



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :</b><br><b>C07D 417/12, A61K 31/425</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>A1</b> | <b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 00/05233</b><br><b>(43) Date de publication internationale:</b> 3 février 2000 (03.02.00)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR99/01724<br><b>(22) Date de dépôt international:</b> 15 juillet 1999 (15.07.99)<br><b>(30) Données relatives à la priorité:</b><br>98/09218 20 juillet 1998 (20.07.98) FR<br><b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b><br>SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).<br><b>(72) Inventeur; et</b><br><b>(75) Inventeur/Déposant (US seulement):</b> RADISSON, Joël [FR/FR]; 5, chemin du Muret, F-31600 Saubens (FR).<br><b>(74) Mandataire:</b> THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, Dépt. Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |           | <b>(81) Etats désignés:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).<br><br><b>Publiée</b><br><i>Avec rapport de recherche internationale.</i> |
| <b>(54) Title:</b> METHOD FOR PREPARING LINTITRIPT POTASSIUM SALT<br><b>(54) Titre:</b> PROCEDE POUR LA PREPARATION DU SEL POTASSIQUE DU LINTITRIPT<br><b>(57) Abstract</b><br><p>The invention concerns a method for preparing dihydrate potassium salt of 2-[[4-(2- chlorophenyl)-2- thiazolyl] carbamoyl] indole-1- acetic acid by reacting 2-[[4-(2- chlorophenyl)-2- thiazolyl] carbamoyl] indole-1- acetic acid or its C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl esters with potassium carbonate in a biphasic solvent system consisting of a mixture of water and a organic solvent hardly miscible with water, optionally re-crystallising the precipitated intermediate solvate and the resulting dihydrate potassium salt.</p> <b>(57) Abrégé</b><br><p>L'invention concerne un procédé pour la préparation du sel potassique dihydrate de l'acide 2-[[4-(2- chlorophényl)-2- thiazolyl] carbamoyl] indole-1- acétique, par réaction de l'acide 2-[[4-(2- chlorophényl)-2- thiazolyl] carbamoyl] indole-1- acétique ou de ses esters alkylés en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> avec du carbonate de potassium dans un système solvant biphasique constitué par un mélange d'eau et d'un solvant organique peu miscible à l'eau, éventuelle recristallisation dans l'eau du solvate intermédiaire précipité et le sel potassique dihydrate ainsi obtenu.</p> |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

