

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 13 août 1982.

30 Priorité

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 7 du 17 février 1984.

60 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

71 Demandeur(s) : Société anonyme dite : SANOFI. — FR.

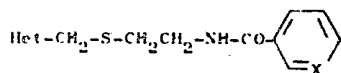
72 Inventeur(s) : Dino Nisato et Sergio Boveri.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Beau de Loménie.

54 2-Aza-5-thiahexan-1-ones 1,6-disubstituées, leurs sels, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceu-
tiques les renfermant.

57 2-Aza-5-thiahexan-1-ones 1,6-disubstituées à action H₂-
bloquante de formule :

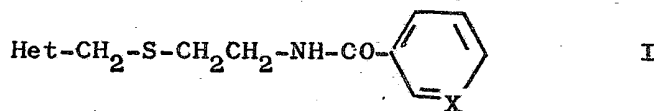


dans laquelle Het représente 4-diméthylaminométhyl-2-pyridyle
ou 2-diméthylaminométhyl-4-thiazolyle et X représente N→O,
C—NH—A—B, où A est CO ou SO₂ et B est alkyle, phényle,
pyridyle, pyridyle 1-oxyde, thiényle, C—NH—C(Z)—NH—B, où
Z est O, S, N—CN et B est tel que défini ci-dessus; leurs sels
pharmaceutiquement acceptables; un procédé pour leur prépa-
ration et compositions pharmaceutiques les renfermant.

2-Aza,5-thiahexan-1-ones 1,6-disubstituées, leurs sels, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les renfermant.

La présente invention concerne de
 5 nouvelles 2-aza-5-thiahexan-1-ones 1,6-disubstituées à action antagonisant les récepteurs H_2 de l'histamine, leurs sels, un procédé pour leur préparation et des compositions pharmaceutiques les renfermant en tant que produits actifs.

10 Plus particulièrement, la présente invention se réfère à de nouvelles 2-aza-5-thiahexan-1-ones 1,6-disubstituées de formule



dans laquelle Het représente un groupe 4-diméthylamino-méthyl-2-pyridyle ou 2-diméthylaminométhyl-4-thiazolyle
 15 et X représente

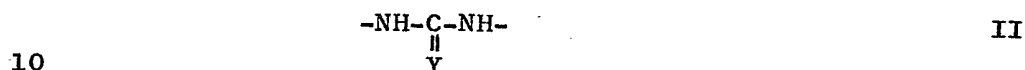
- un groupe $\text{N} \rightarrow \text{O}$,
- un groupe C-NH-A-B , où A est CO ou SO_2 et B est un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe
 20 phényle, un groupe pyridyle, un groupe pyridyle 1-oxyde ou un groupe thiényle, ou bien
- un groupe C-NH-C-NH-B , où Z est un atome d'oxygène ou de soufre

ou un groupe N-CN et B est tel que défini ci-dessus,
 25 ainsi qu'à leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Après la subdivision des récepteurs de l'histamine en récepteurs H_1 (Ash et Schild, Brit. J. Pharmac. Chemother. 1966, 27, 427) et récepteurs H_2 (Black et al., Nature 1972, 236, 385) et la découverte
 30 que le blocage sélectif des récepteurs H_2 provoque une inhibition de la sécrétion gastrique, de nombreux produits ont été proposés comme antagonistes des récepteurs H_2 de

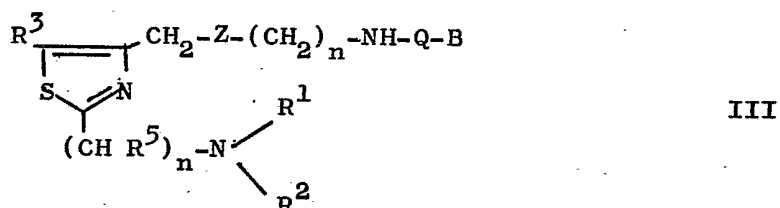
l'histamine, ci-après indiqués "H₂-bloquants". Ainsi, les composés ayant reçu les Dénominations Communes Internationales burimamide, métiamide, cimétidine, ranitidine, tiotidine, étintidine, oxmétidine ont fait l'objet d'un grand nombre de publications scientifiques.

