

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 25952

(54) Dérivés de thioéthylamide, utiles comme bloqueurs d'histamine H₂.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 307/52; A 61 K 31/40;
C 07 D 333/14, 405/06, 409/06.

(22) Date de dépôt..... 5 décembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 7 décembre 1979, n° 159510/1979.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 25 du 19-6-1981.

(71) Déposant : Société dite : SHIONOGI & CO., LTD., résidant au Japon.

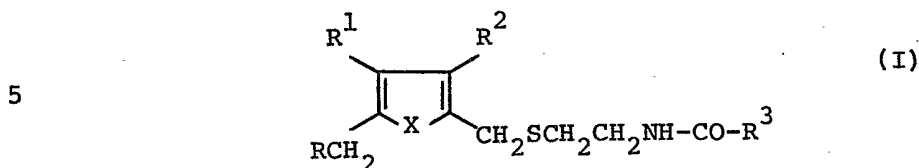
(72) Invention de : Kentaro Hirai, Shigeru Matsutani, Teruyuki Ishiba, Itsuo Makino, Masami Doteuchi et Koichi Otani.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Novapat et cabinet Chereau,
107, bd Péreire, 75017 Paris.

1.

La présente invention se rapporte à des composés
ayant la formule :

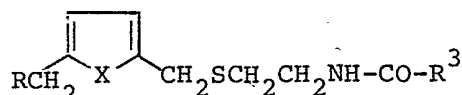


où R est le groupe diméthylamino ou 1-pyrrolidinyle; R^1 et R^2
 10 représentent chacun l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ;
 R^3 est l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_3 (substitué de
 manière facultative par un membre choisi dans le groupe se com-
 posant de groupes cyano, alcoxy en C_1-C_3 , phényle, et d'un
 groupe hétérocyclique pentagonal ou hexagonal), un groupe cyclo-
 15 alkyle en C_3-C_6 , un groupe alkényle en C_2-C_5 (substitué de ma-
 nière facultative par un membre choisi dans le groupe se compo-
 sant de groupes alcoxy en C_1-C_3 , phényle et phénoxy), un grou-
 pe aryle en C_6-C_{10} (substitué de manière facultative par un ou
 deux membres choisis dans le groupe se composant de groupes
 20 hydroxy, halogène, nitro, sulfamoyle, alkyle en C_1-C_3 , alcoxy
 en C_1-C_3 , alcanoyle en C_1-C_3 , alcoxycarbonyle en C_2-C_4 , dialkyl-
 amino en C_2-C_4 et alcanesulfonyle en C_1-C_3), ou un groupe hé-
 térocyclique pentagonal ou hexagonal (éventuellement substitué
 par un membre choisi dans le groupe se composant de groupes

2.

oxo, halogène, alkyle en C_1-C_3 et alcoxy en C_1-C_3) et X est l'oxygène ou le soufre, ainsi qu'à leurs sels d'addition avec les acides, pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement, la présente invention se rapporte à des composés ayant la formule :



où R, R^3 et X sont chacun tels que définis ci-dessus.

Une illustration concrète des termes utilisés dans la définition ci-dessus est indiquée ci-dessous : le groupe "alkyle" comprend les groupes méthyle, éthyle, propyle, et isopropyle; le groupe "cycloalkyle" comprend les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc.; le groupe "alkényle" comprend les groupes vinyle, allyle, butényle, butadiényle, pentadiényle, etc.; le groupe "alcoxy" comprend les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy et isopropoxy; le groupe "alcoxycarbonyle" comprend les groupes méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, et propoxycarbonyle; le groupe "alcanoyle" comprend les groupes formyle, acétyle et propionyle; le groupe "dialkylamino" comprend les groupes diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino et méthylpropylamino; le groupe "alcanesulfonyle" comprend les groupes méthanesulfonyle, éthanesulfonyle, propanesulfonyle, isopropanesulfonyle; le terme "halogène" comprend le fluor, le chlore, le brome, l'iode, etc.; le groupe "aryle" comprend les groupes phényle, naphthyle, etc.; et l'expression "noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal" comprend les groupes furyle, thiényle, pyridyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, etc.

Les sels d'addition avec les acides, pharmaceutiquement acceptables, comprennent les sels d'acides minéraux (par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique) et des sels d'acides organiques (par exemple

3.

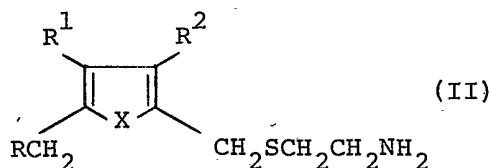
l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide oxalique, l'acide lactique, l'acide succinique, l'acide tartrique, l'acide mandélique, l'acide méthanesulfonique).

Comme bloqueurs d'histamine H_2 appartenant à ce type, la cimétidine est décrite dans l'article de G. J. Durant, C.R. Ganellin et collaborateurs dans l'article J. Med. Chem., Vol. 20, 901 (1977; brevets américains n° 3.876.647, n° 3.897.444 et n° 3.975.530).

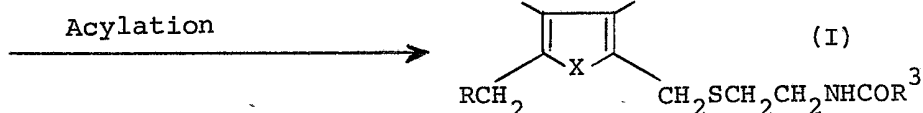
Un objet de la présente invention est de prévoir les nouveaux dérivés de thioéthylamide (I) présentant une excellente activité de blocage d'histamine H_2 .

Les composés recherchés (I) de la présente invention sont préparés selon le schéma suivant :

15



20



25

où R, R^1 , R^2 , R^3 et X sont chacun tels que définis ci-dessus.

Ainsi, les composés (I) sont préparés en faisant réagir les amines de départ (II) avec un agent d'acylation contenant une partie R^3CO- . Cette acylation peut être réalisée de manière appropriée de façon classique telle qu'un procédé à l'anhydride d'acide, un procédé au chlorure d'acide, un procédé à l'acide/DCC ou un procédé à l'acide/triphénylphosphine. Des exemples de réalisation à titre d'illustration de l'acylation adoptée dans la présente invention sont présentés comme suit :

4.

a) Procédé à l'anhydride d'acide :

L'amine (II) est mise à réagir avec l'anhydride d'acide correspondant, ou l'anhydride mixte, par exemple $(R^3CO)_2O$, $R^3COOCOC_2H_5$. La réaction est conduite dans un sol-
5 vant approprié, par exemple la pyridine, à la température ambiante ou en chauffant jusqu'à la température de reflux.

b) Procédé au chlorure d'acide

L'amine (II) est mise à réagir avec le chlorure d'acide correspondant R^3COCl en présence d'un agent d'enlè-
10 vement d'acide, tel que la pyridine, la triéthylamine, l'HMPA, qui sert également de solvant. La réaction est conduite à la température ambiante ou en refroidissant ou en chauffant.

c) Procédé à l'acide/DCC :

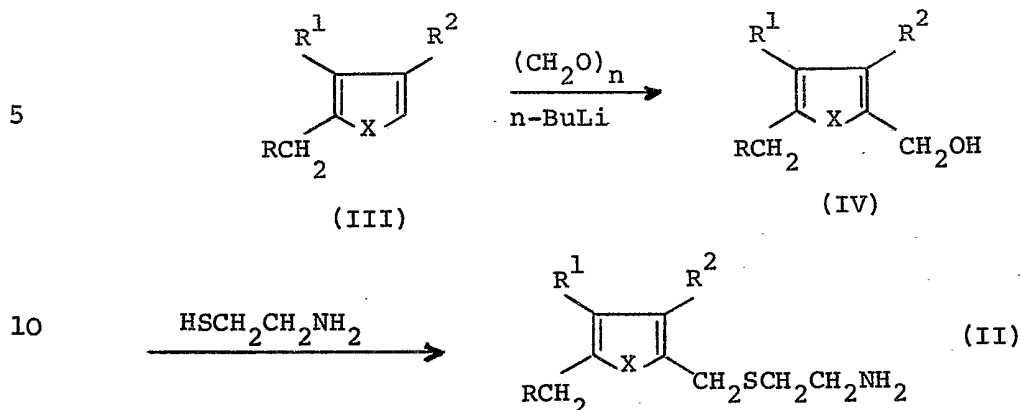
15 L'amine (II) est mise à réagir avec l'acide libre correspondant R^3COOH en présence de DDC (dicyclohexylcarbodiimide) dans un solvant approprié tel que le dichloroéthane, le chloroforme, l'éther, la diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, à la température ambiante ou en chauffant.

