



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1000307A5

NUMERO DE DEPOT : 8700143

Classif. Internat.: C07D A61K

Date de délivrance : 11 Octobre 1988

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 18 Février 1987 à 15h30
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

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

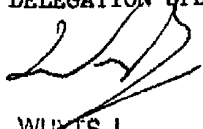
représenté(e)(s) par : MODRIE Guy, BUREAU GEVERS S.A., Rue de Livourne 7 -
1050 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS -H2 ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION.

INVENTEUR(S) : Ballester Rodes, Monserrat, Marques de Santa Ana 14, 08023 Barcelona (ES); Palomo Nicolau, Francisco Eugenio, Dos de Mayo 34, San Cugat, Barcelona (ES); Solis Oller, José Maria, Balmes 353, 08006 Barcelona (ES); Palomo Coll, Antonio Luis, Escuelas Pías 18, 08017 Barcelona (ES)

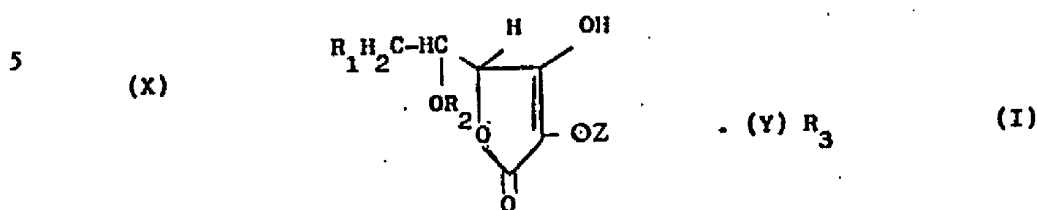
ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 11 Octobre 1988
PAR DELEGATION SPECIALE :


W. J. L.
Directeur.

**"Composés antagonistes des récepteurs $-H_2$
et leur procédé de préparation".**

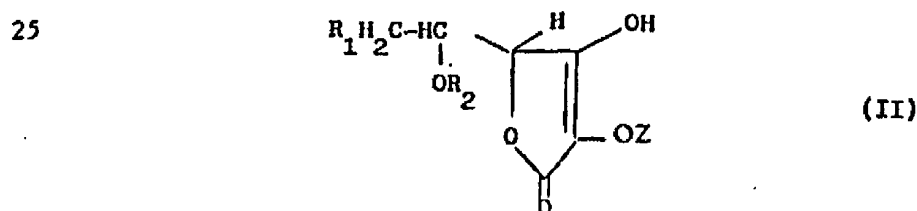
L'invention est relative à des dérivés ascorbyles d'antagonistes des récepteurs $-H_2$, obtenus d'un acide β -cétohexuronique sous la forme lactone et répondant à la formule (I)



10 dans laquelle (X) peut être égal à 1, 2, ou 3 et (Y) peut être égal à 1 ou 2, R₁ et R₂ sont tous deux de l'hydrogène, ou bien R₁ peut être le radical hydroxyle et R₂ de l'hydrogène ou un groupe O-alkylidène, 5,6-diacyle, 6-acyle ou 6-phosphate, Z est un atome d'hydrogène, un métal alcalin ou l'équivalent d'un métal alcalino-terreux, de préférence
15 du sodium, du potassium ou du calcium, et R₃ est une base organique comportant un ou plusieurs groupes fonctionnels basiques ayant des propriétés antagonistes des récepteurs $-H_2$, salifiée par au moins une mole d'acide organique choisi dans le groupe comprenant l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'acide caféique,
20 l'acide férulique, l'acide gallique.

L'invention se rapporte également à un procédé de préparation des composés mentionnés ci-dessus.

Dans le procédé, un acide β -cétohexuronique ou un dérivé de celui-ci, répondant à la formule (II) :



30

dans laquelle R_1 , R_2 et Z ont la définition donnée précédemment, est amené à réagir à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant, dans un solvant organique inerte, de préférence un polychlorurate, avec une base organique telle que définie précédemment et représentée par R_3 , en vue d'obtenir un composé de formule (I).

Un autre but de l'invention est de réaliser la réaction susdite en présence d'un acide gras saturé en vue d'obtenir des formes stables des composés de la formule (I).

On a déjà décrit, dans une demande de brevet précédente de la demanderesse (demande de brevet italien n° 23020 A/85) qu'en salifiant avec un acide ascorbique ou ses dérivés tels que décrits ci-dessus, des bases antagonistes des récepteurs $-H_2$, tels que la cimétidine, la ranitidine et la famotidine, on obtient des composés dont l'activité est absolument inaltérée par rapport à celle des bases, mais qui ont un fort pouvoir inhibiteur de la formation de dérivés N-nitroso, ce qui, en conséquence, annule le risque cancérigène potentiel de ces bases.

Toutefois, on a constaté que, dans certains cas, les ascorbates décrits et revendiqués dans la demande de brevet italien n° 23020 A/85 sont peu stables et peuvent subir des altérations et des décompositions, en donnant des mélanges colorés, parfois aussi pâteux et d'une odeur de caramel. Les processus d'altération sont favorisés par les températures élevées, l'humidité, l'oxygène atmosphérique et le pH de la base salifiée.

On a maintenant trouvé que ces inconvénients peuvent être éliminés, en ajoutant au mélange de réaction dans le procédé de préparation de l'ascorbate, un acide gras saturé. On a en outre constaté que l'on obtient des produits d'une meilleure stabilité, ayant d'excellentes propriétés physiologiques, en l'absence d'effets mutagènes et hépatotoxiques lorsque l'on prépare des ascorbates salifiés (Z = métal alcalin ou alcalino-terreux) des bases antagonistes des récepteurs $-H_2$, si on prépare les ascorbates (salifiés) de bases antagonistes des récepteurs $-H_2$ salifiées par des acides, comme l'acide aspartique ou glutamique, leurs énantiomères ou racémates, l'acide

caféique, l'acide férulique et l'acide gallique. Ces nouveaux composés ont en outre la propriété intéressante de détruire l'acide nitreux et les dérivés N-nitroso.

5 Le procédé de préparation des nouveaux composés suivant l'invention comprend la réaction d'une suspension de la base antagoniste des récepteurs $-H_2$ dans un solvant organique, de préférence un solvant hydrocarburé halogéné, d'abord avec un équivalent de l'un des acides mentionnés ci-dessus, et ensuite avec un équivalent d'acide ascorbique.

