en considérant que, suivant les résultats de Shank (207), pour l'ingestion en une seule fois de 100 à 2200 mg de nitrate, il faut s'attendre à 20 ppm à 500 ppm de nitrite dans la salive avec un flux de 50 ml/h de salive; dans l'estomac, on trouvera 8 mg de nitrite sodique, quantité beaucoup inférieure à celle utilisée dans les essais suivants l'invention.

Bunton et col. (Helv. Chim. Acta., 43,320-333,1960) ont établi l'équation de la vitesse d'élimination de l'acide nitreux en fonction de la concentration de l'acide ascorbique et des amines diazotables (o-chloraniline, p-nitroaniline), en trouvant que la valeur de la constante spécifique de vitesse est environ 2,5 fois supérieure dans la réaction de diazotation. Ces résultats démontrent que dans un mélange équimoléculaire d'acide ascorbique et de base organique, il faut s'attendre, par analogie, dans la nitrosation à une quantité importante de dérivé nitroso.

En ce qui concerne la destruction relative du composé nitroso, les nitrosamines, Eizember et col. (J. Org. Chem., 44(5), 784-786, 1979), démontrent qu'aussi bien l'acide chlorhydrique à 10% que l'acide ascorbique sont inefficaces pour la dénitrosation à 70°C durant 20 et 180 minutes respectivement. Ceci permet d'anticiper que la nitroso-cimétidine (NC) et les dérivés nitroso (NCD) qui se formeront concouramment dans une réaction ne seront pas détruits par ces réactifs. De façon surprenante et contrairement aux résultats que l'on pourrait présumer suite aux travaux antérieurs (Bunton et col., Eizember et col., voir supra), on a découvert :

1) que la NC ou les NCD sont des composés nitroso-labiles en milieu aqueux à un pH acide,

2) que, dans les ascorbates de cimétidine, l'acide ascorbique intervient de façon prévalente dans la réaction d'élimination de l'acide nitreux par rapport à la réaction de nitrosation, et

3) que la formation de NC ou de NCD se trouve en dehors des limites de toxicité potentielle.

Pour cette recherche, on a utilisé le réactif de



Griess appliqué à la technique expérimentale pour pouvoir quantifier le procédé de dénitrosation et déterminer la quantité de NCD. A cet effet, on a ajouté 0,02 ml de la solution de NCD dans de l'acéto-
 5 ne, à 20 ml d'acide chlorhydrique 1N, contenant de l'acide sulfanilique (60 mg) et on a maintenu la température à 37°C. A des intervalles compris entre 20 et 90 minutes on a prélevé des échantillons de 0,4 ml qui, dans un matras taré de 25 ml, ont été repris avec de l'eau, de l'acétate sodique et du chlorhydrate de alpha-naphtylamine.
 10 L'intensité de la couleur a été mesurée par spectrophotométrie à 520 nm. Ces résultats ont été confirmés par chromatographie en couche mince suite à l'absence de taches à $R_F=0,25$ et $R_F = 0,65$ pour chaque éluant.

La position de la tache sur les plaques, correspondant à NCD, a été déterminée par réaction à la touche avec le réactif
 15 de Griess par comparaison avec un témoin; l'essai s'est révélé négatif pour ce qui concerne la destruction de NC ou NCD. L'estimation du composé nitroso possible a été faite en utilisant l'essai de Griess sur des échantillons de salive provenant d'enfants, d'hommes et de femmes en trouvant des valeurs variables (quand il n'y a pas
 20 d'infection) de 1,0 à 3,0 ppm chez les adolescents et les jeunes gens, et 10 ppm d'ions nitreux chez les adultes et chez les personnes d'un âge avancé, et ce à jeun. Sans juger l'élévation des niveaux de nitrite dans le cas d'une ingestion d'aliments avec des nitrates, et en considérant un flux de salive durant deux heures, l'estomac pourrait contenir
 25 de 0,24 à 1,2 mg de nitrites, ce qui présuppose une quantité maximale prévisible de nitroso-cimétidine de 0,26 mg (3,5 ppm) suivant la nitrosation sous des conditions expérimentales avec un suc gastrique simulé.