20 d) Procédé à l'acide/triphénylphosphine/disulfure :

L'amine (II) est mise à réagir avec l'acide libre correspondant R^3COOH en présence de triphénylphosphine et d'un disulfure (par exemple le disulfure de 2,2'-bis(N-méthylformamidophényle), le disulfure de 2,2'-dipyridyle). La réaction
25 tion peut être réalisée dans un solvant tel que l'acétonitrile.

Les amines de départ (II) peuvent être préparées selon le schéma suivant :

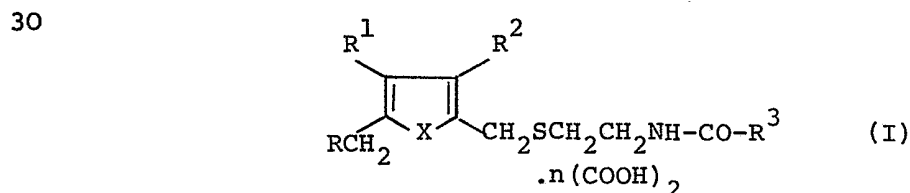
5.



où R, R¹ et R² sont chacun tels que définis ci-dessus.

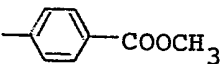
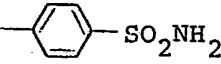
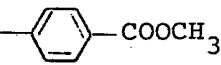
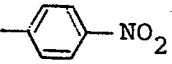
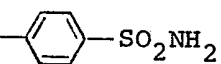
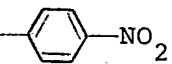
15 Ainsi, les composés (II) peuvent être préparés en faisant réagir les composés (III) avec du paraformaldéhyde (CH₂O)_n en présence de butyllithium n-BuLi et en faisant réagir les alcools résultants (IV) avec la 2-mercaptoéthylamine, en présence d'acide chlorhydrique concentré comme agent de
20 condensation.

Les composés (I) de la présente invention et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables se lient avec le site (ou l'emplacement) actif du récepteur d'histamine H₂ en compétition avec l'histamine, pour présenter
25 une activité de blocage d'histamine H₂. Dans le tableau ci-dessous, la colonne pA₂ présente le degré d'inhibition du nombre de palpitations de l'oreillette énucléée de cochons d'Inde par les composés (I) (sous forme d'oxalates).



6.

TABLEAU

Test n°	R	R ¹	R ²	R ³	X	n	pA ₂
5	1	(CH ₃) ₂ N-	H	H		0	1 6,19
	2	"	"	"		"	2,5 6,08
10	3	"	"	"		"	1 6,17
	4	"	"	"		"	0 6,33
15	5	"	"	"	-CH=CH-CH=CH-CH ₃	"	1 5,72
	6	"	"	"	-H	"	1,5 5,73
20	7	"	"	"		"	1 6,82
	8		H	H		S	1 6,26
25	9	"	"	"		"	1 6,04
	10	"	CH ₃	H		"	0 5,66
30	11	"	H	-CH(CH ₃) ₂		"	1,5 6,30
	12	"	CH ₃	H		O	1 6,07
35	13	Cimétidine					6,63

7.

Note : La valeur de pA_2 est définie comme étant le cologarithme de la concentration du composé (I) exigée pour déplacer d'une valeur double la réponse à la dose d'histamine vers le côté des concentrations élevées

5 [Ariens, E.J., Molecular Pharmacology, 1 (1964), Academic Press, New York et Londres].

En outre, l'oxalate de N-[2-[[5-diméthylaminométhyl-2-furyl)-méthyl]thio]éthyl]-4-sulfamoylbenzamide présentait une valeur de DE_{50} de 2,54 mg/kg dans l'activité d'inhibition de la sécrétion d'acide de l'estomac, testée sur des rats dits 10 Donryu, où l'antagonisme vis-à-vis de l'histamine a été confirmé en mesurant la valeur de pH dans l'estomac; la toxicité aiguë DL_{50} est de 150 mg/kg par voie intraveineuse et de plus de 1.000 mg/kg par voie orale chez les souris. Les autres 15 composés présentaient également des activités semblables.

En conséquence, les composés (I) de la présente invention présentant une inhibition puissante d'histamine H_2 sont utiles comme remèdes à des maladies dont on peut améliorer les effets par l'inhibition de l'activité d'histamine H_2 , 20 par exemple des ulcères d'estomac.

Les composés (I) de la présente invention ou leurs sels d'addition avec les acides, pharmaceutiquement acceptables, peuvent être administrés par voie orale ou parentérale. Dans l'utilisation sous forme d'injection, les composés (I) 25 peuvent être administrés sous la forme de solutions aqueuses par des techniques classiques telles que l'administration intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. Les composés (I) peuvent être scellés dans des ampoules sous la forme d'une solution mais peuvent être de préférence conservés sous forme de cristaux, de cristaux fins ou de produits de lyophilisation 30 dans des ampoules ou des fioles et dissous dans l'eau immédiatement avant l'utilisation.

En outre, les composés (I) ou leurs sels d'addition avec les acides, pharmaceutiquement acceptables, peuvent être 35 formulés suivant des préparations externes ou internes en combinaison avec des additifs pharmaceutiquement acceptables, tels que des diluants (par exemple l'amidon, le saccharose, le

8.

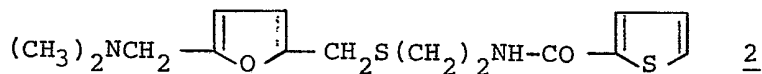
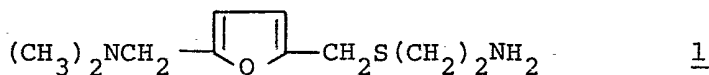
lactose, le carbonate de calcium, le kaolin), des produits de charge (par exemple le lactose, l'amidon, le phosphate de calcium, le kaolin, la bentonite ou le talc), des lubrifiants (par exemple l'acide stéarique, le benzoate de sodium) et analogues. Ces formulations comprennent des solutions, des suspensions, des poudres, des granulés, des capsules, des tablettes ou des comprimés, des injections, des émulsions et des suppositoires, et ces préparations peuvent être préparées d'une manière classique pour la pratique pharmaceutique.

Une dose quotidienne appropriée des composés (I) est ordinairement de 2-40 mg/kg de poids corporel, suivant 2 ou 3 doses divisées pour traiter des malades souffrant d'ulcères d'estomac. Cependant, une telle dose peut être augmentée ou diminuée de manière appropriée selon les symptômes, les histoires des malades, les âges et les sexes de ces malades.

Des exemples de réalisation pratiques et actuellement préférés de la présente invention sont indiqués à titre d'illustration dans les exemples suivants.