10 Les bases organiques ayant des propriétés antagonistes des récepteurs $-H_2$ sont de préférence : cimétidine, ranitidine, famotidine, CM.5, CM.10.

15 Les acides capables de salifier les bases organiques sont de préférence : acide aspartique, acide glutamique, acide caféique, acide férulique, acide gallique.

20 Les acides 3-cétohexuroniques sous forme lactone sont de préférence : acide ascorbique, acide isoascorbique, acide érythro-ascorbique, acide désoxyascorbique, acide 6-phosphato-ascorbique, acide 5,6-diacétylascorbique, acide 6-octanoato-ascorbique, acide O-méthyl-éthylidène-ascorbique et leurs sels de sodium, de potassium, de calcium.

25 Les solvants organiques inertes, que l'on emploie de préférence, sont : 1,2-dichloréthane, trichloréthylène, chloroforme, tétrachlorure de carbone, 1,2-tétrachloréthane, dichlorométhane.

La réaction est menée à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

30 Un procédé préféré consiste à obtenir d'abord les sels des bases antagonistes des récepteurs $-H_2$ avec, par exemple, le mono-aspartate, le monoglutamate, le monocaféate, le monoférulate ou le monogallate, que l'on isole par filtration. On les met ensuite en suspension dans un solvant organique, tel que défini précédemment, de préférence du dichlorométhane ou du chloroforme, et on fait réagir avec un équivalent d'acide ascorbique, en formant les ascorbates correspondants, tels que, par exemple :

35 1. Ascorbyl asparate de cimétidine

2. Ascorbyl asparate de ranitidine
3. Ascorbyl asparate de famotidine
4. Ascorbyl glutamate de cimétidine
5. Ascorbyl glutamate de ranitidine
- 5 6. Ascorbyl glutamate de famotidine
7. Ascorbyl caféate de cimétidine
8. Ascorbyl caféate de ranitidine
9. Ascorbyl caféate de famotidine
10. Ascorbyl férulate de cimétidine
- 10 11. Ascorbyl férulate de ranitidine
12. Ascorbyl férulate de famotidine
13. Ascorbyl gallate de cimétidine
14. Ascorbyl -asparate, -glutamate, -caféate, -férulate et -gallate des antagonistes CM.5 et CM.10

15 Il est également possible de faire réagir en même temps, de préférence dans du dichlorométhane, un équivalent d'acide ascorbique et un équivalent de l'un des acides mentionnés précédemment.

Dans ce cas, dans les composés représentés par la formule (I), R_3 représente les sels desdits antagonistes des récepteurs $-H_2$, (X) est égal à 1, Z est un atome d'hydrogène et (Y) est un équivalent molaire de l'un des acides carboxyliques mentionnés précédemment et de l'antagoniste des récepteurs $-H_2$.

Pour la préparation des composés de formule (I) dans laquelle Z représente un atome de métal, par exemple de sodium, on substitue l'acide ascorbique par l'ascorbate monosodique, ce qui donne ainsi, au lieu des dérivés ascorbyles des produits énumérés précédemment, les dérivés sodio-ascorbyles, parmi lesquels on préfère les sodio-ascorbyl aspartates de cimétidine, de ranitidine et de famotidine.

25 Parmi les composés de ranitidine, une combinaison préférée est celle qui résulte d'un équivalent de chlorhydrate de ranitidine avec un ou deux équivalents d'acide ascorbique ou d'ascorbate monosodique.

30 Dans les dérivés des ascorbates de sodium, on produit une liaison d'hydrogène entre le radical hydroxyle énolique et le groupe basique de l'antagoniste des récepteurs $-H_2$; la variation sensible dans

le spectre infrarouge révèle une interaction du genre que l'on peut observer en comparant le spectre résultant d'un simple mélange d'ascorbate sodique et de chlorhydrate de ranitidine.

5 Suivant l'invention, la réaction des composants est menée de préférence dans du dichlorométhane ou dans du chloroforme, en présence d'un acide gras saturé ou d'un mélange de plusieurs acides gras saturés, comportant des acides de 8 à 18 atomes de carbone. Des acides gras appropriés sont les acides octanoïque, 2-éthylhexanoïque, laurique, palmitique, stéarique et des acides similaires ou des mélanges
10 de tels acides. L'acide gras peut être présent depuis le début du mélange de réaction ou peut être ajouté à la fin. Dans chaque cas, on peut utiliser une quantité comprise entre 5 et 200 % en poids de l'ascorbate à préparer.

Alors que l'on connaît l'instabilité relative soit des
15 antagonistes des récepteurs $-H_2$, soit de leurs sels traditionnels, les composés préparés suivant l'invention montrent une excellente stabilité et sont protégés des facteurs ambiants, tels que l'humidité et l'oxygène.

Dans les exemples suivants, on se réfère aux figures annexées, qui présentent les spectres infrarouges des produits en donnant,
20 en ordonnée, le pourcentage de transmission et, en abscisse, le chiffre d'onde (cm^{-1}) et la longueur d'onde en μm .

La Figure 1 est le spectre infrarouge du caféate de cimétidine.

La Figure 2 est le spectre infrarouge de l'aspartate
25 de famotidine.

La Figure 3 est le spectre infrarouge de l'ascorbyl aspartate de cimétidine.

La Figure 4 est le spectre infrarouge de l'aspartate de ranitidine.

La Figure 5 est le spectre infrarouge de l'ascorbyl aspartate de ranitidine.
30

La Figure 6 est le spectre infrarouge de l'ascorbyl aspartate de ranitidine, avec de l'acide palmitique.

La Figure 7 est le spectre infrarouge du sodio-
35 ascorbyl aspartate de cimétidine.

La Figure 8 est le spectre infrarouge du sodio-ascorbyl aspartate de famotidine.

La Figure 9 est le spectre infrarouge de l'ascorbyl aspartate de ranitidine.