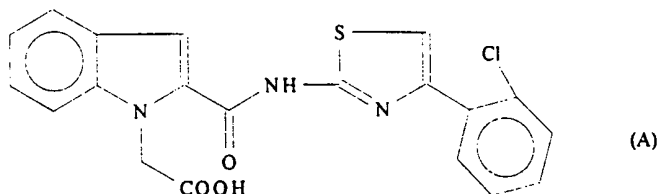
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |                                               |    |                                          |    |                       |
|----|---------------------------|----|-----------------------------------------------|----|------------------------------------------|----|-----------------------|
| AL | Albanie                   | ES | Espagne                                       | LS | Lesotho                                  | SI | Slovénie              |
| AM | Arménie                   | FI | Finlande                                      | LT | Lituanie                                 | SK | Slovaquie             |
| AT | Autriche                  | FR | France                                        | LU | Luxembourg                               | SN | Sénégal               |
| AU | Australie                 | GA | Gabon                                         | LV | Lettonie                                 | SZ | Swaziland             |
| AZ | Azerbaïdjan               | GB | Royaume-Uni                                   | MC | Monaco                                   | TD | Tchad                 |
| BA | Bosnie-Herzégovine        | GE | Géorgie                                       | MD | République de Moldova                    | TG | Togo                  |
| BB | Barbade                   | GH | Ghana                                         | MG | Madagascar                               | TJ | Tadjikistan           |
| BE | Belgique                  | GN | Guinée                                        | MK | Ex-République yougoslave<br>de Macédoine | TM | Turkménistan          |
| BF | Burkina Faso              | GR | Grèce                                         |    |                                          | TR | Turquie               |
| BG | Bulgarie                  | HU | Hongrie                                       | ML | Mali                                     | TT | Trinité-et-Tobago     |
| BJ | Bénin                     | IE | Irlande                                       | MN | Mongolie                                 | UA | Ukraine               |
| BR | Brésil                    | IL | Israël                                        | MR | Mauritanie                               | UG | Ouganda               |
| BY | Bélarus                   | IS | Islande                                       | MW | Malawi                                   | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada                    | IT | Italie                                        | MX | Mexique                                  | UZ | Ouzbékistan           |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon                                         | NE | Niger                                    | VN | Viet Nam              |
| CG | Congo                     | KE | Kenya                                         | NL | Pays-Bas                                 | YU | Yougoslavie           |
| CH | Suisse                    | KG | Kirghizistan                                  | NO | Norvège                                  | ZW | Zimbabwe              |
| CI | Côte d'Ivoire             | KP | République populaire<br>démocratique de Corée | NZ | Nouvelle-Zélande                         |    |                       |
| CM | Cameroun                  |    |                                               | PL | Pologne                                  |    |                       |
| CN | Chine                     | KR | République de Corée                           | PT | Portugal                                 |    |                       |
| CU | Cuba                      | KZ | Kazakstan                                     | RO | Roumanie                                 |    |                       |
| CZ | République tchèque        | LC | Sainte-Lucie                                  | RU | Fédération de Russie                     |    |                       |
| DE | Allemagne                 | LI | Liechtenstein                                 | SD | Soudan                                   |    |                       |
| DK | Danemark                  | LK | Sri Lanka                                     | SE | Suède                                    |    |                       |
| EE | Estonie                   | LR | Libéria                                       | SG | Singapour                                |    |                       |

## Procédé pour la préparation du sel potassique du lintitript

La présente invention concerne un procédé pour la préparation du sel potassique du 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate ainsi que les sels et les solvates préparés par ce procédé.

L'acide 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétique, représenté par la formule (A)



est un puissant antagoniste des récepteurs A de la cholécistokinine ( $CCK_A$ -antagoniste) décrit pour la première fois dans EP-A-0 420 040 et également connu sous sa Dénomination Commune Internationale "lintitript".

Le lintitript a été étudié sous forme d'acide libre mais, pour la préparation de compositions pharmaceutiques surtout à usage parentérale, l'utilisation de son sel potassique a été considérée comme avantageuse (WO 97/17064).

Dans EP-A-0 420040, le lintitript est préparé par réaction du 2-carboxyindol-1-ylacétate de méthyle avec le 2-amino-4-(2-chlorophényl)thiazole et par saponification du 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate de méthyle avec de l'hydroxyde de sodium et neutralisation avec de l'acide chlorhydrique. Le lintitript ainsi obtenu a cependant l'inconvénient d'absorber de l'acide chlorhydrique, ladite absorption ayant lieu en quantités non stéchiométriques.

Des essais de salification de l'acide 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétique avec un hydroxyde alcalin, effectués dans différents solvants, notamment dans de l'acétone ou de l'éthanol, ont conduit à des sels alcalins soit anhydres, soit solvatés, avec un contenu très variable en solvant, eau ou solvant organique. Cette non-reproductivité de la composition des sels n'est pas acceptable pour des produits pharmaceutiques.

De plus, l'utilisation d'hydroxydes alcalins, bases assez fortes, a comme conséquence l'arrachement de plus d'un proton à la molécule (A) ci-dessus et conduit à la formation de mélanges de sels complexes et, encore une fois, peu reproductibles.

Il a été maintenant trouvé que si l'on traite l'acide 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétique ou ses esters alkylés en  $C_1$ - $C_4$  avec du carbonate de potassium dans un solvant constitué par un mélange d'eau et d'un solvant peu miscible à l'eau, le sel potassique du lintitript peut être isolé à l'état pur et sous une forme cristalline bien déterminée par simple filtration.