Tous les produits ci-dessus sont caractérisés par la présence dans leur molécule de la structure suivante :

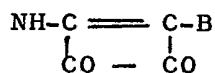


où Y représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou bien un groupe N-CN, N-CO ou CH-NO₂, ladite structure étant linéaire et liée à deux groupements aliphatiques ou incluse dans un cycle comme dans le cas de l'oxmétidine.

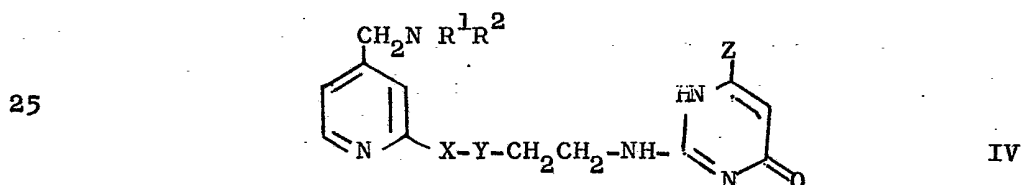
La demande de brevet GB 2 084 581 A décrit des composés de formule



dans laquelle la séquence NH-Q-B relative aux produits à action H₂-bloquante a la structure II ci-dessus ou la structure

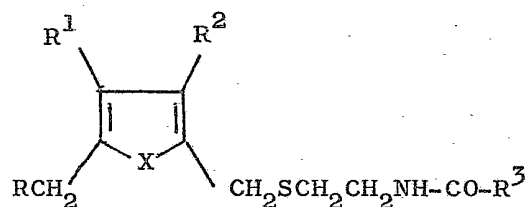


La demande de brevet européen 49 173 A2 décrit des composés de formule



dans laquelle la structure II ci-dessus est incluse dans un cycle.

La demande de brevet français publiée au No. 2 471 376 décrit et revendique des benzamides de formule



V

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 de 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, alcoxy-carbonyle en C₂-C₄, dialkylamino en C₂-C₄ et alcanesulfonyle en C₁-C₃), ou un groupe hétérocyclique pentagonal ou hexagonal (éventuellement substitué 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 ou le soufre, ainsi qu'à leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les produits décrits dans la demande de brevet français ci-dessus, le composé de formule V où R = diméthylamino, R¹=R²=H et R = 4-sulfamoylphényle, à savoir le N/2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl-4-sulfamoylbenzamide, sous forme d'oxalate,

montre une valeur de DE_{50} de 2,54 mg/kg dans l'activité d'inhibition de la sécrétion d'acide de l'estomac chez le rat.

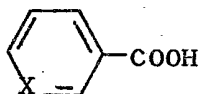
On a maintenant trouvé que les nouvelles
 5 2-aza-5-thiahexan-1-ones de formule I ci-dessus, qui
 sont substituées en position 6 par un groupe 4-diméthyl-
 aminométhyl-2-pyridyle ou 2-diméthylaminométhyl-4-thia-
 zolyle et en position 1 par un groupe 3-pyridyle 1-oxyde
 ou par un groupe phényle portant en position 3 un groupe
 10 sulfonamido, carboxamido, uréido, thiouréido ou cyanoguani-
 dino, possèdent une très bonne activité H_2 -bloquante.

On a également trouvé que les nouveaux
 composés de formule I ci-dessus, dans laquelle X repré-
 sente un groupe C-NH-C-NH-B, possèdent une action H_2 -
 15 bloquante prolongée. $\overset{H}{\underset{Z}{\parallel}}$

Ces derniers composés présentent la struc-
 ture II ci-dessus, qui est cependant hors du système
 2-aza-5-thiahexan-1-one et qui est attachée à au moins
 un noyau aromatique.