5 La Figure 10 est le spectre infrarouge du sodio-ascorbyl aspartate de ranitidine.

Exemple 1

a) Caféate de cimétidine

10 On met en suspension un mélange de 1,26 g (0,5 cmole) de cimétidine et de 0,95 g (0,5 cmole) d'acide caféique dans 12 ml de dichlorométhane. On agite le mélange pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre et on lave au dichlorométhane. Poids sec : 2,17 g. Rendement quantitatif - P.F. : 126-130°C

15 Spectre infrarouge, Figure 1.

b) Ascorbyl caféate de cimétidine

20 On met en suspension dans 10 ml de dichlorométhane un mélange de 1,08 g (0,25 cmole) de caféate de cimétidine et de 0,44 g (0,25 cmole) d'acide ascorbique et on agite pendant 2 heures à la température ambiante; on filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche. Poids = 1,51 g. Rendement quantitatif.

Le produit est homogène, microcristallin, avec le brillant de la nacre. P.F. : 122-126°C.

25 On met en suspension dans une solution d'acide laurique dans du dichlorométhane, on agite, on filtre et on dessèche.

Exemple 2

a) Aspartate de famotidine

30 On met en suspension dans 10 ml de dichlorométhane un mélange de 0,56 g (0,166 cmole) de famotidine et de 0,222 g (0,166 cmole) d'acide aspartique. On agite pendant 3 heures à la température ambiante, on filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche. Poids : 0,782 g. Rendement quantitatif. Il s'agit d'un solide blanc, microcristallin, homogène du point de vue stéréoscopique, semblable à du quartz soyeux. Il a une saveur légèrement amère. P.F. : 165-170°C

35 - Spectre infrarouge, Figure 2.

b) Ascorbyl aspartate de famotidine

On met en suspension dans 5 ml de dichlorométhane un mélange de 0,35 g (0,07 cmole) d'aspartate de famotidine et de 0,13 g (0,07 cmole) d'acide ascorbique. On agite pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche. Poids : 0,46 g; rendement de 96 %. On met le produit en suspension dans une solution d'acide laurique dans du dichlorométhane, on agite, on filtre, on lave et on dessèche.

10 Exemple 3a) Aspartate de cimétidine

On met en suspension dans 15 ml de dichlorométhane, un mélange de 0,66 g (0,5 cmole) d'acide aspartique et de 1,22 g (0,5 cmole) de cimétidine. On agite pendant 3 heures à la température ambiante, on filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche. Poids : 1,87 g (rendement de 97,5 %). Il s'agit d'un solide blanc microcristallin, homogène du point de vue stéréoscopique, qui fond à 141-142°C. Dans le spectre à infrarouge, les valeurs caractéristiques se situent à 3.200, 3.130, 2.160, 1.620 et 1.585 cm^{-1} .

20 b) Ascorbyl aspartate de cimétidine

On met en suspension dans 10 ml de dichlorométhane, un mélange de 0,96 g (0,25 cmole) d'aspartate de cimétidine et de 0,44 g (0,25 cmole) d'acide ascorbique. On agite pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche. Poids : 1,39 g (rendement de 96 %) - Spectre infrarouge, Figure 3.

Exemple 4a) Aspartate de ranitidine

On met en suspension dans 15 ml de dichlorométhane, un mélange de 1,57 g (0,5 cmole) de ranitidine et de 0,66 g (0,5 cmole) d'acide aspartique. On agite pendant 3 heures à la température ambiante, on filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche. Poids : 2,16 g (rendement de 97 %). P.F. : 163-166°C. Spectre infrarouge, Figure 4.

35

b) Ascorbyl aspartate de ranitidine

On met en suspension dans 10 ml de dichlorométhane, un mélange de 1,11 g (0,25 cmole) d'aspartate de ranitidine et de 0,44 g (0,25 cmole) d'acide ascorbique. On agite pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche. Poids : 1,52 g (rendement de 98 %). Spectre infrarouge, Figure 5.

Exemple 510 Ascorbyl aspartate de ranitidine

A une solution de 1,115 g d'acide palmitique dans 10 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,33 g (0,25 cmole) d'acide aspartique, 0,785 g (0,25 cmole) de ranitidine et 0,45 g (0,25 cmole) d'acide ascorbique.

15 On agite pendant 3 heures à la température ambiante. On filtre sans laver et on dessèche dans un courant d'air froid. Il s'agit d'un solide blanc, homogène du point de vue stéréoscopique, sous forme d'écailles microscopiques, translucides. Il ne se modifie pas sous les conditions ambiantes.

20

Exemple 6Ascorbyl aspartate de cimétidine

A une solution de 0,96 g d'acide palmitique dans du dichlorométhane, on ajoute 0,33 g (0,25 cmole) d'acide aspartique, 25 0,63 g (0,25 cmole) de cimétidine et 0,45 g (0,25 cmole) d'acide ascorbique.

On agite pendant 3 heures à la température ambiante, on filtre sans laver et on dessèche dans un courant d'air froid (les liquides sont recyclés). Poids sec : 1,28 g; il s'agit d'un solide blanc, 30 homogène du point de vue stéréoscopique, sous forme d'écailles microscopiques translucides. Il ne se modifie pas sous les conditions ambiantes.

Exemple 7a) Caféate de ranitidine

35 On met en suspension dans 15 ml de dichlorométhane, 1,57 g (0,5 cmole) de ranitidine et 0,95 g (0,5 cmole) d'acide caféique.

On agite pendant 2 heures 30 minutes à la température ambiante, on filtre et on lave au dichlorométhane. Poids sec : 2,4 g. Rendement quantitatif.

b) Ascorbyl caféate de ranitidine

- 5 On met en suspension dans 10 ml de dichlorométhane, 1,26 g (0,25 cmole) de caféate de ranitidine et 0,44 g (0,25 cmole) d'acide ascorbique. On agite pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche. Poids : 1,67 g. Rendement quantitatif. On met le mélange en suspension dans
10 une solution d'acide laurique dans du dichlorométhane, on agite, on filtre et on dessèche.

Exemple 8

a) Férulate de ranitidine

- 15 On met en suspension dans 15 ml de dichlorométhane, 1,57 g (0,5 cmole) de ranitidine et 0,97 g (0,5 cmole) d'acide férulique. On agite pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre et on lave au dichlorométhane. Poids sec : 2,5 g. Rendement quantitatif.