EXEMPLE 1

Préparation de N-[2-[[(5-diméthylaminométhyl-2-furyl)méthyl]thio]éthyl]-2-thiophénecarbonamide :



A une solution du composé 1 (0,428 g) dans l'HMPA (2 ml), on ajoute du chlorure de 2-thénioyle (0,322 g) en refroidissant par de la glace, le mélange résultant est agité à la température ambiante pendant 2 heures et on le laisse reposer toute la nuit. Le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et agité avec de l'éther. La couche organique est lavée avec de

9.

l'eau, séchée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice/méthanol pour donner le composé 2 sous forme d'huile.

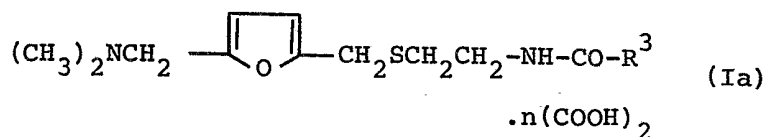
RMN, δ CDCl_3 : 2,27 (6H), 3,45 (2H), 3,80 (2H), 6,77 (1H, large), 6,18 (2H).

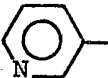
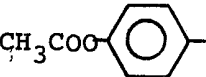
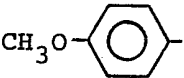
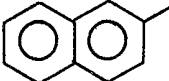
Le produit est traité avec une solution d'acide oxalique/éthanol et puis avec de l'éther pour donner l'oxalate du composé 2 (0,51 g). p.f. 117-118°C (décomposition) (recristallisé dans l'éthanol). Analyse calculée pour

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 \cdot (\text{COOH})_2$: C, 49,26; H, 5,35; N, 6,76; S, 15,47.
 Trouvé : C, 49,27; H, 5,41; N, 6,71; S, 15,44.

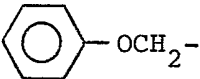
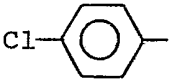
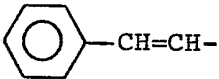
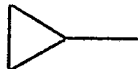
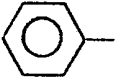
EXEMPLES 2-12

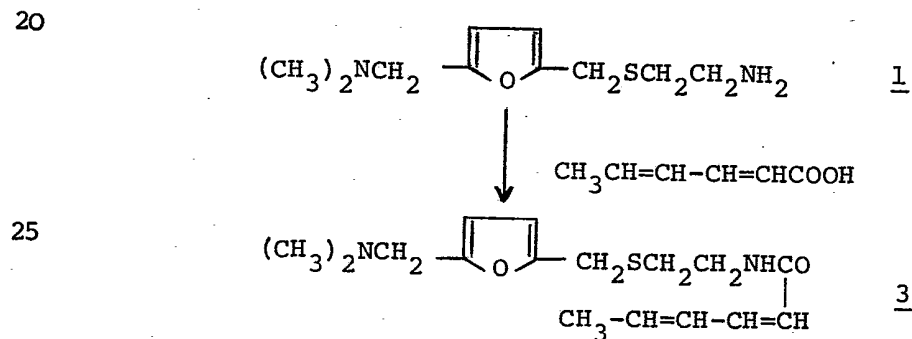
La réaction est réalisée comme dans l'exemple 1 en utilisant le composé 1, et, de ce fait, on obtient les produits suivants (Ia) :



Exemple n°	R^3	n	p.f. (°C)	Rendement (%)
25	2 	2,5	152-154 (décomposition)	57,0
	3 	0	77-79	82,0
30	4 $\text{CH}_2=\text{CH}-$	0	huile	-
	5 	1	104-114 (décomposition)	70,8
35	6 	1	134-135 (décomposition)	67,0

10

7		1	112-114 (décomposition)	40,3
8		1	103-106 (décomposition)	73,7
5				
9		1	122-125 (décomposition)	24,6
10				
10		1	75-78 (décomposition)	24,5
11	CH_3-	0	huile	-
12		1	131-133	67,4
15				

EXEMPLE 13

A une solution du composé 1 (0,428 g) et d'acide sorbique (0,225 g) dans du chloroforme (10 ml), on ajoute de la DCC (0,413 g) et le mélange résultant est agité à la température ambiante pendant 1 heure et demie. On laisse le mélange réactionnel reposer toute la nuit et le précipité est séparé par filtration. Le filtrat est concentré, et le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice/méthanol pour donner le composé 3 sous forme d'huile.

11.

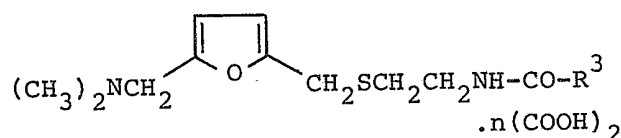
RMN δ CDCl₃: 1,83 (d., J=5, 3H), 2,25 (6H), 3,43 (2H), 3,73 (2H), 6,15 (2H).

Le produit est traité avec une solution d'acide oxalique/méthanol et puis avec de l'éther pour donner l'oxalate du composé 3 (0,4 g). Le rendement est 50 %. p.f. 95-97°C (décomposition) (recristallisé dans l'éthanol).
Analyse calculée pour C₁₆H₂₄N₂SO₂.(COOH)₂.1/2H₂O: C, 53,65; H, 6,63; N, 6,95; S, 7,96. Trouvé : C, 53,56; H, 6,71; N, 6,81; S, 7,61.

EXEMPLES 14-15

La réaction est réalisée comme dans l'exemple 13 en utilisant le composé 1, et, de ce fait, on obtient les produits suivants :

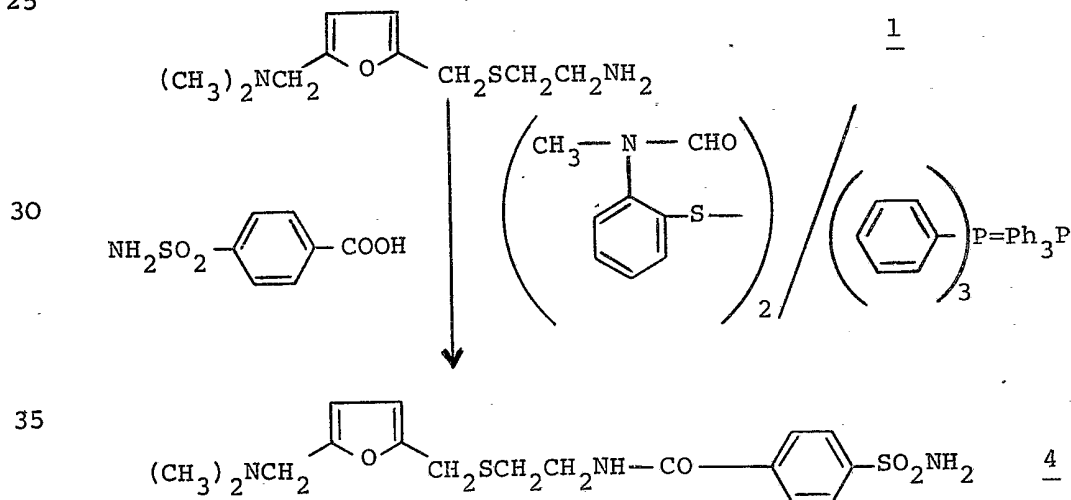
15



Exemple n°	R ³	n	p.f. (°C)	Rendement (%)
14	H	1,5	110-113 (décomposition)	80,6
15	CN-CH ₂ -	1	140-142 (décomposition)	62,8

EXEMPLE 16

25



12.