20 Les composés de formule I ci-dessus,
 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables
 sont préparés, selon un autre aspect de la présente
 invention, par un procédé caractérisé en ce qu'on traite
 une amine de formule

25 $Het-CH_2-S-CH_2CH_2-NH_2$ VI
 dans laquelle Het est tel que défini ci-dessus, avec un
 dérivé fonctionnel d'un acide carboxylique de formule

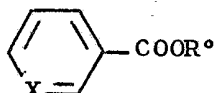


VII

30 dans laquelle X est tel que défini ci-dessus, dans un
 solvant organique à une température comprise entre 0°C
 et la température d'ébullition du solvant employé et l'on
 transforme éventuellement le produit ainsi obtenu dans ses
 sels pharmaceutiquement acceptables.

Comme dérivé fonctionnel approprié, on peut utiliser un anhydride mixte, le chlorure ou un ester activé.

Un dérivé fonctionnel préféré de l'acide de formule VII ci-dessus est représenté par la formule suivante



VIII

dans laquelle X a la signification donnée ci-dessus, et R° représente un groupe nitrophényle, méthoxyphényle, trityle, benzhydryle.

La température de réaction peut varier entre 0°C et le point d'ébullition du solvant employé, mais en général on opère à la température ambiante ou à 30-50°C. Il peut être préférable de conduire la réaction au froid lorsqu'elle est exothermique, comme dans le cas où on utilise le chlorure en tant que dérivé fonctionnel de l'acide carboxylique de formule VII.

Comme solvant de réaction on utilise de préférence un alcool, tel que le méthanol, ou un solvant halogéné, tel que le chlorure de méthylène, le dichloroéthane, le chloroforme et similaires, mais d'autres solvants organiques compatibles avec les réactifs employés, par exemple le dioxanne, le tétrahydrofurane ou un hydrocarbure tel que l'hexane peuvent être également employés.

La réaction peut être conduite en présence d'un accepteur de protons, par exemple d'un carbonate alcalin ou d'une amine tertiaire, dans le cas où de l'acide chlorhydrique, ou un autre acide, se libère pendant la réaction, mais cet accepteur de protons n'est pas indispensable pour l'obtention du produit final.

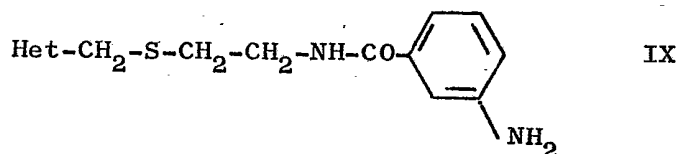
La réaction est assez rapide; en général, après 24 heures à la température ambiante ou à 30-50°C

la réaction est achevée et le composé de formule I obtenu est isolé selon les techniques conventionnelles sous forme de base libre ou d'un de ses sels.

La base libre peut être transformée dans un de ses sels pharmaceutiquement acceptables par traitement avec une solution de l'acide convenable dans un solvant organique. Si la 2-aza-5-thiahexan-1-one I est isolée sous forme de sel, la base libre correspondante peut être libérée à l'aide d'un hydroxyde ou carbonate alcalin.

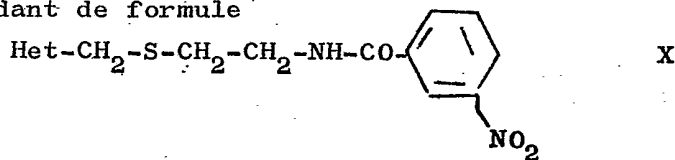
Les amines VI de départ sont décrites en littérature. Plus particulièrement, le composé de formule VI où Het est un groupe 4-diméthylaminométhyl-2-pyridyle est décrit dans la demande de brevet européen 49 173 A2 et le composé de formule VI où Het est un groupe 2-diméthylaminométhyl-4-thiazolyle est décrit dans la demande de brevet GB 2 084 581 A.