20 b) Ascorbyl férulate de ranitidine

- On met en suspension dans 15 ml de dichlorométhane, 1,54 g (0,5 cmole) de férulate de ranitidine et 0,88 g (0,5 cmole) d'acide ascorbique. On agite pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre, on lave au dichlorométhane et on dessèche. Poids : 2,4 g.
25 Rendement quantitatif. Il s'agit d'un solide micro-cristallin, homogène du point de vue stéréoscopique. On met en suspension dans une solution d'acide palmitique dans du dichlorométhane, on agite, on filtre et on dessèche.

30 Exemple 9

Ascorbyl férulate de cimétidine

- Suivant l'Exemple 8 et en substituant la ranitidine par une quantité équivalente de cimétidine, on obtient l'ascorbyl férulate de cimétidine, avec un rendement analogue. Il s'agit d'un solide homogène du point de vue stéréoscopique. On le met en suspension dans
35

une solution d'acide palmitique dans du dichlorométhane, on agite, on filtre et on dessèche.

Exemple 10

5 Ascorbyl férulate de famotidine

Suivant l'Exemple 8 et en substituant la ranitidine par une quantité équivalente de famotidine, on obtient, avec un rendement similaire et sous la forme d'un solide homogène du point de vue stéréoscopique, l'ascorbyl férulate de famotidine. On met en suspension dans une solution d'acide stéarique dans du dichlorométhane, on agite, on filtre et on dessèche.

Exemple 11

15 Ascorbyl glutamate de cimétidine

Suivant l'Exemple 6 et en substituant l'acide aspartique par une quantité équivalente d'acide glutamique, on obtient l'ascorbyl glutamate de cimétidine, avec un rendement analogue, sous une forme cristalline, homogène du point de vue stéréoscopique.

20 Exemple 12

Sodio-ascorbyl aspartate de cimétidine

On met en suspension dans 100 ml de chloroforme, 12,6 g (0,05 mole) de cimétidine, 6,65 g (0,05 mole) d'acide aspartique et 9,90 g (0,05 mole) d'ascorbate sodique. On agite au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on filtre et on lave avec 50 ml de dichlorométhane. Poids sec : 28,86 g (Rendement : 99,2 %). Infrarouge, Figure 7.

Exemple 13

30 Socio-ascorbyl aspartate de famotidine

On met en suspension dans 100 ml de chloroforme, 10,12 g (0,03 mole) de famotidine, 3,99 g (0,03 mole) d'acide aspartique et 5,94 g (0,03 mole) d'ascorbate sodique. On agite au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on filtre et on lave avec 30 ml de dichlorométhane. Poids sec : 19,84 g (Rendement : 99 %), produit

homogène, blanc et cristallin. Point de fusion : 175-178°C (avec décomposition et assombrissement à 175°C). Infrarouge, Figure 8.

Exemple 14

5 Ascorbyl-aspartate de ranitidine

On met en suspension dans 160 ml de dichlorométhane, un mélange de 19,36 g (0,04 mole) d'aspartate de ranitidine et de 7,04 g (0,04 mole) d'acide ascorbique. On maintient sous agitation au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on filtre et on
10 lave le produit avec 80 ml de dichlorométhane. Poids sec : 24,90 g (Rendement de 97 %). Infrarouge, Figure 9.

Exemple 15

15 Sodio-ascorbyl aspartate de ranitidine

On met en suspension dans 140 ml de chloroforme, un mélange de 17,0 g (0,0351 mole) d'aspartate de ranitidine et de 6,96 g (0,0351 mole) d'ascorbate sodique. On maintient sous agitation au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on filtre et on
20 lave le produit avec 70 ml de chloroforme. Poids sec : 22,40 g (Rendement = 93,5 %). Infrarouge, Figure 10.

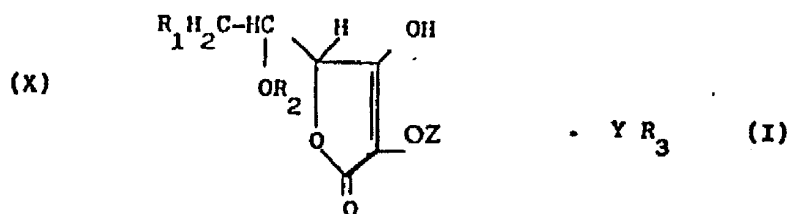
25

30

35

REVENDICATIONS

1. Composés antagonistes des récepteurs H_2 , répondant à la formule :

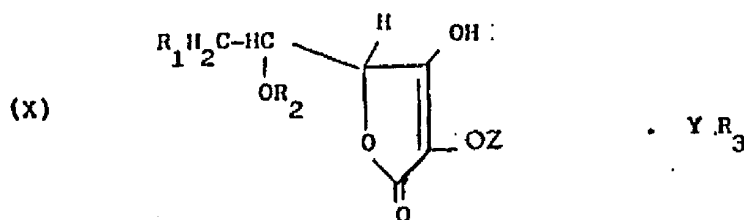


dans laquelle X = 1, 2 ou 3 et Y = 1 ou 2, R_1 = H, OH, R_2 = H ou un groupe O-alkylidène, 5,6-diacyle, 6-acyle de 2 à 16 atomes de carbone, ou 6-phosphate, Z est un atome d'hydrogène, un atome de métal alcalin ou un équivalent de métal alcalino-terreux, R_3 est une base organique ayant des propriétés antagonistes des récepteurs- H_2 , comportant un ou plusieurs groupes fonctionnels basiques, salifiée avec au moins une mole d'un acide organique choisi dans le groupe comprenant l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'acide caféique, l'acide férulique, l'acide gallique.

2. Composés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que la base organique ayant des propriétés antagonistes des récepteurs- H_2 est choisie dans le groupe comprenant : cimétidine, ranitidine, famotidine, CM.5, CM.10.

3. Composés suivant la revendication 1, dans la formule desquels X = 1, Y = 1 et la base organique ayant des propriétés antagonistes des récepteurs- H_2 est monosalifiée avec un acide choisi dans le groupe comprenant l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'acide caféique, l'acide férulique, l'acide gallique.