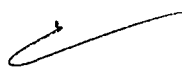
Pour des doses de 400 mg de cimétidine et de 36,4
 30 mg de nitrite sodique dans 75 ml de suc gastrique d'un pH de 1,5, en incubant à 37°C durant 60 minutes, on a déterminé 100 ppm de NCD. Les réactions compétitives de formation de NC et de destruction de l'acide nitreux de la part de l'acide ascorbique ont été estimées avec les ascorbates de cimétidine à un pH de 1,0-3,5. Dans
 35 un volume de suc gastrique artificiel ou simulé de 75 ml, à la tempé-

rature d'incubation de 37°C avec l'ascorbate de cimétidine-nitrite dans le rapport molaire de 6/1 (respectivement 679 mg et 18,2 mg), on a trouvé 0,18 ppm de NC. Avec le diascorbate dans le rapport de 6/1, on a déterminé 0,13 ppm de NC. La sensibilité de la méthode permet de quantifier 0,05 ppm.

La ranitidine, dans les conditions de nitrosation décrites par Foster et col., et dans un suc gastrique, provoque la formation des dérivés nitroso et de produits de dégradation nitrosés, avec $R_F = 0,83$ (en majorité) et $R_F = 0,55$ et $0,48$ (en minorité). A partir de 940 mg de ranitidine, on isole 770 mg de composés nitroso sous forme d'une huile que l'on chromatographie en éluant avec de l'acétone-eau (9/1).

Dans une ambiance de suc gastrique et un pH 1,5, à la dose de 318 mg de diascorbate de ranitidine et 18,2 mg de nitrite sodique, sur une période de 60 minutes, la tache à $R_F = 0,83$ disparaît et avec le triascorbate plus un équivalent d'acide ascorbique, les taches des $R_F = 0,55$ et $0,48$ disparaissent également. Les taches à $R_F = 0,83$ et $0,55$ disparaissent par incubation dans du HCl 1N avec de l'acide sulfanilique, ce qui démontre qu'elles correspondent à des dérivés nitroso labiles de ranitidine ou à leurs produits de dégradation. Dans des contrôles chez l'homme d'un âge compris entre 55 et 60 ans, avec un diagnostic d'ulcère duodénal, le traitement avec des quantités équivalentes d'ascorbate et de diascorbate de cimétidine a montré un caractère normal pertinent sur des périodes correspondant habituellement à celles de traitement avec la cimétidine. Les cas de récurrence et les cas de maintien de l'amélioration ont été traités durant une année de manière continue ou pendant deux ans à des périodes d'intervalle, aux doses d'entretien de 680 mg d'ascorbate ou 860 mg de diascorbate de cimétidine, en obtenant des résultats de caractère normal. Les contrôles in vivo de nitrite dans la salive (2 ml) provenant d'hommes et de femmes ont été effectués avec une dose de 200 mg d'ascorbate, et dans tous les cas on a enregistré l'expérience négative de Griess.

Ces résultats se complètent par les expériences in vivo dues à Habs, Brambilla et Lijinsky cités dans les commentaires



précédents de la présente description. En accord avec nos découvertes qui comprennent la labilité structurale surprenante de la NC ou de la NCD et la compétitivité inespérée de l'acide ascorbique, antérieurement démontrée, on a pu établir, avec des résultats univoques, que les ascorbates de cimétidine comme les ascorbates d'antagonistes des récepteurs H_2 ne présentent pas de risque cancérigène potentiel, bien que leurs bases organiques mènent par nitrosation à des composés nitroso labiles.