Les nouvelles 2-aza-5-thiahexan-1-ones 1,6-disubstituées répondant à la formule I ci-dessus, dans laquelle X représente un groupe C-NH-A-B ou C-NH-C(=Z)-NH-B peuvent être préparées à partir d'un nouveau composé intermédiaire de formule



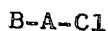
dans laquelle Het est tel que défini ci-dessus.

Le composé IX et ses sels d'addition acides qui représentent un aspect ultérieur de la présente invention, peuvent être préparés par réduction du composé nitré correspondant de formule



dans laquelle Het est tel que défini ci-dessus, en utilisant, comme agent réducteur, l'hydrogène naissant de la réaction entre le fer et l'acide chlorhydrique.

Pour préparer les composés de formule I,
 5 où X est C-NH-A-B, et leurs sels, on traite l'amine IX avec le chlorure d'acide de formule



XI

dans laquelle A et B sont tels que définis ci-dessus dans les mêmes conditions utilisées pour la réaction entre
 10 l'amine VI et le dérivé fonctionnel de l'acide carboxylique VII.

Pour préparer les composés de formule I,
 où X est C-NH-C-NH-B,

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{Z} \end{array}$$

15 de formule IX avec un composé de formule



XII

dans laquelle Y représente deux groupes méthylthio et B' représente CN ou bien Y représente un atome d'oxygène ou de soufre et B' a la même signification donnée ci-dessus à B, dans un solvant organique à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant employé et, lorsque Y représente deux groupes méthylthio et B' représente CN, on traite le produit
 20 résultant avec une amine de formule B-NH₂, où B est tel que défini ci-dessus, dans un solvant organique; et on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu dans
 25 ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Comme solvant de réaction on utilise un alcool, tel que méthanol, éthanol, isopropanol, l'éthanol
 30 étant particulièrement préféré.

Le dérivé nitré X de départ peut être préparé par action du chlorure de l'acide m-nitrobenzoïque sur l'amine VI dans les mêmes conditions opérationnelles utilisées pour la réaction entre l'amine VI
 35 et le dérivé fonctionnel de l'acide carboxylique VII.

Les nouveaux composés de formule I de la présente invention, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, agissent comme antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine et sont donc utiles pour le traitement de la maladie ulcéreuse.

L'activité H_2 -bloquante a été évaluée dans le test de l'activité antisécrétoire basé sur l'antagonisme pour l'hypersécrétion provoquée par l'histamine chez le rat selon la méthode de Ghosh et Schild (Brit. J. Pharmacol. 1958, 13, 54). Selon ce test, on provoque une hypersécrétion gastrique par infusion intraveineuse d'une dose submaximale d'histamine équivalent à 15 mcmol/kg/heure et l'on mesure la sécrétion gastrique par perfusion d'une solution physiologique à une vitesse constante dans l'estomac de l'animal.

Dans ce test, les composés de la présente invention montrent une activité très élevée, bien supérieure à celle de la cimétidine, utilisée comme composé de référence. En outre, les composés de formule I ci-dessus, dans laquelle X représente un groupe C-NH-C-NH-B, où Z et B sont tels que définis ci-dessus, montrent une action très prolongée dans le temps.

Parmi les composés de la présente invention, le 3-isobutyramido-N- $\sqrt{2}$ -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthylbenzamide, le 3-isobutyramido-N- $\sqrt{2}$ -(2-diméthylaminométhylthiazol-4-ylméthylthio)éthylbenzamide, le 3-benzènesulfonamido-N- $\sqrt{2}$ -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthylbenzamide, le 3-benzènesulfonamido-N- $\sqrt{2}$ -(2-diméthylaminométhylthiazol-4-ylméthylthio)éthylbenzamide, le N- $\sqrt{2}$ -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthyl-3-pyridinecarboxamide 1-oxyde, le N- $\sqrt{2}$ -(2-diméthylaminométhylthiazol-4-ylméthylthio)-éthyl-3-pyridinecarboxamide 1-oxyde, le 3-(3-méthylthiouréido)-N- $\sqrt{2}$ -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthylbenzamide et le 3-(3-méthylthiouréido)-N- $\sqrt{2}$ -(2-diméthylaminométhylthiazol-4-ylméthylthio)

éthyl/benzamide, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont particulièrement préférés.