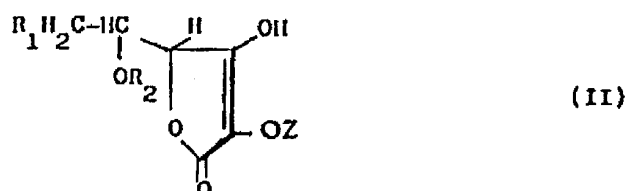
4. Procédé de préparation de composés antagonistes des récepteurs H_2 , répondant à la formule :



5

10

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , Z ont la définition donnée précédemment, caractérisé en ce qu'on fait réagir un acide répondant à la formule :



15

20

dans laquelle R_1 , R_2 , Z ont la définition donnée précédemment, dans un solvant organique inerte à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant, avec une base organique salifiée telle que définie ci-dessus pour R_3 .

5. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que la réaction est menée en présence d'un acide gras saturé de 8 à 18 atomes de carbone.

25

6. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que l'acide (II) est choisi dans le groupe comprenant les acides ascorbique, isoascorbique, érythroascorbique, désoxyascorbique, 6-phosphato-ascorbique, 5,6-diacétylascorbique, 6-octanoato-ascorbique, O-méthyl-éthylidène-ascorbique et leurs sels sodiques ou potassiques.

30

7. Procédé suivant la revendication 4, dans lequel l'acide (II), lorsque Z = H, est mis en réaction avec une base organique choisie dans le groupe comprenant la cimétidine, la ranitidine, la famotidine, le CM.5, le CM.10, salifiée avec au moins une molécule d'un acide organique choisi dans le groupe comprenant l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'acide caféique, l'acide férulique et l'acide gallique.

35

8. Procédé suivant la revendication 4, dans lequel l'acide (II), lorsque Z = un atome de métal alcalin ou un équivalent

de métal alcalino-terreux, est mis en réaction avec une base organique choisie dans le groupe comprenant la cimétidine, la ranitidine, la famotidine, le CM.5, le CM.10, salifiée avec un acide organique choisi dans le groupe comprenant l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'acide caféique, l'acide férulique, l'acide gallique.

9. Procédé suivant la revendication 4. dans lequel le solvant organique inerte est choisi dans le groupe comprenant le 1,2-dichloréthane, le trichloréthylène, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le 1,2-tétrachloréthane, le dichlorométhane.

10. Procédé suivant la revendication 5, dans lequel l'acide gras est choisi dans le groupe comprenant l'acide octanoïque, l'acide 2-éthylhexanoïque, l'acide laurique, l'acide palmitique et l'acide stéarique.

11. Compositions thérapeutiques à activité antagoniste sur les récepteurs H_2 , comprenant au moins un composé répondant à la formule (I) avec des excipients, des diluants ou des additifs acceptables en thérapeutique.

12. Compositions thérapeutiques suivant la revendication 11, comprenant en outre un acide gras saturé de 8 à 18 atomes de carbone en une quantité comprise entre 5 et 200 % par rapport au composé de la formule (I).

13. Compositions thérapeutiques suivant la revendication 11, comprenant un composé choisi dans le groupe constitué par les ascorbyl aspartates de cimétidine, de ranitidine, de famotidine, de CM.5, de CM.10.

14. Compositions thérapeutiques suivant la revendication 11, comprenant un composé choisi dans le groupe constitué par les ascorbyl glutamates de cimétidine, de ranitidine, de famotidine, de CM.5, de CM.10.

15. Compositions thérapeutiques suivant la revendication 11, comprenant un composé choisi dans le groupe constitué par les ascorbyl caféates de cimétidine, de ranitidine, de famotidine, de CM.5, CM.10.

16. Compositions thérapeutiques suivant la revendication 11, comprenant un composé choisi dans le groupe formé par

les ascorbyl férulates de cimétidine, de ranitidine, de famotidine, de l'antagoniste CM.5 ou de l'antagoniste CM.10.

5 17. Compositions thérapeutiques suivant la revendication 11, comprenant un composé choisi dans le groupe constitué par les ascorbyl gallates de cimétidine, de ranitidine, de famotidine, de l'antagoniste CM.5 ou de l'antagoniste CM.10.

10 18. Compositions thérapeutiques suivant la revendication 11, comprenant un composé choisi dans le groupe constitué par les isoascorbyl aspartates, glutamates, caféates, férulates ou gal-lates des antagonistes des récepteurs $-H_2$.

19. Compositions thérapeutiques suivant la revendication 11, comprenant du sodio-ascorbyl aspartate de cimétidine.

20. Compositions thérapeutiques suivant la revendication 11, comprenant du sodio-ascorbyl aspartate de ranitidine.

15 21. Compositions thérapeutiques suivant la revendication 11, comprenant du sodio-ascorbyl aspartate de famotidine.

20

25

30

35

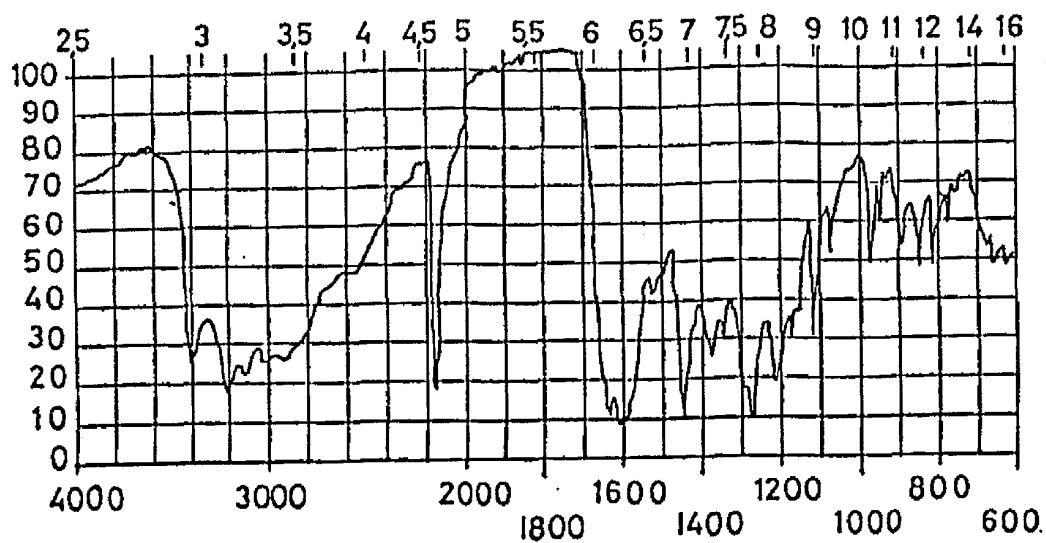


Fig.1.