Une suspension de disulfure de 2,2'-bis(N-méthylformamidophényle) (0,997 g), de triphénylphosphine (0,715 g) et d'acide 4-sulfamoylbenzoïque (0,604 g) dans de l'acétonitrile (15 ml) est agitée pendant 70 minutes. Le composé 1 (0,643 g) est ajouté à la suspension, qui est agitée à la température ambiante pendant 2 heures. On laisse le mélange réactionnel reposer toute la nuit et le précipité est séparé par filtration. Le filtrat est concentré et le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice/méthanol pour donner le composé 4 sous forme d'huile.

RMN, δ CDCl₃: 2,13 (6H), 3,32 (2H), 3,68 (2H), 4,08 (large, 2H), 6,08 (2H), 7,40 (large, 1H), 7,70 (4H).

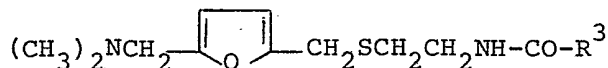
Le produit est traité avec une solution d'acide oxalique/éthanol et puis avec de l'éther pour donner l'oxalate du composé 4 (0,93 g). Le rendement est 63,7 %. p.f. 126-128°C (décomposition).

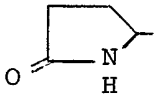
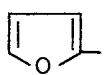
Analyse calculée pour C₁₇H₂₃N₃O₄S₂·(COOH)₂: C, 46,81; H, 5,17; N, 8,62; S, 13,15. Trouvé : C, 46,74; H, 5,09; N, 8,48; S, 13,19.

La réaction est réalisée de manière semblable en utilisant du disulfure de 2,2'-dipyridyle au lieu de disulfure de 2,2'-bis(N-méthylformamidophényle). Le rendement est 57,2 %.

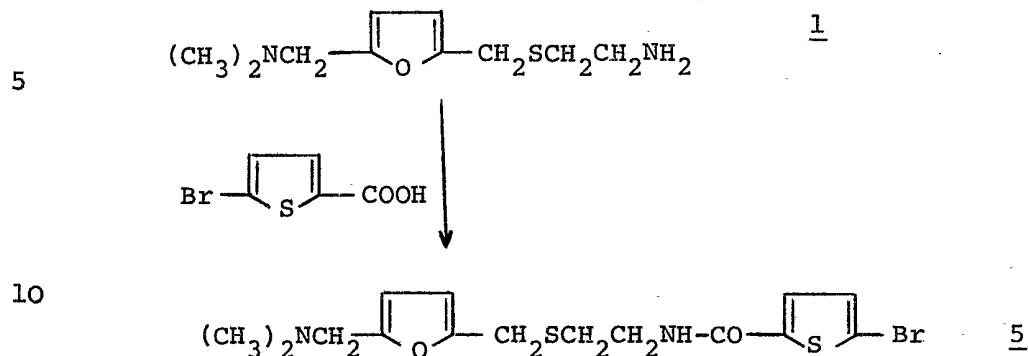
EXEMPLES 17-18

La réaction est réalisée comme dans l'exemple 16 en utilisant le composé 1, et, de ce fait, on obtient les produits suivants :



Exemple n°	R ³	Aspect	RMN δ CDCl ₃
17		huile	2,23 (6H), 3,40 (2H), 3,70 (2H), 6,10 (2H)
18		huile	2,25 (6H), 3,42 (2H), 3,75 (2H), 6,12 (2H)

13.

EXEMPLE 19

Dans une solution d'acide 5-bromothiophène-2-carbo-
 15 xylique (0,977 g) dans l'HMPA (5 ml) et dans l'acétonitrile
 (0,5 ml) refroidi à -10°C , on ajoute du chlorure de thionyle
 (0,28 ml) et le mélange résultant est agité à la même tempé-
 rature pendant 20 minutes. Le composé 1 (0,643 g) est ajou-
 té au mélange, qui est agité à la température ambiante pen-
 20 dant 3 heures, et on le laisse reposer toute la nuit. Le mé-
 lange réactionnel est neutralisé avec une solution aqueuse
 de bicarbonate de sodium et agité avec de l'acétate d'éthy-
 le. La couche organique est lavée avec de l'eau, séchée et
 concentrée. Le résidu est chromatographié sur une colonne
 25 de gel de silice/méthanol, et l'éluat est concentré pour don-
 ner une huile. L'huile est traitée avec de l'acide oxalique/
 éthanol et puis avec de l'éther pour donner l'oxalate du com-
 posé 5 (0,81 g).

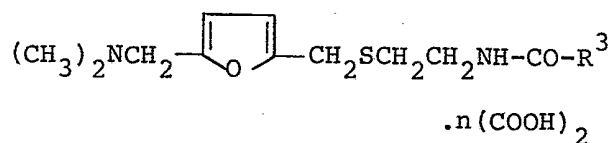
Le rendement est 55 %. p.f. $133-135^\circ\text{C}$ (décomposi-
 30 tion).

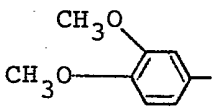
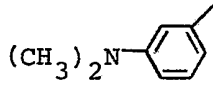
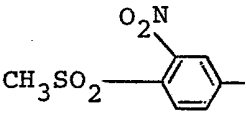
Analyse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Br} \cdot (\text{COOH})_2$: C, 41,38;
 H, 4,29; N, 5,68; S, 13,00; Br, 16,19. Trouvé : C, 41,30;
 H, 4,20; N, 5,70; S, 12,78; Br, 16,55.

EXEMPLES 20-22

35 La réaction est réalisée comme dans l'exemple 19
 en utilisant le composé 1, et, de ce fait, on obtient les
 produits suivants :

14.



Exemple n°	R ³	n	p.f. (°C)	Rendement (%)
20		1	113-115 (décomposition)	57,1
21		2	136-138 (décomposition)	65,5
22		1	157-159 (décomposition)	65,2

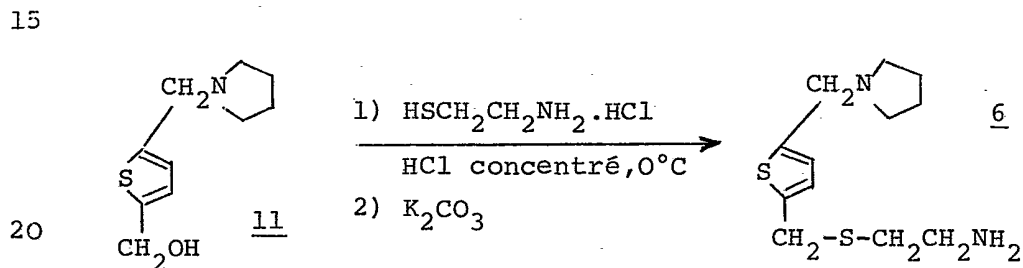
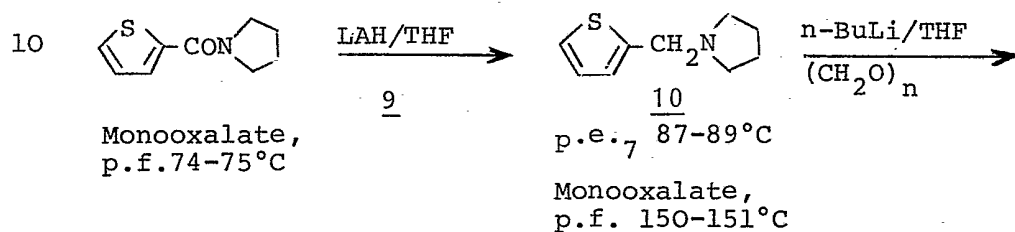
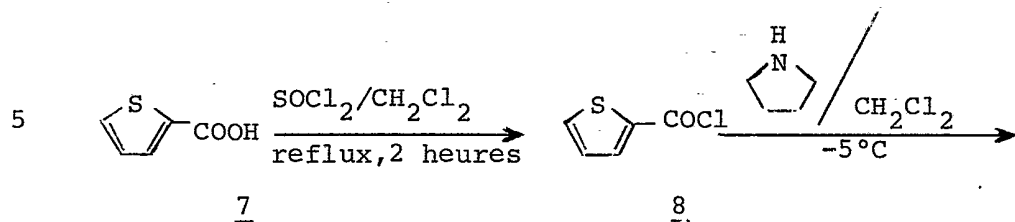
Note : Préparation du composé 1 : on se réfère au brevet américain n° 4.165.377.