On a ainsi démontré, avec les nouveaux ascorbates de bases organiques, dans des essais in vitro comme in vivo, leurs mécanismes chimiques grâce auxquels est éliminé tout risque quelconque qui pourrait à la longue être à l'origine d'un cancer gastrique. On a démontré également dans des conditions d'hyperchlorhydrie

(1) A des concentrations anormalement élevées de nitrite, on arrive à 0,08 ppm de NC avec le diascorbate de cimétidine, limite de loin inférieure à celle qui résulterait des nitrites provenant uniquement de la salive et de leur combinaison avec des amines secondaires potentiellement cancérigènes, qui se trouvent dans l'ambiance et dans le aliments.

(2) L'existence d'un équilibre, NCD antagoniste des récepteurs $H_2 + HNO_2$, qui, en présence d'agents qui capturent l'acide nitreux, comme l'acide sulfanilique, mène à l'acide p-diazo-benzènesulfonique (avec de la α -naphtylamine, réaction de Griess) ou forme avec l'acide ascorbique, le dérivé (dihydroascorbique) est continuellement déplacé dans le sens de la dénitrosation.

(3) Avec les ascorbates des antagonistes des récepteurs H_2 , on évite la formation de composés nitroso dérivant de produits possibles de dégradation, résultant de la réaction de nitrosation.

Structuralement, la ranitidine et l'antagoniste des récepteurs H_2 CM.10 sont des précurseurs potentiels de la N-nitroso-diméthylamine, qui est une cancérigène puissant; en outre, ce dernier subit facilement une nitrosation dans la partie de pyrimidinone pour donner le nitrosamide. Le composé antagoniste des récepteurs H_2 CM. 5 est en outre un précurseur structural de la N-nitroso-pipéridine.



A la famotidine, comportant divers groupes nitrosables, le disulfamide, la guanidine et l'amidine lui confèrent une réactivité spéciale. Tout ceci est confirmé par la formation de composés nitroso et de produits de dégradation nitrosés. Dans l'étude décrite dans le présent brevet, on a considéré que le contenu en nitrite du suc gastrique à jeun est réduite et provient probablement de la salive ingérée, suivant Schlag et col. (Lancet I, 727-729, 1980). Avec l'ingestion de l'alimentation et dans la période des premières soixante minutes, au cours de la digestion, tout le contenu de l'estomac est imbibé par le suc gastrique, en se transformant en une masse acide homogène, le chyme, d'un volume d'environ 500 ml, suivant Hunt et Spurrell (J. Physiol. 113, 157-168, 1951). Dans de telles conditions, la concentration de substance active résultante est mineure, et, par rapport à la sécrétion de salive, la quantité de nitrite est très élevée, ce qui justifie la quantité employée par nous, voisine de 22,1 mg, comme démontré par Walters et col. (Lyon : IARC Scientific Pub n. 14, 181-192, 1976).

EXEMPLES.

Exemple 1.

L-ascorbate de cimétidine, dans du dichlorométhane.

Un mélange de 2,52 g (0,01 mole) de cimétidine et de 1,76 g (0,01 mole) d'acide ascorbique est mis en suspension dans 10 ml de dichlorométhane. On chauffe au reflux et on agite pendant trois heures. On filtre et on lave avec du dichlorométhane. Le poids sec = 4,29 g. Rendement quantitatif. Point de fusion : 124-129°C, avec des traces fondant à 139°C. Solide blanc de concrétions cristallines et homogène du point de vue stéréoscopique, soluble dans l'eau (pH = 4,5). Dans le spectre dans l'infrarouge, sont caractéristiques les bandes correspondant à l'ion ascorbate à 3500, 3395 et 1750 cm^{-1} . Analyse élémentaire. Calculé : C : 44,85%; H : 5,64; Trouvé : C : 44,87%; H : 5,65%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 45,4^{\circ}$ (H_2O , 2%); + 34,5° (CH_3OH , 2%). Acide ascorbique: calculé : 41,1%; trouvé : 41,2%. Il faut maintenir le produit à l'écart de l'air et de la lumière.

Exemple 2.

L-ascorbate de cimétidine, dans du dichlorométhane.

Un mélange de 2,52 g (0,01 mole) de cimétidine et de 1,76 g (0,01 mole) d'acide ascorbique est mis en suspension dans 10 ml de dichlorométhane.