Il a été enfin trouvé que le sel de potassium du lintitript peut être préparé avec des rendements excellents par saponification *in situ*, avec du carbonate de potassium, d'un 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate de ( $C_1$ - $C_4$ )alkyle dans le mélange

provenant de la réaction du 1-carboxyindolyl-1-acétate de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle avec le 2-amino-4-(2-chlorophényl)thiazole, sans donc isoler l'ester intermédiaire.

Ainsi, selon un de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation du sel potassique du lintitript, caractérisé en ce que l'on traite l'acide 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétique ou ses esters alkyliques en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> avec du carbonate de potassium dans un système solvant biphasique constitué par un mélange d'eau et d'un solvant organique peu miscible à l'eau, éventuellement on recristallise dans l'eau le solvate intermédiaire précipité et on isole le sel de potassium du lintitript ainsi obtenu.

Selon un aspect préféré, le procédé décrit ci-dessus est conduit à partir d'un 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, de préférence de l'ester méthylique.

La réaction à partir de l'acide 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétique ou de ses esters alkyliques en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, est conduite en mélangeant le produit dans le solvant peu miscible à l'eau, ajoutant du carbonate de potassium dans l'eau et chauffant le mélange pendant 1 à 30 heures. Après refroidissement, le sel de potassium du lintitript précipité peut être isolé selon les techniques usuelles et éventuellement recristallisé pour obtenir un produit exceptionnellement pur.

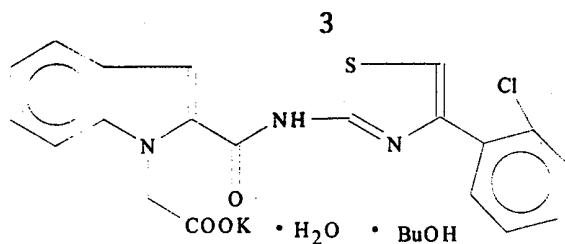
Le procédé de la présente invention, mis en oeuvre sur le lintript libre ou sur un de ses esters alkyliques en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> isolés ou dans le mélange provenant de la réaction du 1-carboxyindolyl-1-acétate de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle avec le 2-amino-4-(2-chlorophényl)thiazole, conduit en général à un sel hydraté dans lequel l'eau de cristallisation est bien déterminée. Le sel de potassium est en fait obtenu sous forme de dihydrate. Le sel anhydre peut être obtenu par déshydratation de l'hydraté.

Le lintitript potassique dihydrate constitue un aspect ultérieur de la présente invention.

Comme solvants peu miscibles à l'eau, on peut utiliser des solvants qui donnent avec de l'eau un système biphasique; par exemple des éthers, des alcools supérieurs, avantageusement, un butanol ou une (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)alcanone, telle que la méthyléthylcétone ou la méthylisobutylcétone. Parmi les butanols, le 2-butanol et l'isobutanol sont des solvants particulièrement avantageux.

Lorsqu'on utilise le *n*-butanol en tant que solvant peu miscible à l'eau, il peut s'avérer qu'un solvate du lintitript potassique avec le butanol utilisé et éventuellement avec de l'eau précipite du milieu réactionnel. Ce solvate peut être isolé et transformé dans le lintitript potassique dihydrate à l'état pur. Lorsque, comme butanol, on utilise le *n*-butanol, on obtient le 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate potassique monohydrate mono-*n*-butanolate qui précipite et qui est de préférence isolé pour permettre sa recristallisation dans l'eau et l'obtention du 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate potassique dihydrate très pur.

Le 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate potassique monohydrate mono-*n*-butanolate de formule (I)

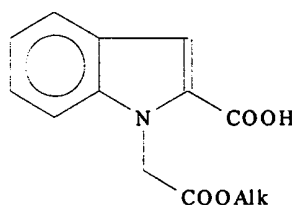


(I)

dans laquelle Bu est *n*-butyle, représente un objet ultérieur de la présente invention.