EXEMPLES 23-34

Les composés (Ib) sont préparés à partir du composé 6 ci-dessus selon les procédés respectifs :

16.

Note : Le composé 6 est préparé selon le procédé suivant :

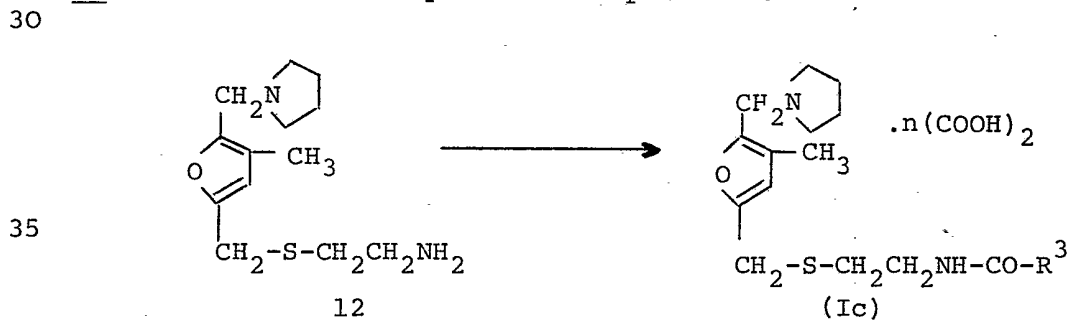


(Brevet belge n° 867.105)

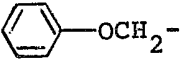
25 LAH = Hydrure de lithium et d'aluminium
THF = Tétrahydrofurane

EXEMPLES 35-45

Les produits (Ic) sont préparés à partir du composé 12 suivant selon les procédés respectifs :

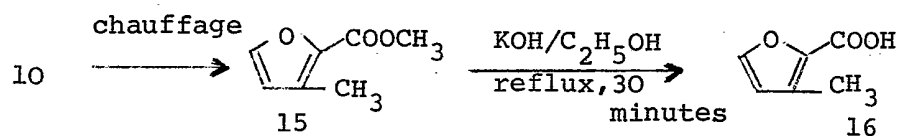
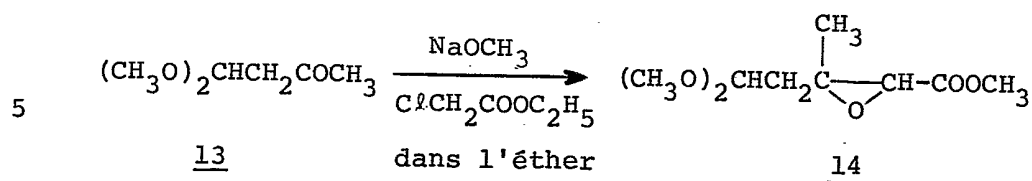
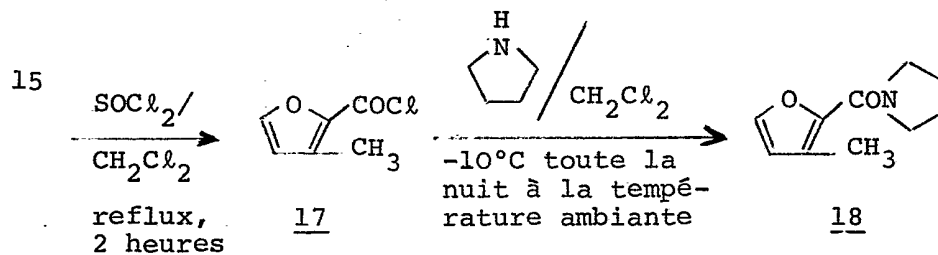


17.

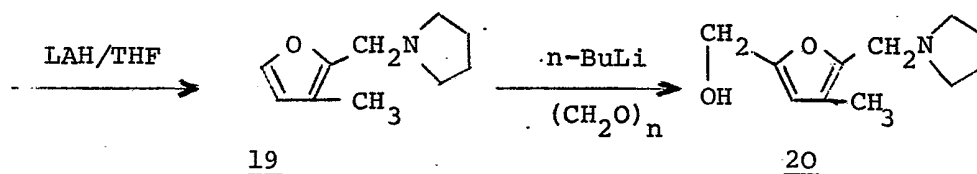
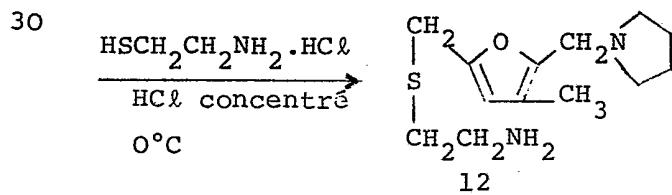
	Exem- ple n°	R ³	n	p.f. (°C)	Rende- ment (%)	Procédé
	35	H	1	101-102	57	c
5	36	CH ₃ -	1	huile	70	a
	37		1	"	40	b
10	38		1	"	56	"
	39	CH ₃ OCO- 	1	164-165	48	"
15	40		1	112-114	38	"
	41		1	huile	29	"
20	42	CH ₃ O- 	1	"	34	"
	43	O ₂ N- 	1	165-166 (décompo- sition)	63	d
25	44	H ₂ NSO ₂ - 	1	huile	65	"
30	45	CH ₃ CH=CH-CH=CH-	1	"	80	"

18.

Le composé 12 est préparé selon le procédé suivant :

p.e.₁₃ 83-88°C

20

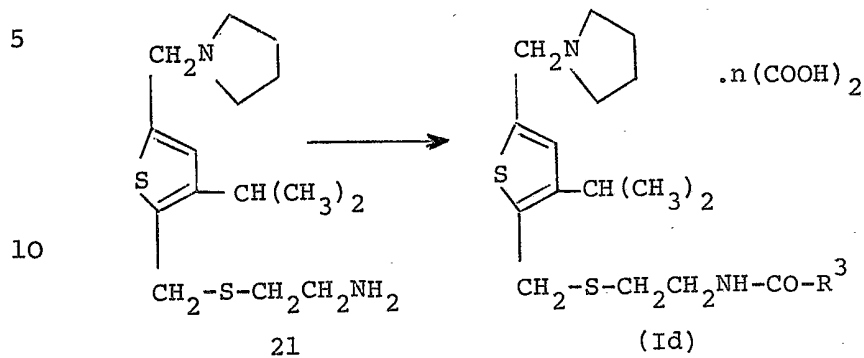
p.e.₉ 80-82°C

35 (Org.Syn.Coll., 4,649; brevet britannique n° 2.006.771)

19.