5 Tout en chauffant au reflux, on agite durant 30 minutes. On filtre et on lave avec du dichlorométhane. Poids sec = 4,24 g (Rendement : 99%). Solide blanc. Point de fusion : 128-142°C.

Exemple 3.

L-ascorbate de cimétidine, dans de l'isopropanol.

10 On met en suspension 2,52 g (0,01 mole) de cimétidine dans 30 ml d'isopropanol et on ajoute 1,76 g (0,01 mole) d'acide ascorbique et des traces de DBU (0,2 ml). On agite pendant 2,5 heures à la température ambiante. A la suspension obtenue, on ajoute 20 ml de n-hexane. On filtre, on lave avec du n-hexane et on élimine les traces de solvant par dessiccation sous vide. La matière solide
15 obtenue a tendance à former des grumeaux pâteux au cours du temps, et on ne réussit pas à isoler l'ascorbate sous une forme solide maniable.

Exemple 4.

L-ascorbate de cimétidine, dans du dichlorométhane.

20 Un mélange de 2,52 g (0,01 mole) de cimétidine et de 1,76 g (0,01 mole) d'acide ascorbique est mis en suspension dans 10 ml de dichlorométhane. On agite à la température ambiante durant 60 minutes. On filtre et on lave avec du dichlorométhane. Poids sec = 4,23 g. Solide blanc de saveur amère qui fond en diverses
25 phases. Formation partielle du sel.

Exemple 5.

L-ascorbate de cimétidine, dans de l'isopropanol.

A un mélange de 2,52 g (0,01 mole) de cimétidine et de 1,76 g (0,01 mole) d'acide ascorbique dans 30 ml d'isopropanol,
30 on ajoute des traces de DBU (0,2 ml). On réchauffe à 35-40°C et on agite à cette température durant 60 minutes. On observe un changement d'aspect de la matière solide blanche en suspension dans l'isopropanol. On filtre et on lave avec de l'isopropanol; durant l'essai de dessiccation, on observe une tendance importante à la formation
35 d'une pâte ayant l'aspect d'une gomme à mâcher. On ne réussit



pas à isoler le produit sous une forme solide cristalline.

Exemple 6.

L-ascorbate de cimétidine, dans de l'isopropanol.

5 Un mélange de 5,4 g (0,02 mole) de cimétidine et de 3,52g (0,02 mole) d'acide ascorbique dans 30 ml d'isopropanol est chauffé au reflux. Après 15 minutes, on obtient une dissolution totale et une matière solide ayant l'aspect d'une gomme à mâcher précipite immédiatement, cette matière se solidifiant avec le temps. On ajoute 20 ml supplémentaires d'isopropanol. On filtre mais, durant 10 la filtration, la matière solide revient à une consistance pâteuse, ce qui rend impossible son isolation.

Exemple 7.

L-ascorbate de cimétidine, dans du méthanol.

15 On met en suspension 2,52 g (0,01 mole) de cimétidine dans 10 ml de méthanol et on chauffe à 40°C, en arrivant à une dissolution totale. On ajoute 1,76 g (0,01 mole) d'acide ascorbique. A la solution, on ajoute 40 ml de dichlorométhane, en obtenant une matière solide ayant l'aspect d'une pâte. On décante et ensuite on macère et on déchiquette dans de l'isopropanol; la pâte qui se forme prend un aspect de poudre. On décante 20 et on laisse au four à 60°C, on obtient une masse d'un aspect et d'une couleur caramel, et on constate une décomposition partielle.

Exemple 8.

L-ascorbate de ranitidine, dans du dichlorométhane.