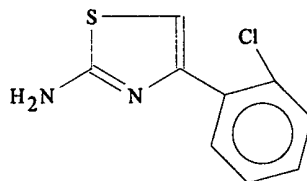
Par contre, lorsque l'on utilise le 2-butanol ou l'isobutanol, on n'obtient pas de solvate intermédiaire mais directement le lintitript potassique dihydrate, qui peut de toute façon être recristallisé dans l'eau si on souhaite obtenir un produit particulièrement pur.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation des sels alcalins du lintitript, caractérisé en ce qu'on traite un 2-carboxyindol-1-ylacétate de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle de formule (II)



(II)

dans laquelle Alk représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, avec le 2-amino-4-(2-chlorophényl)thiazole de formule (III),



(III)

on saponifie *in situ* le 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ainsi obtenu avec du carbonate de potassium dans un système solvant biphasique constitué par un mélange d'eau et d'un solvant organique peu miscible à l'eau, éventuellement on recristallise dans l'eau le solvate intermédiaire précipité et on isole le sel de potassium du lintitript ainsi obtenu.

La réaction entre le 2-carboxyindol-1-ylacétate de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et le 2-amino-4-(2-chlorophényl)thiazole est conduite en activant l'acide, par exemple à l'aide de chlorure de thionyle en présence de pyridine ou de diméthylformamide, et en effectuant le couplage avec l'amine en présence d'un agent de couplage tel que la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) et d'une base forte, par exemple la triéthylamine, dans un solvant opportun. Le composé ainsi obtenu est soit isolé selon les techniques habituelles, soit soumis directement à la réaction de saponification, cette option étant préférable du point de vue pratique et économique. Comme

solvant de couplage on peut bien utiliser le tétrahydrofurane, le chlorure de méthylène, le dichlorométhane.

La préparation des 2-carboxyindol-1-ylacétate de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle de formule (II) est décrite dans EP-A-0 420 040.

La préparation du 2-amino-4-(2-chlorophényl)thiazole de formule (III) est également décrite dans EP-A-0 420 040, ainsi que dans EP-A-0-192 998.

Aussi lorsque la saponification est effectuée sur un 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle présent dans le mélange provenant de la réaction du 1-carboxyindolyl-1-acétate de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle avec le 2-amino-4-(2-chlorophényl)thiazole, de façon avantageuse on utilise la méthylisobutylcétone ou un butanol comme solvant peu miscible à l'eau.

Le lintitript potassique dihydrate, qui est obtenu avec des rendements élevés sous une forme cristalline dense, bien filtrable, et aisément utilisable pour la préparation de formes pharmaceutiques aussi bien pour l'administration orale que pour l'administration parentérale, présente des maxima d'absorption à l'infrarouge caractéristiques, notamment à 3635 cm<sup>-1</sup>, 1660 cm<sup>-1</sup>, 1595 cm<sup>-1</sup>, 1550 cm<sup>-1</sup>, 1310 cm<sup>-1</sup>, 1285 cm<sup>-1</sup> et 745 cm<sup>-1</sup>.

Le lintitript potassique dihydrate ayant les maxima d'absorption caractéristiques à l'infrarouge ci-dessus constitue un objet préférentiel de la présente invention.

Le lintitript potassique dihydrate a été également caractérisé par diffractométrie des rayons X du monocristal avec un diffractomètre Rigaku AFC6S, graphite-monochromateur, source Cu-K $\alpha$ . Les données cristallographiques, notamment les distances interplanaires (a, b, c) les angles ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) et le volume de chaque cellule unitaire sont les suivantes:

$$\begin{aligned} a &= 10.453 (2) \text{ \AA} & b &= 13.171 (2) \text{ \AA} & c &= 8.253 (1) \text{ \AA} \\ \alpha &= 107.89 (1) & \beta &= 100.96 (1) & \gamma &= 89.74 (2) \\ \text{vol} &= 2631.44 \text{ \AA}^3 \\ Z &= 8 \end{aligned}$$

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

#### EXEMPLE 1

##### **2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate potassique dihydrate**

On chauffe au reflux pendant 3 heures 9,3 g (21,9 mmoles) de 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate de méthyle et 9,3 g (67,4 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 60 ml d'isobutanol et 40 ml d'eau. Après refroidissement, on filtre le précipité et on le rince à l'isobutanol et à l'eau. On obtient le composé du titre. P.f. 263-266°C (déc.)