5 Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention se réfère à des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant qu'ingrédients actifs, des 2-aza-5-thiahexan-1-ones de formule I ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

10 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique ou rectale, les ingrédients actifs de formule I ci-dessus peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports
15 pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour le traitement de l'hypersécrétion gastrique et de la maladie ulcéreuse. Parmi les formes unitaires d'administration appropriées, il y a les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres,
20 les granules et les solutions ou suspensions orales et les formes d'administration sublinguale et buccale, de même que les formes d'administration parentérale utiles pour une administration sous-cutanée, intramusculaire ou intra-veineuse.

25 Afin d'obtenir l'effet antisécrétoire désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,1 et 100 mg par kg de poids du corps et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 1 à 500 mg d'ingrédient actif en combinaison avec un
30 support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 4 fois par jour pour le traitement de l'hypersécrétion gastrique et de la maladie ulcéreuse.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

35 EXEMPLE 1

a) 3-nitro-N-2-(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthyl/benzamide.

A une solution de 0,05 mol de 2-(4-diméthylamino-méthylpyrid-2-ylméthylthio)éthylamine et de 0,05 mol de 4-diméthylaminopyridine dans 100 ml de chlorure de méthylène, on ajoute, goutte à goutte, sous agitation et à la température de -5 à 0°C, une solution de 0,05 mol de chlorure de 3-nitrobenzoyle dans 50 ml de chlorure de méthylène, puis on agite le mélange réactionnel 30 minutes à 0°C, ensuite, 2 heures à la température ambiante. On évapore à sec sous pression réduite, on reprend le résidu avec 10Cml d'acide chlorhydrique N, on lave la solution acide deux fois avec 30 ml d'acétate d'éthyle et l'on ajuste son pH à 7,8. On extrait avec de l'acétate d'éthyle contenant 10% d'éthanol, on sèche la solution organique sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore. On obtient ainsi la base libre sous forme d'huile. On dissout l'huile ainsi obtenue dans de l'isopropanol et on traite la solution résultante avec de l'acide oxalique en isopropanol. On obtient ainsi l'oxalate de 3-nitro-N-2-(4-diméthylaminométhylpyrid-2-yl-méthylthio)éthylbenzamide.

b) 3-amino-N-2-(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthylbenzamide.

A une suspension de 0,036 mol de 3-nitro-N-2-(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthylbenzamide et 0,14 mol de fer métallique, lavé au préalable avec de l'acide chlorhydrique 2 N, dans un mélange de 50 ml d'eau et de 50 ml de méthanol, on ajoute, goutte à goutte et sous agitation, de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 5, puis on chauffe le mélange 2 heures au reflux. Après refroidissement, on filtre et on lave à fond le précipité avec du méthanol. La solution ainsi obtenue est ensuite évaporée sous pression réduite pour éliminer le méthanol. On

ajuste le pH de la solution aqueuse à 10 avec de l'hydroxyde de sodium et on élimine le précipité inorganique qui s'est formé, après l'avoir lavé à l'éthanol. On extrait la solution 4 fois avec 40 ml d'acétate d'éthyle contenant 10% d'éthanol, on sèche la solution dans l'acétate d'éthyle sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore à sec. On obtient ainsi le 3-amino-N-2-(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthylbenzamide base sous forme d'huile. On dissout le produit ainsi obtenu dans de l'éthanol et l'on traite la solution alcoolique avec de l'acide oxalique dans de l'éthanol à 95%. On obtient ainsi l'oxalate de 3-amino-N-2-(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthylbenzamide.

De la même façon, par réaction de 0,05 mol de 2-(2-diméthylaminométhylthiazol-4-ylméthylthio)éthylamine avec 0,05 mol de chlorure de 3-nitrobenzoyle dans 150 ml de chlorure de méthylène on obtient le 3-nitro-N-2-(2-diméthylaminométhylthiazol-4-ylméthylthio)éthylbenzamide qui, par réduction avec du fer et de l'acide chlorhydrique comme décrit ci-dessus, donne le 3-amino-N-2-(2-diméthylaminométhylthiazol-4-ylméthylthio)éthylbenzamide.