EXEMPLES 46-49

Les produits (Id) sont préparés à partir du composé suivant 21 selon les procédés respectifs :

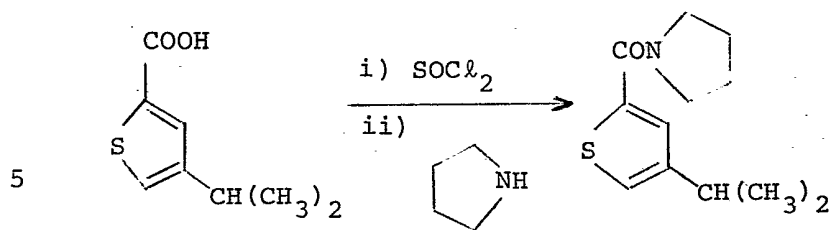


15 Exem- ple n°	R ³	n	p.f. (°C)	Rende- ment (%)	Procédé
46		1,5	149-152 (décompo- sition)	80	b
20 47	H-	1	159-161 (décompo- sition)	68,8	c
48		1	172-174 (décompo- sition)	78,7	b
25 49		1	195-197 (décompo- sition)	56,5	d

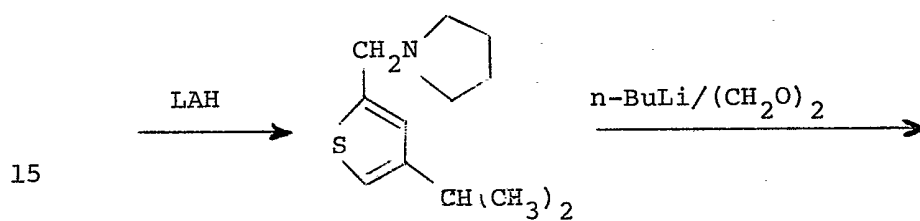
30

Note : Le composé 21 est préparé selon le procédé suivant :

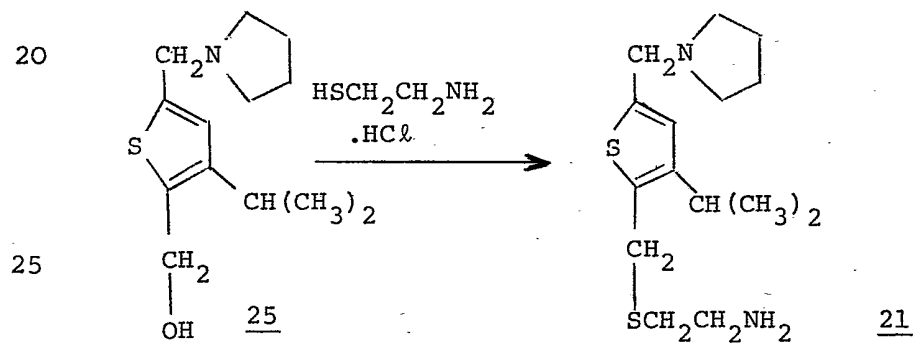
20.

2223(J. Am. Chem. Soc., 77, 4066 (1955))

10

24 p.e.₄ 109-112°C

20

p.e.₃ 142-145°Cp.e._{0,6} 165-172°C

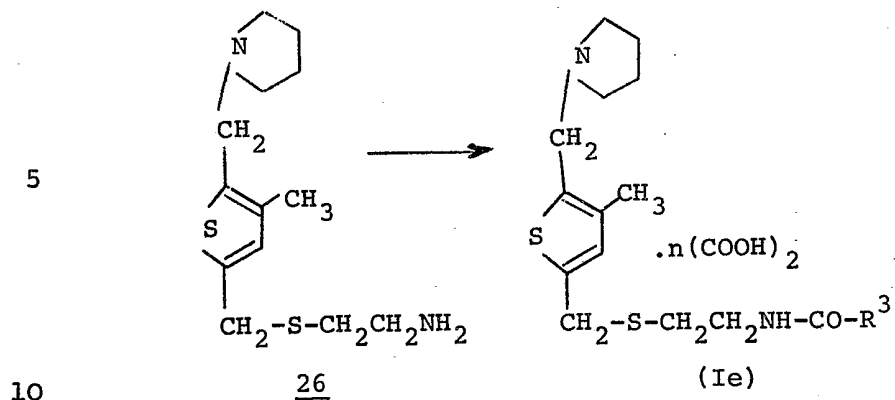
30

EXEMPLES 50-53

Les produits (Ie) sont préparés à partir du composé 26 suivant selon les procédés respectifs :

35

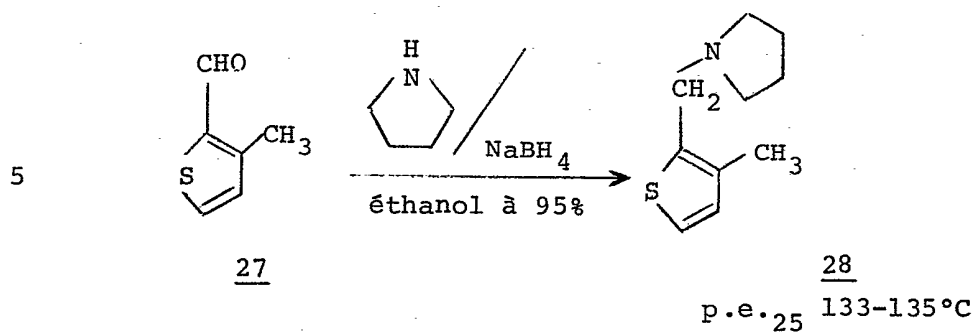
21.



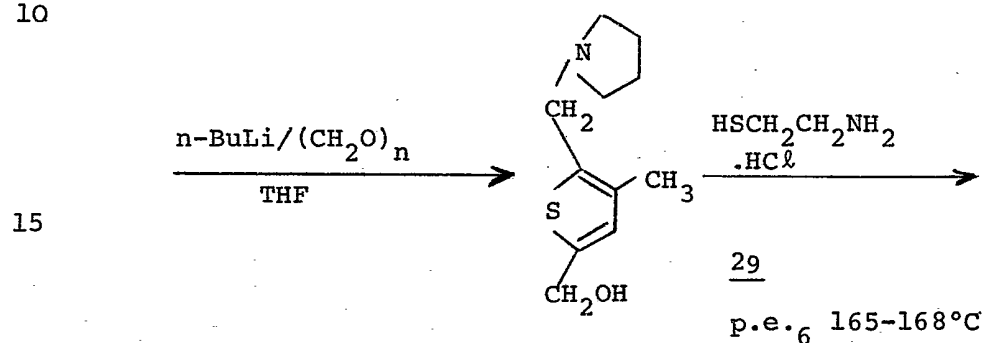
Exem- ple n°	R ³	n	p.f. (°C)	Rendement (%)	Procédé
15					
50	H	1,5	150-153 (décomposi- tion)	86,5	c
20					
51	H ₂ NSO ₂ - 	0	111-113	29,4	d
52		1,5	155-157 (décomposi- tion)	84,2	b
25					
53	CH ₃ OCO- 	1	182-189 (décomposi- tion)	62,1	b

30 Note : Le composé 26 est préparé selon le procédé suivant :

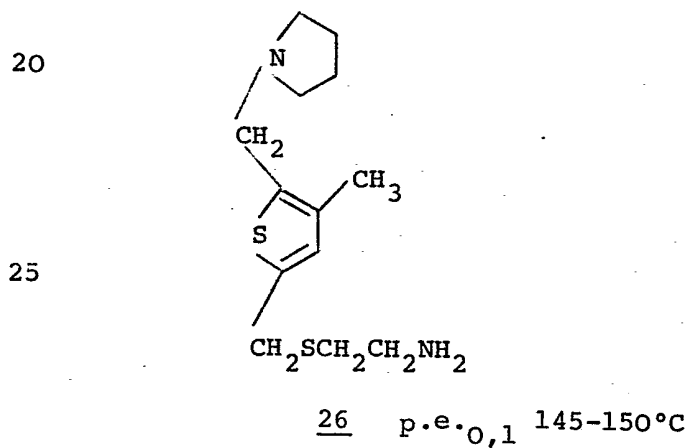
22.