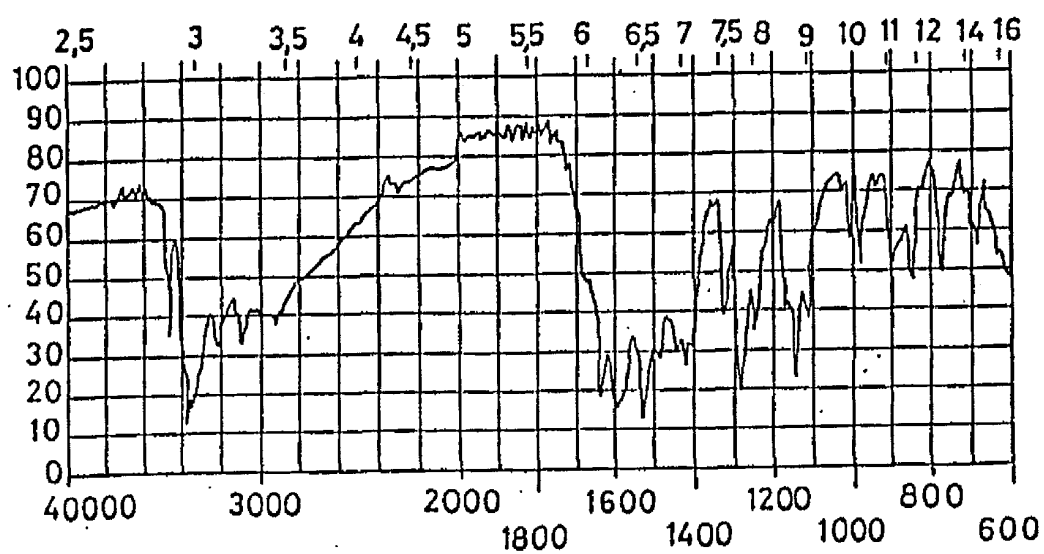


Fig.2.

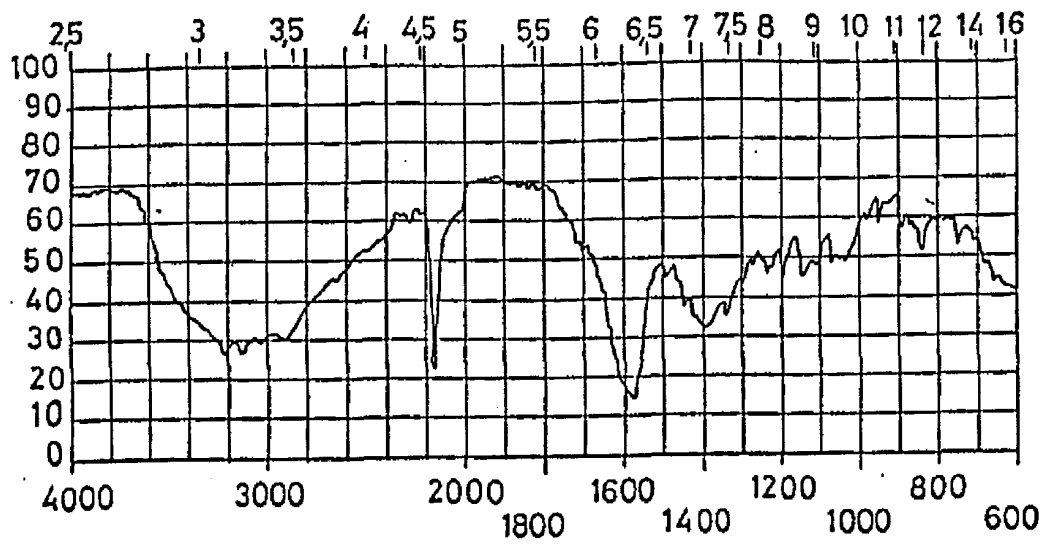


Fig.3.

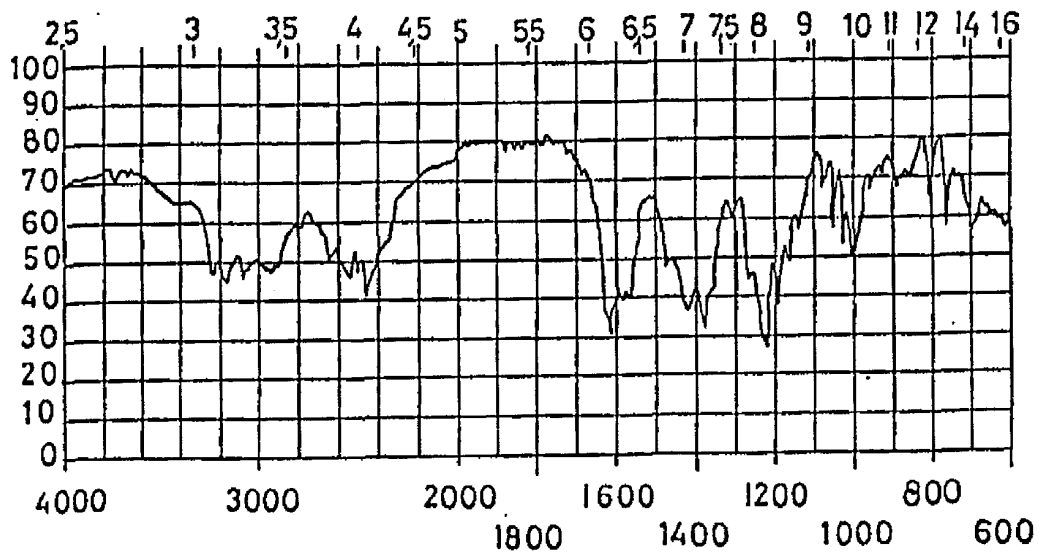


Fig.4.