EXEMPLE 2

A une solution de 0,018 mol de 3-amino-N-2-(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthylbenzamide dans 50 ml d'éthanol absolu, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 0,04 mol d'isocyanate de méthyle dans 10 ml d'éthanol absolu, puis on abandonne le mélange 30 minutes à la température ambiante et on le chauffe ensuite à 50°C pendant 2 heures. On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'acide chlorhydrique dilué, on extrait la solution aqueuse deux fois avec 100 ml d'acétate d'éthyle et on la traite avec de l'hydroxyde de sodium concentré jusqu'à pH nettement basique. On extrait trois fois avec 100 ml d'acétate d'éthyle, on

lave à l'eau la phase organique, on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore à sec. On obtient ainsi le 3-(3(méthyluréido)-N- $\bar{2}$ -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthyl)benzamide sous forme d'une
 5 huile qui est dissoute dans l'isopropanol et traitée avec une solution d'acide oxalique dans de l'isopropanol. On obtient un solide blanc qui, après cristallisation dans de l'éthanol 95%, donne l'oxalate de 3-(3-méthyluréido)-N- $\bar{2}$ -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthyl)benzamide.
 10

De la même façon, par réaction de 0,03 mol d'isocyanate de 3-amino-N- $\bar{2}$ -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthyl)benzamide dans 50 ml d'éthanol avec 0,075 mol d'isocyanate de phényle, on obtient
 15 le 3-(3(phényluréido)-N- $\bar{2}$ -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthyl)benzamide.

De même, à partir de 0,015 mol de 3-amino-N- $\bar{2}$ -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthyl)benzamide et 0,017 mol d'isocyanate de méthyle dans 60 ml
 20 d'éthanol, on obtient le 3-(3-méthylthiouréido)-N- $\bar{2}$ -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthyl)benzamide.

EXEMPLE 3

On chauffe au reflux pendant 30 heures un mélange de 0,016 mol de 3-amino-N- $\bar{2}$ -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthyl)benzamide et 0,06 mol
 25 de cyanodithioiminocarbonate de diméthyle dans 150 ml d'éthanol absolu, puis on concentre sous pression réduite et on pose l'huile brute obtenue sur une colonne de silice en éluant avec un mélange chloroforme: méthanol
 30 4 : 1. On réunit les fractions suffisamment pures et l'on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient ainsi le 3-(3-cyano-2-méthylisothiouréido)-N- $\bar{2}$ -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthyl)benzamide sous forme d'une huile qui est mélangée à une solution à 33% de
 35 0,108 mol de méthylamine en éthanol. Le mélange ainsi

obtenu est abandonné 48 heures à la température ambiante, puis on élimine l'excès de méthylamine sous pression réduite. On obtient ainsi le 3-(2-cyano-3-méthylguanidino)-N- $\sqrt{2}$ -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthyl/

5 benzamide sous forme d'une huile qui, après purification par chromatographie, donne des cristaux blancs.

EXEMPLE 4

On chauffe à 40°C sous agitation pendant 4 heures une solution de 0,015 mol de 2-(2-diméthyl-aminométhylthiazol-4-ylméthylthio)éthylamine, de 0,015 mol

10 de 3-méthanesulfonamidobenzoate de 4-nitrophényle et de 0,035 mol de triéthylamine dans 150 ml de méthanol, puis on évapore le solvant sous pression réduite et on reprend le résidu dans 20 ml d'eau et 100 ml d'acétate d'éthyle.

15 On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium anhydre, on évapore le solvant sous pression réduite et on dissout le résidu dans 50 ml d'acétate d'éthyle chaud. On filtre et on acidifie le filtrat avec de l'acide oxalique dans l'isopropanol. On obtient ainsi l'oxalate

20 de 3-méthanesulfonamido-N- $\sqrt{2}$ -(2-diméthylaminométhylthiazol-4-ylméthylthio)éthyl/benzamide.