25 Un mélange de 3,14 g (0,01 mole) de ranitidine et de 1,76 g (0,01 mole) d'acide ascorbique est mis en suspension dans du dichlorométhane (15 ml). On chauffe au reflux et on agite pendant 1,5 heure. On filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche. Poids = 4,8 g (Rendement : 98%). Solide blanc légèrement jaune, 30 cristallin et homogène du point de vue stéréoscopique. Soluble dans l'eau (pH = 3,5). Point de fusion : 117-127°C. Dans le spectre dans l'infrarouge, les bandes caractéristiques correspondant à l'ion ascorbate se situent à 3500, 3395 et 1750 cm^{-1} . Analyse élémentaire: Calculé : C : 46,52%; H : 6,57%; Trouvé : C: 46,50%; H : 6,55%. 35 Acide ascorbique : Calculé : 35,9%; Trouvé : 35,4%. $[\alpha]_D^{20} =$

10,1° (2%, H₂O), + 18,2° (2%, MeOH).

Il faut maintenir le produit à l'écart de l'air et de la lumière.

Exemple 9.

5 L-ascorbate de ranitidine ,dans du dichlorométhane.

Un mélange de 3,14 g (0,01 mole) de ranitidine et de 1,76 g (0,01 mole) d'acide ascorbique est mis en suspension dans du dichlorométhane (15 ml), on chauffe au reflux et on maintient à cette température pendant 3 heures. On filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche. Poids = 4,8 g (Rendement : 98%). Les caractéristiques du produit obtenu sont identiques à celles de l'Exemple précédent.

Exemple 10.

L-ascorbate de ranitidine, dans de l'isopropanol.

15 Un mélange de 3,14 g (0,01 mole) de ranitidine et de 1,76 g (0,01 mole) d'acide ascorbique est mis en suspension dans de l'isopropanol (15 ml) et on agite à température ambiante durant 60 minutes. On filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche. Poids = 4,58 g (Rendement : 93,5%). Solide blanc légèrement
20 jaune, cristallin et homogène du point de vue stéréoscopique. Point de fusion : ramollissement à 95°C, fusion quasi totale à 109-120°C et fusion totale à 135°C.

Exemple 11.

L-ascorbate de ranitidine, dans l'acétone.

25 Un mélange de 3,14 g (0,01 mole) de ranitidine et de 1,76 g (0,01 mole) d'acide ascorbique est mis en suspension dans 15 ml d'acétone et on agite à température ambiante pendant 1,5 heure. On filtre et on lave avec de l'acétone, en obtenant une matière solide qui se comprime durant la dessiccation.

30 On répète l'expérience en chauffant au reflux; après 10 minutes de reflux, il se forme un bloc solide-pâteux qui ne peut pas être isolé sous une forme solide.

Exemple 12.

L-ascorbate de famotidine, dans du dichlorométhane.

35 Un mélange de 0,5 g (0,15 cmole) de famotidine

et de 0,26 g (0,15 cmole) d'acide ascorbique est mis en suspension dans du dichlorométhane (5 ml).

On chauffe au reflux durant 60 minutes, on filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche. Poids = 0,75 g (Rendement : 99%) Solide blanc, dont l'examen stéréoscopique révèle la formation de microprismes aciculaires. Point de fusion : 141-145°C (décomposition). Dans le spectre dans l'infrarouge, les bandes caractéristiques correspondant à l'ion ascorbate se situent à 3500, 3395 et 1750 cm^{-1} . Analyse élémentaire : Calculé : C : 32,75%; H : 4,5%; Trouvé : C : 32,76 %; H : 4,51%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 37,6^{\circ}$ (H_2O , 2%). Solubilité dans l'eau : 7,5% (pH = 5,9). Acide ascorbique : Calculé : 34,3%; Trouvé : 34,2%.

Il faut maintenir le produit à l'écart de l'air et de la lumière.

Exemple 13.

L-ascorbate de famotidine, dans du dichlorométhane.

Un mélange de 0,5 g (0,15 cmole) de famotidine et de 0,26 g (0,15 cmole) d'acide ascorbique est mis en suspension dans du dichlorométhane (5 ml). On chauffe au reflux durant 2 heures. On filtre, on lave au dichlorométhane. Poids = 0,75 g (Rendement: 99%). Solide blanc, dont l'examen stéréoscopique révèle la formation de microprismes aciculaires ayant des caractéristiques identiques à celles de l'Exemple précédent.