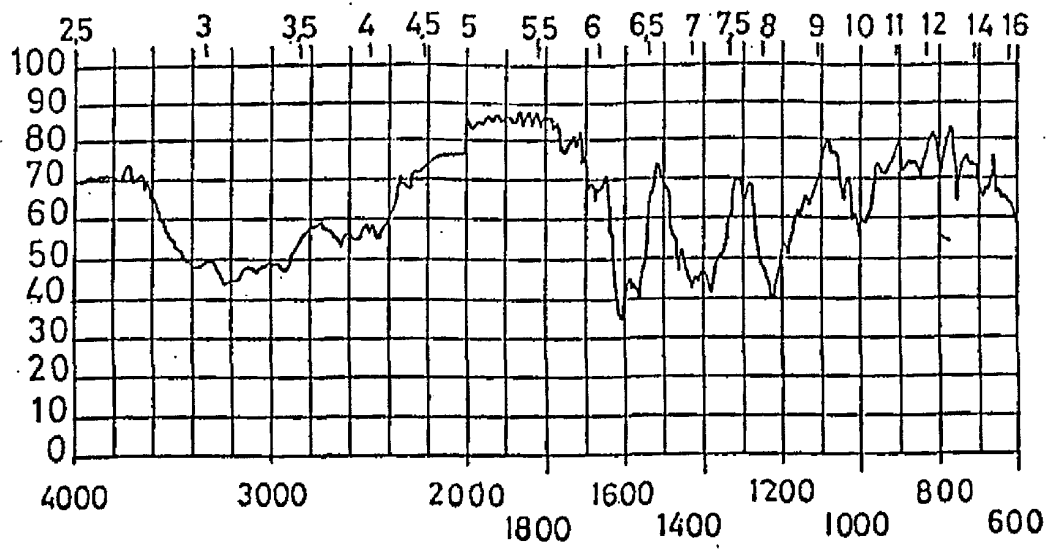


Fig.5.