EXEMPLE 5

On opérant comme décrit à l'exemple 4, par réaction de la 2-(2-diméthylaminométhylthiazol-4-ylméthylthio)éthylamine avec le 3-phénylsulfonamidobenzoate

25 de p-nitrophényle, en présence de triéthylamine, on obtient le 3-benzènesulfonamido-N- $\sqrt{2}$ -(2-diméthylaminométhylthiazol-4-ylméthylthio)éthyl/benzamide.

EXEMPLE 6

A une solution de 0,03 mol de 2-(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)éthylamine et 0,09 mol de diisopropylamine dans 50 ml de chlorure de méthylène

30 on ajoute, par portions, à 0-5°C et sous agitation, 0,045 mol de chlorhydrate du chlorure de nicotinoyl-1-oxyde. On abandonne le mélange réactionnel 3 heures

35

à 0-5°C, puis on évapore à sec sous pression réduite, on reprend le résidu avec 40 ml d'eau et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique. On lave la solution acide deux fois avec 30 ml d'acétate d'éthyle, on la filtre avec
 5 du charbon et on la rend nettement basique avec de l'hydroxyde de sodium concentré. On extrait le produit avec de l'acétate d'éthyle, on sèche la solution organique sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore à sec. On reprend le résidu avec une petite quantité d'éther
 10 diéthylique. Après filtration des cristaux et recristallisation de l'acétate d'éthyle, on obtient ainsi le N- $\overline{2}$ -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-ylméthylthio)-éthyl $\overline{3}$ -pyridinecarboxamide 1-oxyde.

De la même façon, à partir de 0,03 mol
 15 de 2-(2-diméthylaminométhylthiazol-4-ylméthylthio)éthylamine, on obtient le N- $\overline{2}$ -(2-diméthylaminométhylthiazol-4-ylméthylthio)éthyl $\overline{3}$ -pyridinecarboxamide 1-oxyde.

EXEMPLE 7

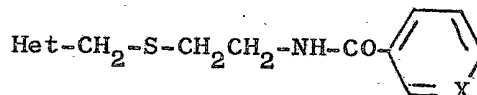
20 Comprimés à base d'un des composés décrits aux exemples 2 à 6 ayant la composition suivante :

	principe actif	150 mg
	cellulose microcristalline	75 mg
	talc	15 mg
25	polyvinylpyrrolidone	30 mg
	silice précipitée	25 mg
	stéarate de magnésium	5 mg

On mélange intimement dans une mélangeuse-pétrisseuse tous les ingrédients, sauf le lubrifiant, pendant 15 minutes,
 30 puis on pétrit par addition graduelle d'eau. On fait passer la masse à travers un tamis de 1,25 mm. On sèche le granulé dans une étuve à ventilation forcée jusqu'à ce qu'on obtienne une humidité résiduelle relativement réduite (environ 2%). On uniformise le granulé, on ajoute
 35 le lubrifiant et on forme des comprimés par compression. Poids d'un comprimé : 300 mg. De la même façon on prépare des comprimés contenant 250 mg de principe actif.

REVENDEICATIONS

1. 2-Aza-5-thiahexan-1-ones 1,6-disubstituées de formule

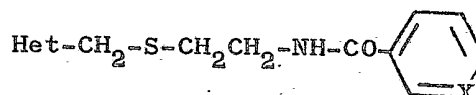


5 dans laquelle Het représente un groupe 4-diméthylaminométhyl-2-pyridyle ou 2-diméthylaminométhyl-4-thiazolyle et X représente

- un groupe $\text{N} \rightarrow \text{O}$,
 - un groupe C-NH-A-B , où A est CO ou SO_2 et B est un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe pyridyle, un groupe pyridyle 1-oxyde ou un groupe thiényle,
 - un groupe C-NH-C-NH-B , où Z est un atome d'oxygène ou de soufre ou Z un groupe N-CN et B est tel que défini ci-dessus;