10



20

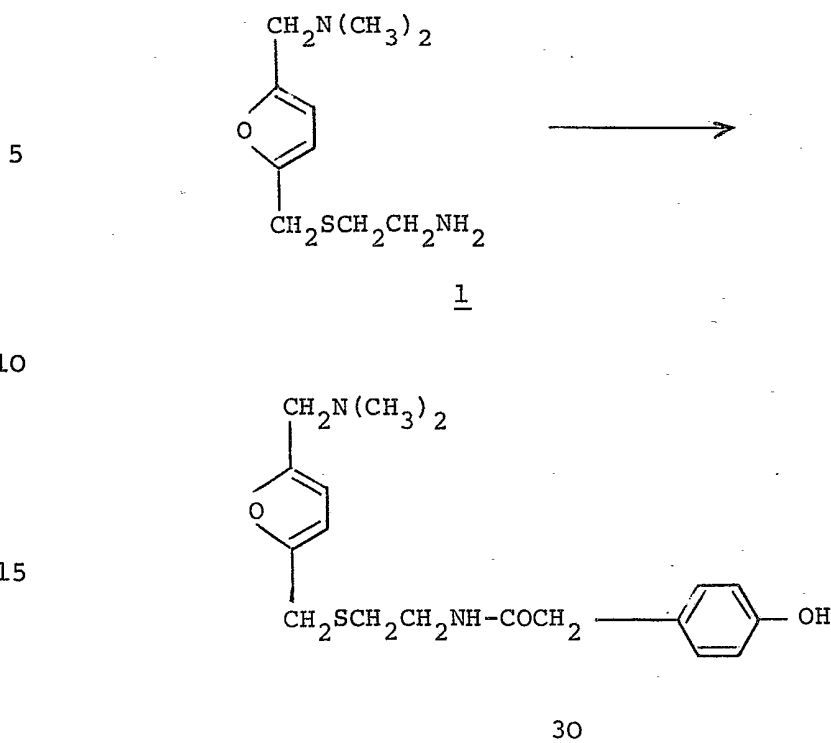


30

EXEMPLE 54

Préparation de N-[2-[(5-diméthylaminométhyl-2-fu-
ryl)méthyl]thio]éthyl]-4-hydroxyphénylacétamide :

23.



Une suspension de composé 1 (0,536 g), d'acide p-hydroxyphénylacétique (0,456 g) et de DDC (0,619 g) dans du chloroforme (15 ml) est agitée à la température ambiante pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est lavé avec de l'eau et la couche organique est séchée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice/méthanol pour donner le composé 30 sous forme d'huile. Le produit est traité avec de l'acide oxalique/éthanol et puis avec de l'éther pour la cristallisation afin de donner l'oxalate du composé 30 (0,49 g). Le rendement est 41,2 %. p.f. 101-103°C (décomposition) (recristallisé dans l'éthanol). Analyse calculée pour $C_{18}H_{24}N_2O_3S \cdot (COOH)_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$: C, 53,68; H, 6,08; N, 6,26; S, 7,16. Trouvé : C, 53,99; H, 5,96; N, 6,03; S, 6,81.

Base libre : RMN, δ $CDCl_3$: 2,30 (6H), 3,45 (2H), 3,48 (2H), 6,10 (2H).

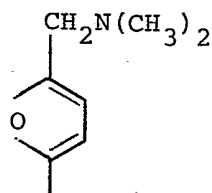
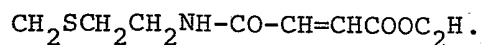
24.

EXEMPLE 55

Le composé 31 est préparé en faisant réagir le composé 1 avec du maléate de monoéthyle et du chlorure de thionyle dans l'HMPA et dans l'acétonitrile.

5

10

31

15

RMN : δ_{CDCl_3} : 1,30 (t., J=7, 3H), 2,27 (6H), 3,40 (2H), 3,70 (2H), 4,29 (q., J=7 Hz, 2H), 6,12 (2H), 6,83 (large 2H).

Oxalate du composé 31 :

Analyse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot (\text{COOH})_2$: C, 50,22; H, 6,09; N, 6,51; S, 7,43. Trouvé : C, 50,04; H, 6,13; N, 6,40; S, 7,33.

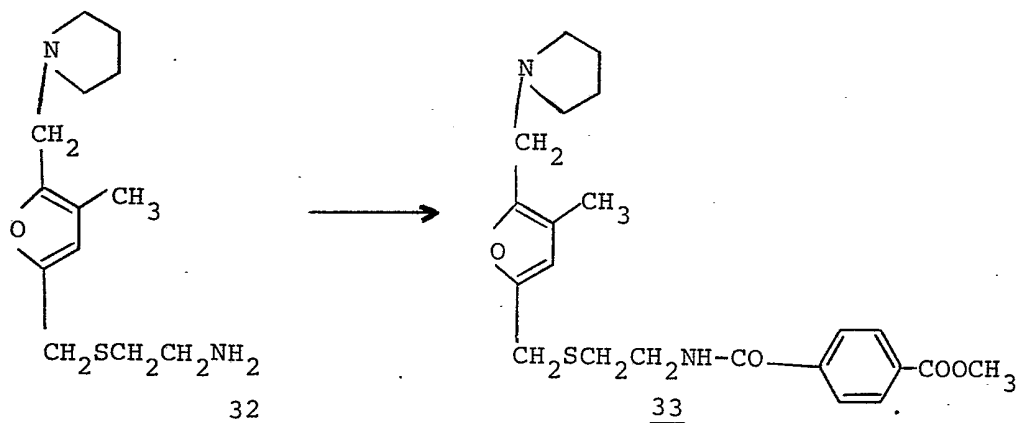
20

EXEMPLE 56

Préparation de N-[2-[[[4-méthyl-5-(1-pyrrolidinylméthyl)-2-furyl]méthyl]thio]éthyl]-4-méthoxycarbonylbenzamide:

25

30



35

25.

Dans une solution de composé 32 (brevet britannique n° 2.006.771) (400 mg) dans de la pyridine (4 ml), on ajoute du 4-(chloroformyl)benzoate de méthyle (357 mg) à -5°C, et on laisse le mélange résultant reposer à la température ambiante toute la nuit. Le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est distribué entre une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium et du chloroforme. La couche organique est lavée avec de l'eau séchée et concentrée. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice/méthanol pour donner le composé 33 (317 mg). Le rendement est 48 %.

RMN, δ CDCl_3 : 1,95 (3H), 3,62 (2H), 3,70 (2H), 3,90 (3H), 6,02 (1H).

Monooxalate, p.f. 164-165°C.

Analyse calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: C, 56,90; H, 5,97; N, 5,53; S, 6,33. Trouvé : C, 56,62; H, 6,07; N, 5,56; S, 6,39.

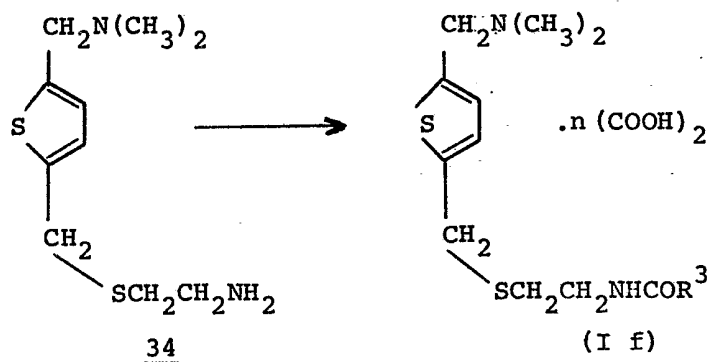
EXEMPLES 57-61

Les produits suivants (If) sont préparés à partir du composé 34 selon le procédé au chlorure d'acide/pyridine.

