



N° 898.219

Classif. Internat.: C07C/C07D/A61K

Mis en lecture le:

14 -05- 1984

LE Ministre des Affaires Economiques,

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

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 14 novembre 1983 à 14 h. 50

au Service de la Propriété industrielle

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.
2-5, 3-chome, Nishishinjuku Shinjuku-ku, Tokyo (Japon)

repr. par le Cabinet Bede à Bruxelles

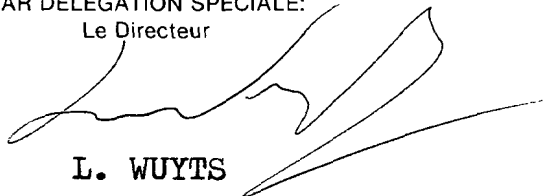
un brevet d'invention pour: Nouveaux dérivés d'amine, leurs sels, procédé
pour les préparer, et agent anti-ulcéreux les contenant

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de
brevet déposées au Japon le 12 novembre 1982,
n° 198434/82 et le 4 novembre 1983, n° 205925/83

Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 14 mai 19 84
PAR DELEGATION SPECIALE:
Le Directeur


L. WUYTS

206E

La Société dite: TOYAMA CHEMICAL Co.,Ltd

à Tokyo

(Japon)

"Nouveaux dérivés d'amine, leurs sels, procédé pour les
préparer, et agent anti-ulcèreux les contenant"

C.I.: Demandes de brevets japonais no 198434/82 déposée
le 12 novembre 1982 et no 205925/83 déposée le
4 novembre 1983

Nouveaux dérivés d'amine, leurs sels, procédé
pour les préparer, et agent anti-ulcéreux les contenant

La présente invention concerne de nouveaux dérivés
5 d'amine, leurs sels, un procédé pour les préparer, et un
agent anti-ulcéreux les contenant.

Les composés qui font l'objet de la présente
invention possèdent une excellente action inhibitoire sur la
sécrétion de l'acide gastrique, une excellente action anti-
10 ulcéreuse et ils améliorent la circulation sanguine
de la muqueuse gastrique. Ils possèdent une longue durée
d'action et manifestent leurs effets à faible dose. Par
conséquent, on dispose avec eux d'une marge de sécurité très
large.

On sait déjà que les composés ayant un effet
15 bloqueur sur l'histamine H_2 sont utilisables pour traiter
l'ulcère peptique. Les auteurs de la présente invention se
sont consacrés à la recherche sur les composés qui bloquent
un récepteur de l'histamine H_2 et ont constaté à la suite de
20 ces recherches que les dérivés d'amine qui sont représentés
par la formule générale (I) décrite ci-après, et leurs sels,
possèdent une excellente action anti-ulcéreuse.

Les composés qui font l'objet de la présente
invention sont caractérisés par la présence d'un groupement
25 $-Y-CH-R^2$ dans leur molécule.
 $\begin{matrix} | \\ OR^3 \end{matrix}$

Un objectif de la présente invention est de procurer
de nouveaux dérivés d'amine ayant un groupement $-Y-CH-R^2$ dans
 $\begin{matrix} | \\ OR^3 \end{matrix}$
30 leur molécule, et leurs sels.

Un autre objectif de la présente invention est de
procurer de nouveaux dérivés d'amine, et leurs sels, qui
possèdent une action anti-ulcéreuse.

Un autre objectif de la présente invention est de
35 procurer un procédé de production de nouveaux dérivés d'amine
ou de leurs sels.

Encore un autre objectif de la présente invention
est de procurer une composition pharmaceutique dont le

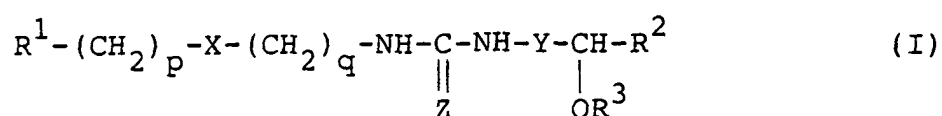


principe actif est constitué par un nouveau dérivé d'amine ou par un sel de celui-ci.

Encore un autre objectif de la présente invention est de procurer un procédé de traitement de l'ulcère peptique.

D'autres objectifs et avantages de la présente invention ressortiront à la lecture de la description qui va suivre.