Exemple 14.

L-ascorbate de l'antagoniste CM.5.

En suivant l'Exemple 1 et en substituant la cimétidine par une quantité équivalente de 1-oxyde de N-[3-[3-(1-pipéridinylméthyl)phénoxy]propyl]- 1,2,5-thiadiazol-3,4-diamine (3,63g; 0,01 mole), on obtient le composé cité en rubrique, avec un rendement virtuellement quantitatif.

Soluble dans l'eau. Dans le spectre dans l'infrarouge, les bandes caractéristiques correspondant à l'ion ascorbate si situent à 3500, 3395 et 1750 cm^{-1} . Acide ascorbique : Calculé : 32,6%; Trouvé : 31,5%. En utilisant deux équivalents de l'acide ascorbique, on obtient le diascorbate soluble dans l'eau. L'examen stéréoscopique



révèle la formation de concrétions microcristallines. Il faut maintenir le produit à l'écart de l'air et de la lumière.

Exemple 15.

L-ascorbate de l'antagoniste CM.10.

5 En suivant l'Exemple 1 et en substituant la cimétidine par une quantité équivalente de 2-[[[5[(Diméthylammino)méthyl]-2-furanyl]méthyl]thio]éthylamino]-5-(2-méthyl-5-pyridine-méthyl-5-yl)-4-oxo-(3H)pyrimidine (4,13 g; 1 cmole), on obtient le composé cité en rubrique avec un rendement virtuellement quantitatif, ce
10 composé étant soluble dans l'eau.

Dans le spectre dans l'infrarouge, les bandes caractéristiques correspondant à l'ion ascorbate se situent à 3500, 3395 et 1750 cm^{-1} . L'examen stéréoscopique révèle la formation de concrétions microcristallines. L'acide ascorbique : Calculé : C : 29,9%;
15 Trouvé : 28,9%. Il faut maintenir le produit à l'écart de l'air et de la lumière.

Exemple 16.

Diascorbate de cimétidine.

20 Un mélange de 2,52 g (0,01 mole) de cimétidine et de 3,52 g (0,02 mole) d'acide ascorbique est mis en suspension dans 10 ml de dichlorométhane. On chauffe au reflux et on agite pendant 3 heures. On filtre et on lave au dichlorométhane. Poids sec = 5,97 g (Rendement : 99%). Point de fusion : 130-135°C
(d) : $[\alpha]_D^{20} = + 13,3^\circ$ (H_2O , 2%); $+ 25,4^\circ$ (CH_3OH , 2%). Acide ascorbique : Calculé : 58,2%. Trouvé : 58%. Il faut maintenir le produit
25 à l'écart de l'air et de la lumière.

Exemple 17.

Diascorbate de famotidine.

30 Un mélange de 87,8 mg (0,26 mmole) de famotidine et de 91,6 mg (0,52 mmole) d'acide ascorbique est mis en suspension dans du dichlorométhane (5 ml). On porte au reflux pendant 3 heures. On filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche.

Poids = 174 mg. Rendement quantitatif. Point de fusion = 113-9°C; $[\alpha]_D^{20} = + 33,5^\circ$ (H_2O , 1,2%). Acide ascorbique:
35 Calculé : 51,1%; Trouvé : 50,9%.

Il faut maintenir le produit à l'écart de l'air et de la lumière.

Exemple 18.

Diascorbate de ranitidine.

Un mélange de 3,14 g (0,01 mole) de ranitidine et de 3,52 g (0,02 mole) d'acide ascorbique est mis en suspension dans du dichlorométhane (15 ml). On chauffe au reflux et on agite durant 3 heures au reflux. On filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche. Poids = 6,35 g (Rendement : 95,3%). Solide blanc légèrement jaune. Point de fusion : 96-110°C pour une partie et 125-135°C pour le reste (décomposition); $[\alpha]_D^{20} + 39,5^\circ$ (H₂O, 2%); + 43,2% (CH₃OH, 2%).