15 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

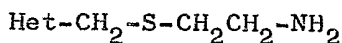
2. Procédé pour la préparation de 2-aza-5-thiahexan-1-ones 1,6-disubstituées de formule



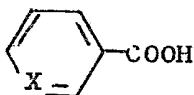
20 dans laquelle Het représente un groupe 4-diméthylaminométhyl-2-pyridyle ou 2-diméthylaminométhyl-4-thiazolyle et X représente

- un groupe $\text{N} \rightarrow \text{O}$,
 25 - un groupe C-NH-A-B , où A est CO ou SO_2 et B est un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe pyridyle, un groupe pyridyle 1-oxyde ou un groupe thiényle,
 - un groupe C-NH-C-NH-B , où Z est un atome d'oxygène ou de soufre ou Z un groupe N-CN et B est tel que
 30 défini ci-dessus;

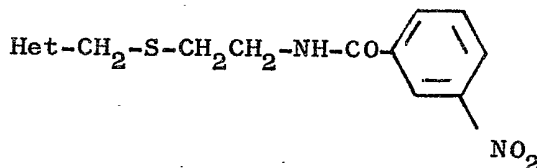
et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'on traite une amine de formule



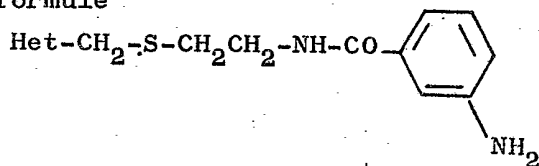
dans laquelle Het est tel que défini ci-dessus, avec un dérivé fonctionnel d'un acide carboxylique de formule



- 5 dans laquelle X est tel que défini ci-dessus, dans un solvant organique à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant employé et l'on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu dans ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 10 3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que comme dérivé fonctionnel d'acide carboxylique on utilise le chlorure de 3-nitrobenzoyle, que l'on réduit le composé ainsi obtenu de formule



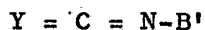
- 15 avec fer et acide chlorhydrique, et qu'on isole le produit ainsi obtenu de formule



dans laquelle Het est tel que défini dans la revendication 1.

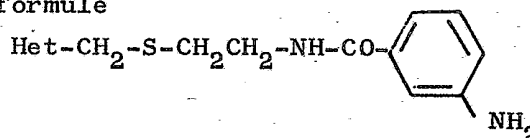
- 20 4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on traite le produit isolé avec un chlorure d'acide de formule B-A-Cl et que l'on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu, ayant la formule indiquée dans la revendication 1, dans laquelle X est C-A-B, A, B et Het
- 25 étant tels que définis dans la revendication 1, dans ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on traite le produit isolé avec un composé de formule



- 5 dans laquelle Y représente deux groupes méthylthio et B' représente CN ou bien Y représente un atome d'oxygène ou de soufre et B' a la même signification donnée à B dans la revendication 1, dans un solvant organique à une température comprise entre 20°C et la température
- 10 d'ébullition du solvant employé et, lorsque Y représente deux groupes méthylthio et B' représente CN, on traite le produit résultant avec une amine de formule B-NH₂, où B est tel que défini dans la revendication 1, dans un solvant organique; et on transforme éventuellement le
- 15 produit ainsi obtenu dans ses sels pharmaceutiquement acceptables.

6. Composé de formule



- dans laquelle Het est 4-diméthylaminométhyl-2-pyridyle ou
- 20 2-diméthylaminométhyl-4-thiazolyle.

7. Composition pharmaceutique à action antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine renfermant, en tant qu'ingrédient actif, un composé selon la revendication 1.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7
- 25 sous forme d'unité de dosage, dans laquelle chaque unité de dosage contient de 10 à 1000 mg d'ingrédient actif en mélange avec un excipient pharmaceutique.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, contenant de 100 à 500 mg d'ingrédient actif par unité de
- 30 dosage.