20

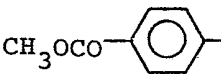
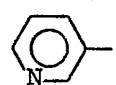
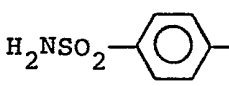
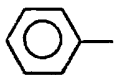
25

30



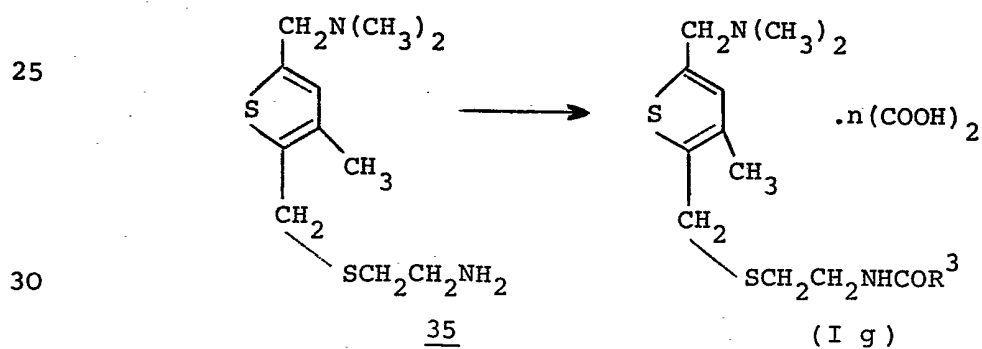
p.e._{0,8} 148-150°C (brevet belge n° 867.105)

26.

Exem- ple n°	R ³	n	p.f. (°C)	Rendement (%)
57		1	178-179 (décomposi- tion)	80
58		2,5	150-152	82
59	H	1	114-116	80
60		1	102-105 (décomposi- tion)	98
61		1	142-144	62

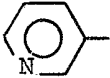
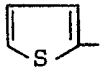
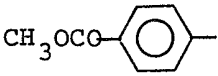
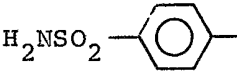
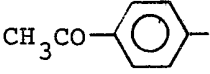
EXEMPLES 62-67

Les composés (I g) ci-dessous sont préparés à partir du composé 35.



p.e. 0,5 147-148°C

27.

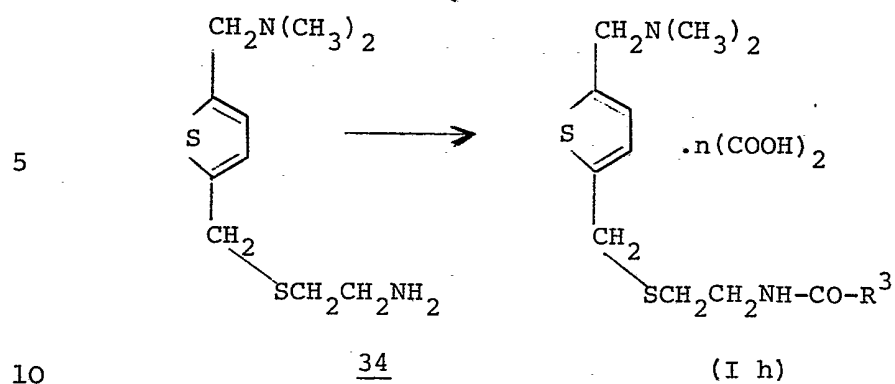
Exem- ple n°	R ³	n	p.f. (°C)	Rende- ment (%)	Procédé
5	H	1,5	135-138 (décom- position)	63,8	c
63		2,5	150-152 (décom- position)	95,4	b
10		1	88-91 (décom- position)	27,2	b
15		1	145-148 (décom- position)	64,5	b
66		1	150-155 (décom- position)	49	d
20		1	154-156 (décom- position)	52	d

25

EXEMPLES 68-70

Les produits suivants (Ih) sont obtenus à partir du composé 34 en utilisant le système disulfure de 2,2'-dipyridyle/triphénylphosphine/chlorure de méthylène:

28.



Exem- ple n°	R ³	n	p.f. (°C)	Rendement (%)
68		1	100-102	43
69		1	100-102	55
70		1	129-130	67

25

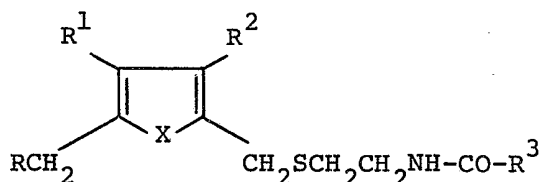
La présente invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits, elle est au contraire susceptible de variantes et de modifications qui apparaîtront à l'homme de l'art.

29.

REVENDICATIONS

1 - Composé, caractérisé en ce qu'il a la formule :

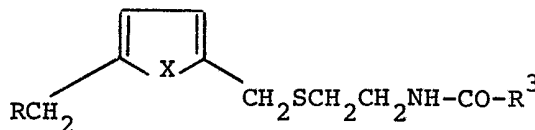
5



où R est le groupe diméthylamino ou 1-pyrrolidinyle; R¹ et R² représentent chacun l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃; R³ est l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₃ (substitué de manière facultative par un membre choisi dans le groupe se composant des groupes cyano, alcoxy en C₁-C₃, phényle et d'un groupe hétérocyclique pentagonal ou hexagonal); un groupe cycloalkyle en C₃-C₆, un groupe alkényle en C₂-C₅ (substitué de manière facultative par un membre choisi dans le groupe se composant de groupes alcoxy en C₁-C₃, phényle et phénoxy), un groupe aryle en C₆-C₁₀ (substitué de manière facultative par un ou deux membres choisis dans le groupe se composant de groupes hydroxy, halogène, nitro, sulfamoyle, alkyle en C₁-C₃, alcoxy en C₁-C₃, alcanoyle en C₁-C₃, alcoxycarbonyle en C₂-C₄, dialkylamino en C₂-C₄ et alcanesulfonyle en C₁-C₃) ou un groupe hétérocyclique pentagonal ou hexagonal (substitué de manière facultative par un membre choisi dans le groupe se composant de groupes oxo, halogène, alkyle en C₁-C₃ et alcoxy en C₁-C₃), et X est l'oxygène et le soufre, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, pharmaceutiquement acceptables.

2 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il a la formule :

35



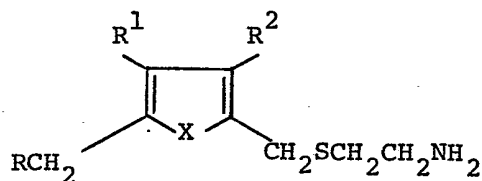
30.

où R, R³ et X sont chacun tels que définis dans la revendication 1.

3 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R est le groupe diméthylamino ou pyrrolidinyle, R³ est l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₃, ou le groupe phényle substitué de manière facultative par un groupe hydroxy, un halogène, un groupe sulfamoyle, un groupe alcoxycarbonyle en C₂-C₄, un groupe nitro, un groupe alcanoyle en C₁-C₃ ou le groupe méthanesulfonyle, et X est l'oxygène ou le soufre.

4 - Composition pharmaceutique à activité de bloqueur d'histamine H₂, à utiliser, par exemple, pour le traitement d'ulcères d'estomac, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace du composé selon la revendication 1 et des additifs pharmaceutiquement acceptables.

5 - Procédé de préparation du composé indiqué dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé ayant la formule :



avec un agent d'acylation contenant une partie R³CO-.