Les composés qui font l'objet de la présente invention sont des dérivés d'amine représentés par la formule suivante (I), et leurs sels :



15

dans laquelle chacun des substituants R^1 et R^2 , qui peuvent être identiques ou différents, est un radical aryle ou hétérocyclique éventuellement substitué ; p est égal à 0, 1, 2 ou 3 ; X est un atome d'oxygène ou de soufre ; q est égal à 2, 3 ou 4 ; Z est un atome d'oxygène ou de soufre, NR^4 (R^4 étant un atome d'hydrogène, un groupement cyano, hydroxyle ou nitro, un radical alkyle, alcényle ou alcoxy, un radical acyle éventuellement substitué, un radical aryle éventuellement substitué, un radical carbamoyle, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, alkylsulfonyle, un radical arylsulfonyle éventuellement substitué, un radical aryloxy éventuellement substitué, un radical acylamino éventuellement substitué, ou un radical alcoxycarbonylamino ou carboxyalkylamino) ou CHR^5 (R^5 étant un groupement nitro, un radical acyle éventuellement substitué, un radical aryle éventuellement substitué, un radical alkylsulfonyle, ou un radical arylsulfonyle éventuellement substitué) ; Y est un radical alkylène, et R^3 est un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur du groupement hydroxyle.

Dans le présent mémoire descriptif, sauf spécification contraire, le terme "radical alkyle" désigne un radical alkyle en C_1 - C_8 tel que le radical méthyle,



éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, pentyle, hexyle, octyle, ou un radical similaire ; le terme "radical alcényle" désigne un radical alcényle en C_2-C_4 tel que le radical vinyle, allyle, isopropényle, butényle, ou un radical similaire ; le terme "radical cycloalkyle" désigne un radical cycloalkyle en C_3-C_7 tel que le radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, ou un radical similaire ; le terme "radical alcoxy" désigne un radical alcoxy en C_1-C_4 tel que le radical méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, ou un radical similaire ; le terme "radical alcényloxy" désigne un radical alcényloxy en C_2-C_4 tel que le radical vinyloxy, allyloxy, isopropényloxy, butényloxy ou un radical similaire ; le terme "radical alkylthio" désigne un radical alkylthio en C_1-C_4 tel que le radical méthylthio, éthylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio ou un radical similaire ; le terme "radical alkylsulfinyle" désigne un radical alkylsulfinyle en C_1-C_4 tel que le radical méthylsulfinyle, éthylsulfinyle ou un radical similaire ; le terme "radical hydroxyalkyle" désigne un radical hydroxy-alkyle en C_1-C_4 tel que le radical hydroxyméthyle, 1-hydroxyéthyle, 2-hydroxyéthyle, 3-hydroxypropyle, 4-hydroxybutyle ou un radical similaire ; le terme "radical alcoxyalkyle" désigne un radical alcoxy en C_1-C_4 -alkyle en C_1-C_4 tel que le radical méthoxyméthyle, éthoxyméthyle, 2-méthoxyéthyle, 3-méthoxypropyle ou un radical similaire ; le terme "radical halogénoalkyle" désigne un radical halogéno-alkyle en C_1-C_4 tel que le radical chlorométhyle, bromométhyle, dichlorométhyle, dibromométhyle, trifluorométhyle ou un radical similaire ; le terme "radical alkylamino" désigne un radical alkylamino en C_1-C_4 tel que le radical méthylamino, éthylamino, n-propylamino, n-butylamino ou un radical similaire ; le terme "radical dialkylamino" désigne un radical dialkyle en C_1-C_4 -amino tel que le radical diméthylamino, éthylméthylamino, diéthylamino, di-n-butylamino ou un radical similaire ; le terme "radical acyle" désigne un radical formyle, un radical alcanoyle en C_2-C_5 tel que le radical



acétyle, propionyle, isovaléryle, pivaloyle ou un radical
similaire, un radical cycloalcane en C_5-C_8 -carbonyle tel que
le radical cyclopentylcarbonyle, cyclohexylcarbonyle ou un
5 radical similaire, un radical aroyle tel que le radical
benzoyle, toluoyle, 2-naphtoyle ou un radical similaire, ou
un radical carbonyle hétérocyclique tel que le radical 2-
thénoyle, 3-furoyle, nicotinoyle ou un radical similaire ;
le terme "radical acyloxy" désigne un des radicaux acyle
10 susmentionnés lié à un atome d'oxygène ; le terme "radical
aryle" désigne un radical dérivé d'un hydrocarbure aromatique
tel que le radical phényle, naphtyle, indanyle ou un radical
similaire ; le terme "radical aralkyle" désigne un radical
ar-alkyle en C_1-C_4 tel que le radical benzyle, phénéthyle,
15 naphtylméthyle ou un radical similaire ; le terme "radical
acyloxyalkyle" désigne un des radicaux acyle susmentionnés
lié à un des radicaux hydroxyalkyle susmentionnés ; le terme
"radical carbamoyle" désigne un groupement NH_2CO- , un radical
alkyl en C_1-C_4 -aminocarbonyl tel que le radical méthylamino-
20 carbonyle, éthylaminocarbonyle, propylaminocarbonyle ou un
radical similaire, ou bien un radical di-alkyle en C_1-C_4 -
aminocarbonyle tel que le radical diméthylaminocarbonyle,
diéthylaminocarbonyle ou un radical similaire ; le terme
"radical sulfamoyle" désigne un groupement NH_2SO_2- , un
25 radical alkyle en C_1-C_4 -aminosulfonyle tel que le radical
méthylaminosulfonyle, éthylaminosulfonyle, propylamino-
sulfonyle ou un radical similaire, ou bien un radical di-
alkyle en C_1-C_4 -aminosulfonyle tel que le radical diméthyl-
aminosulfonyle, diéthylaminosulfonyle ou un radical
30 similaire ; le terme "radical alkylsulfonyle" désigne un
radical alkyle en C_1-C_4 -sulfonyle tel que le radical méthane-
sulfonyle, éthanesulfonyle ou un radical similaire ; le terme
"radical arylsulfonyle" désigne un radical arylsulfonyle tel
que le radical benzènesulfonyle, naphtalènesulfonyle ou un
35 radical similaire ; le terme "radical acylamino" désigne un
radical acylamino dans lequel le radical acyle est le même que
l'un de ceux mentionnés ci-dessus ; le terme "radical
aryloxy" désigne un radical phényloxy, naphtyloxy ou un
radical similaire ; et le terme "atome d'halogène" désigne