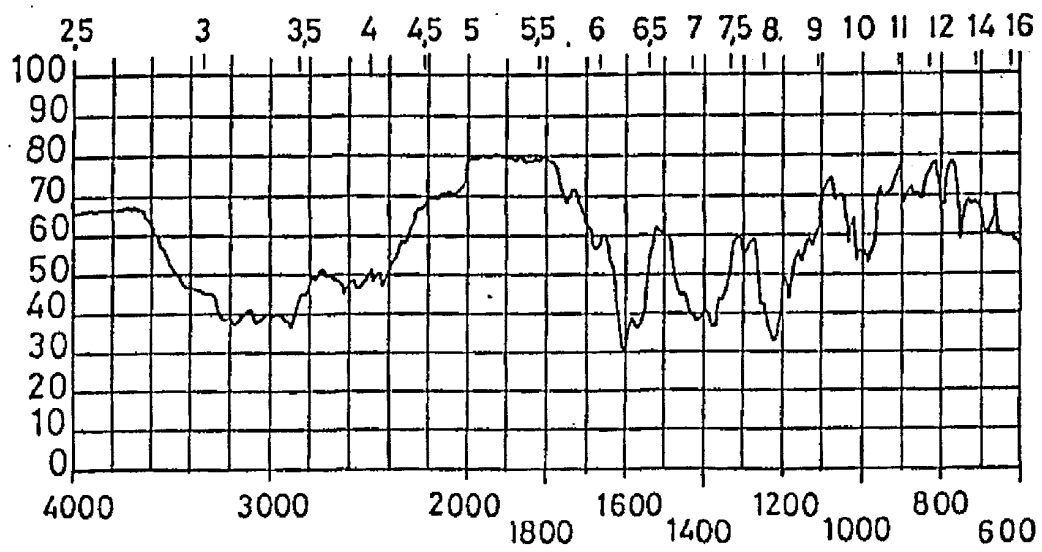
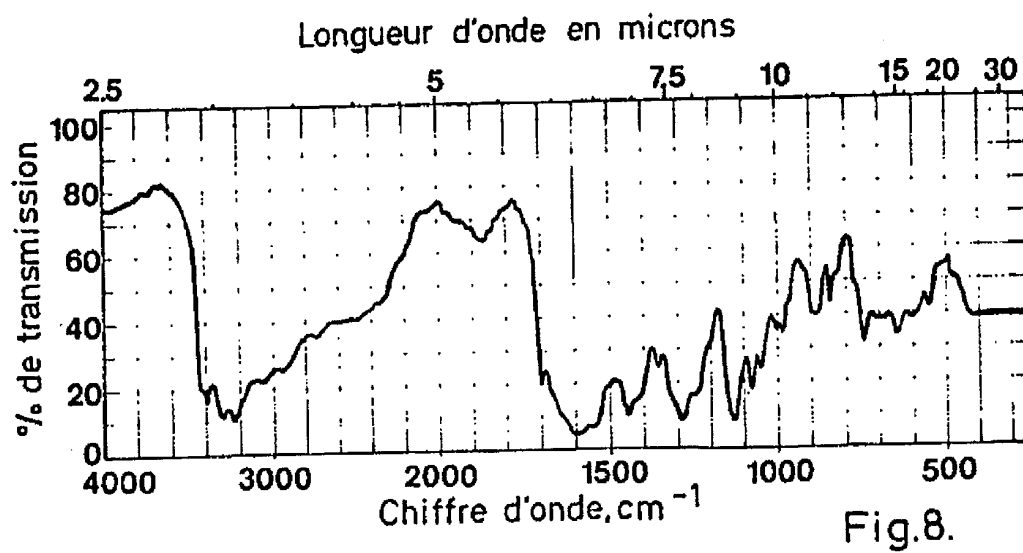
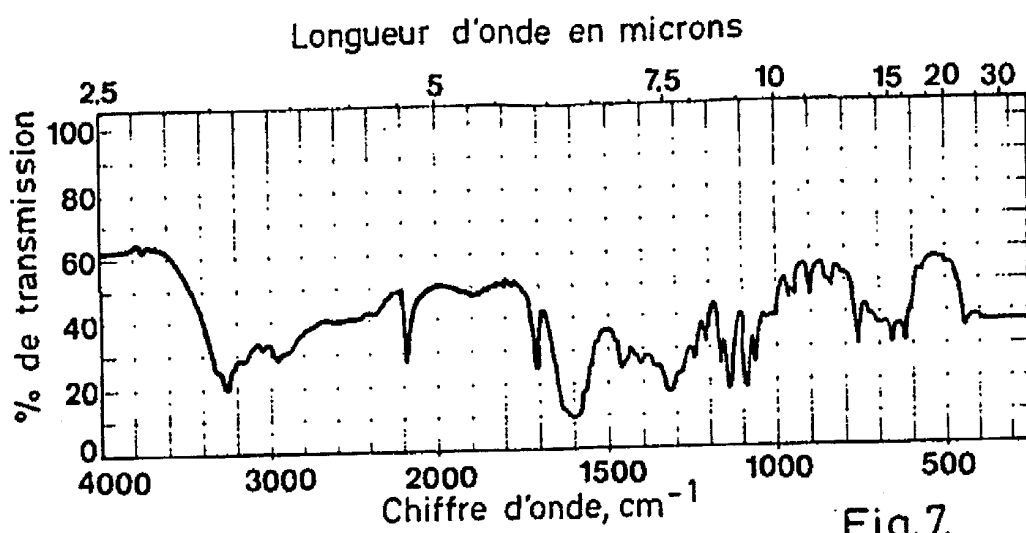
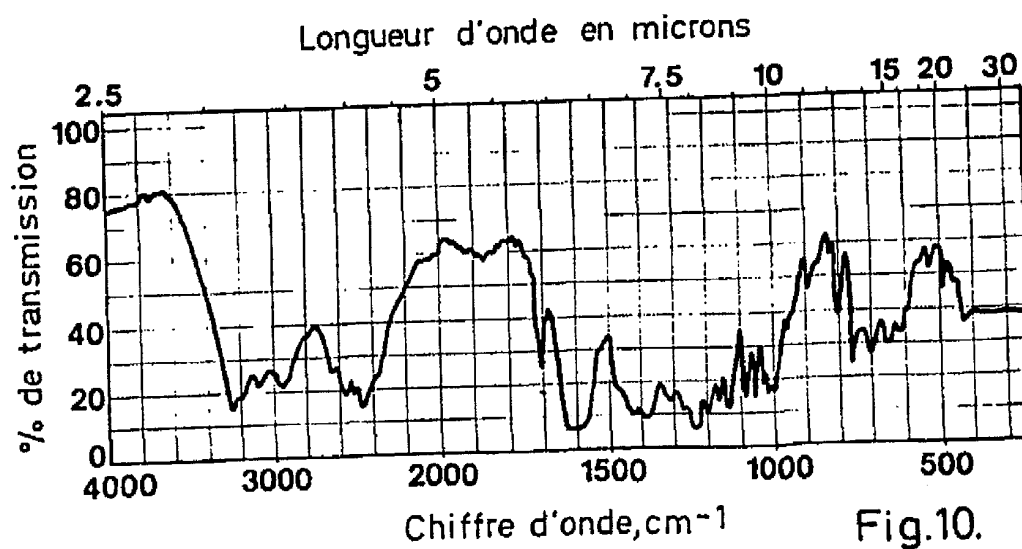
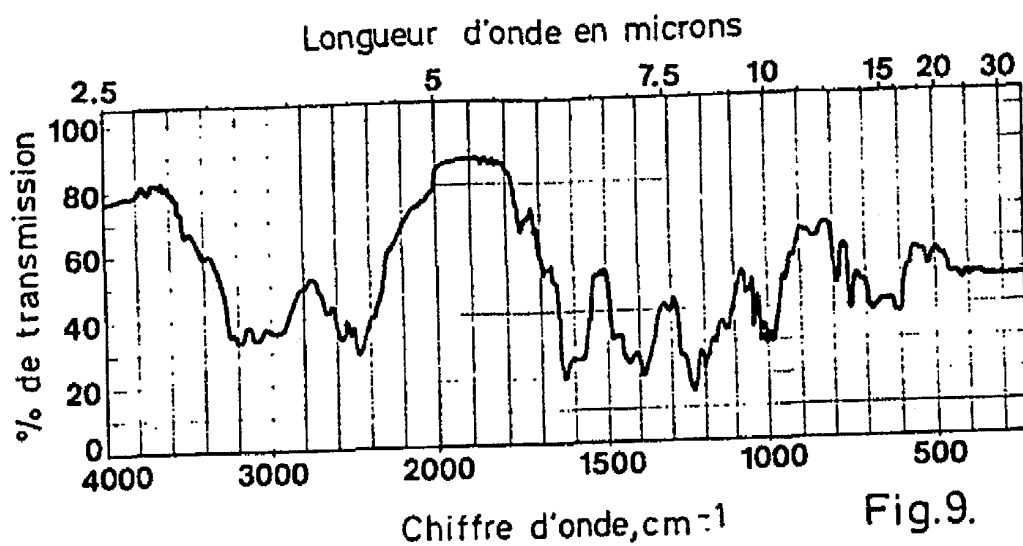


Fig.6.







Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numéro de la demande
nationale :

BE 87 00 143

BO 242

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 4)
X	ES-A-8 604 553 (BARISINTEX) * En entier *	1-22	C 07 D 307/62 A 61 K 31/375
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 4)
			C 07 D 307/00 C 07 D 277/00 C 07 D 233/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
10-11-1987		ALLARD M.S.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

[] ABSENCE D'UNITE D'INVENTION

La présente demande ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir

1. Revendications :
2. Revendications :
3. Revendications :
4. Revendications :

Le présent rapport de recherche a été établi de façon complète pour les parties de la demande qui se rapportent à l'invention ou pluralité d'inventions mentionnée dans les revendications à

[] ETENDUE DE LA RECHERCHE

Compte tenu des documents considérés comme pertinents, le présent rapport de recherche a été établi de façon complète pour les parties de la demande qui se rapportent à l'invention ou pluralité d'inventions mentionnée en premier lieu dans les revendications, à savoir les revendications à ...

Les éléments figurant dans les

1. Revendications :
2. Revendications :
3. Revendications :
4. Revendications :

n'ont été pris en considération que dans le cadre de la recherche relative aux caractéristiques de l'invention ou de la pluralité d'inventions mentionnée en premier lieu dans les revendications.

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE RELATIF A LA DEMANDE

DE BREVET BELGE NO.

BE 8700143 (BO 0000242)

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus. Lesdits membres sont ceux contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 14/11/87

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
ES-A- 8604553		Aucun	

Pour tout renseignement concernant cette annexe :
voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82