#### EXEMPLE 2

##### **2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate potassique dihydrate**

On chauffe au reflux pendant 15 heures un mélange de 170 g de 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate de méthyle dans 1 l de méthyléthylcétone avec 500 ml d'eau et 2,8 équivalent de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Après refroidissement on filtre le précipité et on le rince à la méthyléthylcétone. On obtient le composé du titre. P.f. 263-266°C (déc.)

## EXEMPLE 3

**2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyle]indole-1-acétate potassique dihydrate**

On chauffe au reflux pendant 3 heures 13,9 g (32,7 mmoles) de 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyle]indole-1-acétate de méthyle avec 15 g de  $K_2CO_3$  dans 50 ml de méthylisobutylcétone et 50 ml d'eau. Après refroidissement, on filtre le précipité et on le rince à l'isobutanol et à l'eau. On obtient le composé du titre.

## EXEMPLE 4

**2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyle]indole-1-acétate potassique monohydrate mono-n-butanolate**

On dissout 204,5 (0,50 mole) de 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyle]indole-1-acétate de méthyle dans 500 ml de 1-butanol et on y ajoute une solution de 208 g (1,5 mole) de carbonate de alcalin dans 700 ml d'eau. La suspension est étérée jusqu'à 93°C en température de masse, puis chauffée au reflux pendant deux heures. On filtre le précipité et on le lave avec 400 ml de butanol, puis avec 900 ml d'eau. On obtient le composé du titre. P.f. 250-260 °C (déc.)

## EXEMPLE 5

**2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyle]indole-1-acétate potassique dihydrate**

On chauffe 100 g du composé de l'exemple 1 dans 500 ml d'eau. On laisse refroidir la solution et on filtre le précipité formé. On obtient 85,58 g du composé du titre. P.f. 263-266°C (déc.)

## EXEMPLE 6

**2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyle]indole-1-acétate potassique dihydrate**

On recristallise 9 g de produit de l'exemple 2 dans 60 ml de 1-butanol à 18% d'eau. On recristallise ensuite le précipité formé, sans séchage intermédiaire, dans 90 ml d'eau, sans étérage. On obtient le composé du titre sous forme particulièrement pure, à 99,95%.

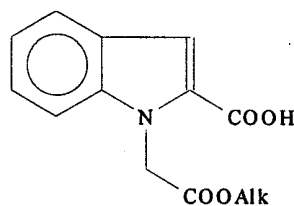
## EXEMPLE 7

**2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyle]indole-1-acétate potassique dihydrate**

On chauffe au reflux pendant 3 heures 9,3 g (21,9 mmoles) de 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyle]indole-1-acétate de méthyle et 9,3 g (67,4 mmoles) de  $K_2CO_3$  dans 60 ml de 2-butanol et 40 ml d'eau. Après refroidissement, on filtre le précipité et on le rince au 2-butanol et à l'eau. On obtient le composé du titre. P.f. 263-266°C (déc.).

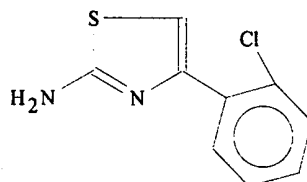
## REVENDICATIONS

1. Procédé pour la préparation du sel potassique dihydrate de l'acide 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétique, caractérisé en ce que l'on traite l'acide 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétique ou ses esters alkylés en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> avec du carbonate de potassium dans un système solvant biphasique constitué par un mélange d'eau et d'un solvant organique peu miscible à l'eau, éventuellement on recristallise dans l'eau le solvate intermédiaire précipité et on isole le sel potassique dihydrate ainsi obtenu.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, la réaction est conduite à partir d'un 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle.
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que, comme 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle on utilise le 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate de méthyle.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le solvant peu miscible à l'eau est choisi parmi les éthers, les butanols et les (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)alcanones.
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que, comme solvant peu miscible à l'eau, on utilise la méthylisobutylcétone ou la méthyléthylcétone.
6. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que comme solvant peu miscible à l'eau on utilise un butanol.
7. Procédé pour la préparation du sel potassique de l'acide 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétique, caractérisé en ce qu'on traite un 2-carboxyindol-1-ylacétate de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle de formule (II)