Acide ascorbique : Calculé : 52 %; Trouvé: 52,2%.

Il faut maintenir le produit à l'écart de l'air et de la lumière.

Exemple 19.

0-5,6-Diacétyl-L-ascorbate de cimétidine.

En suivant le procédé décrit dans l'Exemple 1 et en utilisant 0,01 mole du 5,6-diacétate de l'acide L-ascorbique et 0,01 mole de cimétidine, après 6 heures à température ambiante, on obtient le composé cité en rubrique. Rendement quantitatif. Il faut maintenir le produit à l'écart de l'air et de la lumière.

Exemple 20.

5,6-O-(1-méthyléthylidène)-L-ascorbate de cimétidine.

En suivant le procédé décrit dans l'Exemple 1, et en utilisant 0,01 mole de l'acide 5,6-O-(1-méthyléthylidène) ascorbique et 0,01 mole de cimétidine, après 6 heures à température ambiante, on obtient le composé cité en rubrique. Rendement quantitatif. Il faut maintenir le produit à l'écart de l'air et de la lumière.

Exemple 21.

6-Phosphato-L-ascorbate de ranitidine.

En suivant le procédé décrit dans l'Exemple 8 et en utilisant 0,01 mole de l'acide 6-phosphato-L-ascorbique et 0,01 mole de ranitidine, après deux heures à température ambiante, on obtient le composé cité en rubrique. Rendement quantitatif. Il faut

maintenir le produit à l'écart de l'air et de la lumière.

Exemple 22.

Diascorbate de ranitidine.

Un mélange de 3,14 g (0,01 mole) de ranitidine
5 et de 3,52 g (0,02 mole) d'acide ascorbique est mis en suspension
dans du dichlorométhane (20 ml). On agite durant 5 heures à tempéra-
ture ambiante (25-28°C). On filtre, on lave au dichlorométhane et
on dessèche. Poids = 6,54 g (Rendement : 98,2%). Solide blanc légère-
ment jaune. Point de fusion : ramollissement à 95°C et fusion à
10 110-130°C (décomposition).

Exemple 23.

Diascorbate de famotidine.

Un mélange de 0,5 g (0,15 cmole) de famotidine
et de 0,52 g (0,3 cmole) d'acide ascorbique est mis en suspension
15 dans du dichlorométhane (10 ml). On agite à température ambiante
durant 5 heures. On filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche.
Rendement quantitatif. Diascorbate ayant des caractéristiques ident-
ques à celles de l'Exemple 17.

Exemple 24.

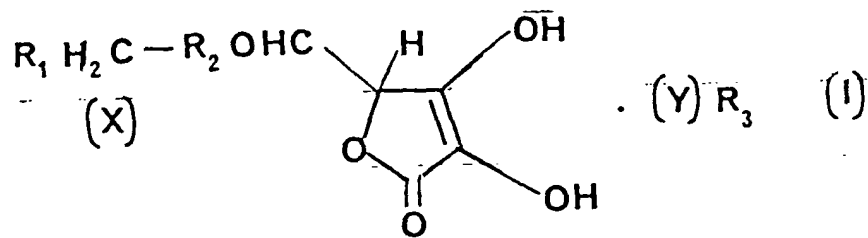
20 Triascorbate de ranitidine.

Un mélange de 3,14 g (0,01 mole) de ranitidine
et de 5,28g (0,03 mole) d'acide ascorbique est mis en suspension
dans du dichlorométhane (20 ml). On agite à température ambiante
durant 5 heures. On filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche.
25 Rendement : 97,4%; Point de fusion : 115-130°C (décomposition).
Acide ascorbique : Calculé : 41,8%; Trouvé : 42%. Il faut maintenir
le produit à l'écart de l'air et de la lumière.