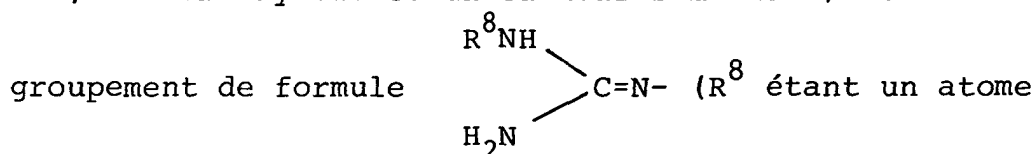
un atome de fluor, de chlore, de brome, d'iode ou un atome similaire.

Dans la formule générale (I), chacun des substituants R^1 et R^2 , qui peuvent être identiques ou différents représente un radical aryle ou hétérocyclique, éventuellement substitué, et le radical hétérocyclique comprend, à titre d'exemple, des radicaux hétérocycliques contenant au moins un hétéro-atome choisi entre l'azote, le soufre et l'oxygène, dans un noyau tel que le noyau thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolidinyle, oxazolidinyle, 1,3,4-thiadiazolyle, 1,2,4-triazolyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, benzofuranyle, benzothiényle, benzoimidazolyle, 1,4-benzodioxanyle etc. Les radicaux aryle et hétérocycliques désignés par R^1 et R^2 sont éventuellement substitués par au moins un substituant qui peut être un atome d'halogène ; un groupement hydroxyle ; un groupement nitro ; un groupement oxo ; un groupement cyano ; un radical carboxyle ; un radical carbamoyle ; un groupement mercapto ; un groupement amino ; un radical alkyle ; un radical alcényle ; un radical alcoxy ; un radical alkylthio ; un radical alkylsulfinyloxy ; un radical alkylsulfonyloxy ; un radical alkylthioalkyle tel que le radical méthylthiométhyle, éthylthiométhyle, méthylthioéthyle ou un radical similaire ; un dérivé S-oxyde du radical alkylthioalkyle ; un radical hydroxyalkyle ; un radical alcényloxy ; un radical alcoxyalkyle ; un radical hydroxyalkyloxy tel que le radical 2-hydroxyéthoxy, 3-hydroxypropoxy ou un radical similaire ; un radical halogénoalkyle ; un radical alkylamino ; un radical dialkylamino ; un radical acyle ; un radical acyloxy ; un radical acyloxyalkyle ; un radical alkylènedioxy dans lequel les atomes d'oxygène sont liés aux atomes de carbone adjacents, tel que le radical méthylènedioxy, éthylènedioxy, triméthylènedioxy ou un radical similaire ; un radical cycloalkyle ; un radical aryle ; un radical aralkyle ; un radical

acylamino ; un radical de formule

$$\begin{array}{c} R^6 \\ \diagdown \\ N-A- \\ \diagup \\ R^7 \end{array} \quad (R^6 \text{ et } R^7, \text{ qui}$$

peuvent être identiques ou différents, représentant les atomes d'hydrogène, les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcényle, aralkyle, hydroxyle, halogénoalkyle, hydroxyalkyle, 5 alcoxyalkyle, amino-alkyle en C_1-C_4 tel que 2-aminoéthyle, 3-aminopropyle ou un radical similaire, des radicaux alkylamino en C_1-C_4 -alkyle en C_1-C_4 tels que les radicaux méthylaminométhyle, 2-méthylaminoéthyle ou des radicaux similaires, ou des radicaux di-alkyl (en C_1-C_4)-alkyle en 10 C_1-C_4 tels que les radicaux diméthylaminométhyle, 2-diméthylaminoéthyle ou des radicaux similaires, ou bien R^6 et R^7 , pris avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, forment un radical hétérocyclique saturé ; et A est un radical alkylène tel que le radical méthylène, éthylène, propylène, triméthyl- 15 ène, tétraméthylène ou un radical similaire) ou bien un



d'hydrogène, ou un radical alkyle, halogénoalkyle ou acyle).