(II)

dans laquelle Alk représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, avec le 2-amino-4-(2-chlorophényl)thiazole de formule (III),



(III)

on saponifie *in situ* le 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle avec du carbonate de potassium dans un système solvant

biphasique constitué par un mélange d'eau et d'un solvant organique peu miscible à l'eau, éventuellement on recristallise dans l'eau le solvate intermédiaire précipité et on isole le sel de potassium dihydrate ainsi obtenu.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que, comme 2-carboxyindolyl-1-acétate de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle de départ, on utilise le 2-carboxyindolyl-1-acétate de méthyle.
9. Procédé selon la revendication 7 ou 8, caractérisé en ce que, comme solvant peu miscible à l'eau, on utilise la méthylisobutylcétone, la méthyléthylcétone ou un butanol.
10. Le 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate potassique dihydrate.
11. Le 2-[[4-(2-chlorophényl)-2-thiazolyl]carbamoyl]indole-1-acétate potassique monohydrate mono-*n*-butanolate.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01724

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/12 A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages           | Relevant to claim No. |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | EP 0 432 040 A (SANOFI)<br>12 June 1991 (1991-06-12)<br>claims 9,12                          | 1,10                  |
| A          | WO 97 17064 A (SANOFI)<br>15 May 1997 (1997-05-15)<br>cited in the application<br>claims 1,8 | 1,10                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 1999

Date of mailing of the international search report

02/11/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01724

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 432040 A                               | 12-06-1991          | FR 2655344 A               | 07-06-1991          |
|                                           |                     | FR 2661677 A               | 08-11-1991          |
|                                           |                     | AT 109145 T                | 15-08-1994          |
|                                           |                     | AU 628696 B                | 17-09-1992          |
|                                           |                     | AU 6777990 A               | 20-06-1991          |
|                                           |                     | CA 2031463 A               | 07-06-1991          |
|                                           |                     | DE 69011059 D              | 01-09-1994          |
|                                           |                     | DE 69011059 T              | 02-03-1995          |
|                                           |                     | DK 432040 T                | 31-10-1994          |
|                                           |                     | ES 2057490 T               | 16-10-1994          |
|                                           |                     | FI 905941 A,B,             | 07-06-1991          |
|                                           |                     | GR 3025940 T               | 30-04-1998          |
|                                           |                     | HK 1002030 A               | 24-07-1998          |
|                                           |                     | HU 9500526 A               | 30-10-1995          |
|                                           |                     | IE 68593 B                 | 26-06-1996          |
|                                           |                     | IL 96577 A                 | 24-06-1994          |
|                                           |                     | JP 10130147 A              | 19-05-1998          |
|                                           |                     | JP 2760903 B               | 04-06-1998          |
|                                           |                     | JP 3279374 A               | 10-12-1991          |
|                                           |                     | KR 147281 B                | 17-08-1998          |
|                                           |                     | LV 5802 A                  | 20-02-1997          |
|                                           |                     | MX 9203027 A               | 01-07-1992          |
|                                           |                     | NO 179584 B                | 29-07-1996          |
|                                           |                     | PT 96066 A,B               | 30-09-1991          |
|                                           |                     | US 5189049 A               | 23-02-1993          |
| WO 9717064 A                              | 15-05-1997          | FR 2740686 A               | 09-05-1997          |
|                                           |                     | AU 7499096 A               | 29-05-1997          |
|                                           |                     | BR 9611367 A               | 23-02-1999          |
|                                           |                     | CA 2234140 A               | 15-05-1997          |
|                                           |                     | CN 1203527 A               | 30-12-1998          |
|                                           |                     | CZ 9801231 A               | 15-07-1998          |
|                                           |                     | EP 0858325 A               | 19-08-1998          |
|                                           |                     | HU 9900016 A               | 28-06-1999          |
|                                           |                     | JP 11507945 T              | 13-07-1999          |
|                                           |                     | NO 981967 A                | 30-06-1998          |
|                                           |                     | NZ 321616 A                | 29-04-1999          |
|                                           |                     | PL 326451 A                | 28-09-1998          |
|                                           |                     | SK 52598 A                 | 07-10-1998          |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/TR 99/01724