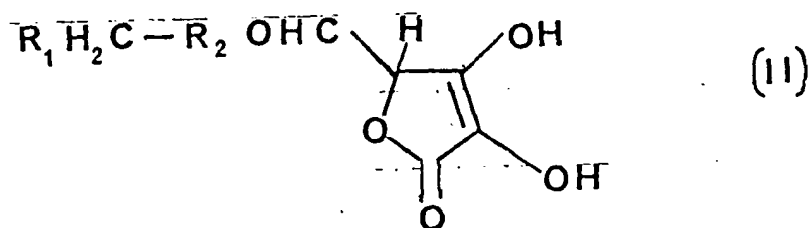
30

35

des récepteurs H_2 de la formule :



dans laquelle (X) peut être égal à 1, 2 ou 3, et (Y) peut être égal à 1 ou 2, R_1 et R_2 sont tous deux de l'hydrogène, ou bien R_1 représente le radical hydroxyle et R_2 de l'hydrogène, ou leurs dérivés O-alkylidène, 5,6-diacyle, 6-acyle comportant de 2 à 16 atomes de carbone, ou un 6-phosphate, R_3 désignant une base organique comportant un ou plusieurs groupes fonctionnels basiques, potentiellement nitrosables, caractérisé en ce qu'un acide céto-hexuronique ou ses dérivés de formule générale II :



dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification donnée précédemment, est mis en réaction sur une période variant d'une à six heures dans un solvant inerte et à une température comprise entre $10^\circ C$ et $60^\circ C$, avec une base organique représentée par R_3 qui a la signification donnée précédemment.

17. Procédé suivant la revendication 16, caractérisé en ce que le composé de la formule II est choisi parmi les isomères optiquement actifs de l'acide ascorbique, isoascorbique ou érythroascorbique et déoxyascorbique, 6-phosphato-ascorbique, 5,6-diacétyloctonoato-ascorbique, 6-octonoato-ascorbique, O-méthyl-éthylidène-ascorbique.

18. Procédé suivant la revendication 16, caractérisé en ce que la base R_3 est choisie dans le groupe formé par la ciméti-

dine, la ranitidine, la famotidine, l'antagoniste CM.5 et l'antagoniste CM.10.

5 19. Procédé suivant la revendication 16, caractérisé en ce qu'on fait réagir le composé de formule II et le composé de formule R_3 dans un solvant inerte choisi parmi l'éther ter-butyl-méthylque, le 1,2-dichloréthane, le trichloréthylène, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le 1,2-tétrachloréthane, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle et l'acétate d'isopropyle.

10 20. Procédé suivant la revendication 19, caractérisé en ce que la réaction se fait dans du dichlorométhane.

21. Procédé suivant la revendication 16, caractérisé en ce qu'on fait réagir le composé de formule II et le composé de formule R_3 à température ambiante.

15 22. Procédé suivant la revendication 16, caractérisé en ce qu'on fait réagir l'acide L-ascorbique avec de la cimétidine pour obtenir les éolates correspondants de l'ascorbate de cimétidine.

23. Procédé suivant la revendication 16, caractérisé en ce qu'on fait réagir l'acide L-ascorbique avec de la ranitidine pour obtenir les éolates correspondants de l'ascorbate de ranitidine.

20 24. Procédé suivant la revendication 16, caractérisé en ce qu'on fait réagir l'acide L-ascorbique avec la famotidine pour obtenir les éolates correspondants de l'ascorbate de famotidine.

25 25. Procédé suivant la revendication 16, caractérisé en ce qu'on fait réagir l'acide L-ascorbique avec l'antagoniste CM.5 pour obtenir les éolates correspondants de l'acide ascorbique.

26. Procédé suivant la revendication 16, caractérisé en ce qu'on fait réagir l'acide L-ascorbique avec l'antagoniste CM.10 pour obtenir les éolates correspondants de l'acide ascorbique.

30

Bruxelles, le 5 août 1986

P. Pon. de HASUNOR A.G.

P. Pon. de Bureau GEVERS S.A.

35