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D417/12 A61K31/425

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie ° | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents            | no. des revendications visées |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| A           | EP 0 432 040 A (SANOFI)<br>12 juin 1991 (1991-06-12)<br>revendications 9,12<br>---                        | 1,10                          |
| A           | WO 97 17064 A (SANOFI)<br>15 mai 1997 (1997-05-15)<br>cité dans la demande<br>revendications 1,8<br>----- | 1,10                          |



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 octobre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/11/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs : nombres de familles de brevets

Demr Internationale No

PCT/FR 99/01724

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|-------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| EP 432040 A                                     | 12-06-1991             | FR 2655344 A                            | 07-06-1991             |
|                                                 |                        | FR 2661677 A                            | 08-11-1991             |
|                                                 |                        | AT 109145 T                             | 15-08-1994             |
|                                                 |                        | AU 628696 B                             | 17-09-1992             |
|                                                 |                        | AU 6777990 A                            | 20-06-1991             |
|                                                 |                        | CA 2031463 A                            | 07-06-1991             |
|                                                 |                        | DE 69011059 D                           | 01-09-1994             |
|                                                 |                        | DE 69011059 T                           | 02-03-1995             |
|                                                 |                        | DK 432040 T                             | 31-10-1994             |
|                                                 |                        | ES 2057490 T                            | 16-10-1994             |
|                                                 |                        | FI 905941 A,B,                          | 07-06-1991             |
|                                                 |                        | GR 3025940 T                            | 30-04-1998             |
|                                                 |                        | HK 1002030 A                            | 24-07-1998             |
|                                                 |                        | HU 9500526 A                            | 30-10-1995             |
|                                                 |                        | IE 68593 B                              | 26-06-1996             |
|                                                 |                        | IL 96577 A                              | 24-06-1994             |
|                                                 |                        | JP 10130147 A                           | 19-05-1998             |
|                                                 |                        | JP 2760903 B                            | 04-06-1998             |
|                                                 |                        | JP 3279374 A                            | 10-12-1991             |
|                                                 |                        | KR 147281 B                             | 17-08-1998             |
|                                                 |                        | LV 5802 A                               | 20-02-1997             |
|                                                 |                        | MX 9203027 A                            | 01-07-1992             |
|                                                 |                        | NO 179584 B                             | 29-07-1996             |
|                                                 |                        | PT 96066 A,B                            | 30-09-1991             |
|                                                 |                        | US 5189049 A                            | 23-02-1993             |
| WO 9717064 A                                    | 15-05-1997             | FR 2740686 A                            | 09-05-1997             |
|                                                 |                        | AU 7499096 A                            | 29-05-1997             |
|                                                 |                        | BR 9611367 A                            | 23-02-1999             |
|                                                 |                        | CA 2234140 A                            | 15-05-1997             |
|                                                 |                        | CN 1203527 A                            | 30-12-1998             |
|                                                 |                        | CZ 9801231 A                            | 15-07-1998             |
|                                                 |                        | EP 0858325 A                            | 19-08-1998             |
|                                                 |                        | HU 9900016 A                            | 28-06-1999             |
|                                                 |                        | JP 11507945 T                           | 13-07-1999             |
|                                                 |                        | NO 981967 A                             | 30-06-1998             |
|                                                 |                        | NZ 321616 A                             | 29-04-1999             |
|                                                 |                        | PL 326451 A                             | 28-09-1998             |
|                                                 |                        | SK 52598 A                              | 07-10-1998             |