20 Parmi ces substituants, le radical hétérocyclique saturé que forment R^6 et R^7 conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés comprend, à titre d'exemple, des radicaux hétérocycliques saturés contenant de l'azote qui peuvent en outre contenir un hétéroatome choisi 25 entre l'azote, le soufre et l'oxygène dans le noyau, tels que les radicaux 1-pyrrolidinyle, pipéridine, morpholino, thiomorpholino, 1-hexaméthylèneimino, 1-pipérazinyle, 4-méthyl-1-pipérazinyle, 3-hydroxy-1-pyrrolidinyle, 3-hydroxyméthyl-1-pyrrolidinyle, 2-hydroxyméthyl-1-pyrrolidinyle, 3- 30 hydroxy-1-pipéridinyle, 4-hydroxy-1-pipéridinyle, 3-hydroxyméthyl-1-pipéridinyle, 4-hydroxyméthyl-1-pipéridinyle, etc.

Z représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupement NR^4 ou CHR^5 , dans lequel R^4 représente un atome d'hydrogène ; un groupement cyano ; un groupement hydroxyle ; 35 un groupement nitro ; un radical alkyle ; un radical alcényle ; un radical alcoxy ; un radical acyle éventuellement substitué ; un radical aryle éventuellement substitué ; un radical carbamoyle ; un radical sulfamoyle ; un radical

alcoxycarbonyle, par exemple un radical alcoxy en C_1-C_4 -
 carbonyle tel que le radical méthoxycarbonyle, éthoxy-
 carbonyle, propoxycarbonyle ou un radical similaire ; un
 5 radical alkylsulfonyle ; un radical arylsulfonyle
 éventuellement substitué ; un radical aryloxy éventuellement
 substitué ; un radical acylamino éventuellement substitué ;
 un radical alcoxycarbonylamino, par exemple un radical
 alcoxy en C_1-C_4 -carbonylamino tel que le radical méthoxy-
 10 carbonylamino, éthoxycarbonylamino, n-butoxycarbonylamino ou
 un radical similaire ; un radical carboxyalkylamino, par
 exemple un radical carboxy-alkyl (en C_1-C_4) amino tel que le
 radical carboxyméthylamino, 2-carboxyéthylamino ou un radical
 similaire, et R^5 représente un groupement nitro ou un
 15 radical acyle éventuellement substitué ; un radical aryle
 éventuellement substitué ; un radical alkylsulfonyle, ou un
 radical arylsulfonyle éventuellement substitué.

Les substituants désignés par R^4 et R^5 comprennent
 des radicaux alkyle, des radicaux halogénoalkyle, des
 20 radicaux alcoxy, des atomes d'halogène et des substituants
 similaires.

Y est un radical alkylène comprenant, à titre
 d'exemple, des radicaux alkylène en C_1-C_4 tels que les
 radicaux méthylène, éthylène, propylène, triméthylène,
 25 tétraméthylène et les radicaux similaires.

R^3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement
 protecteur de l'hydroxyle. Ce groupement protecteur de
 l'hydroxyle comprend, à titre d'exemple, les radicaux acyle ;
 des radicaux alcoxycarbonyle éventuellement substitués tels
 30 que les radicaux 1,1-diméthylpropoxycarbonyle, tert-butoxy-
 carbonyle, isopropoxycarbonyle, 2,2,2-trichloroéthoxy-
 carbonyle, éthoxycarbonyle, 2,2,2-tribromoéthoxycarbonyle et
 des radicaux similaires ; des radicaux aralkyloxy carbonyle
 éventuellement substitués tels que les radicaux benzyloxy-
 35 carbonyle, 4-nitrobenzyloxy carbonyle, 4-bromobenzyloxy-
 carbonyle, 4-méthoxybenzyloxy carbonyle, 3,4-diméthoxy-
 benzyloxy carbonyle, 4-(phénylazo)benzyloxy carbonyle, 4-(4-
 méthoxyphénylazo)benzyloxy carbonyle et les radicaux
 similaires ; des radicaux halogénoalcanoyle tels que les

radicaux monochloroacétyle, trifluoracétyle et les radicaux
similaires ; le radical 2-furfuryloxycarbonyl ; le radical
1-adamantyloxycarbonyl ; le radical 8-quinolyloxycarbonyl ;
5 le radical benzyle ; le radical diphénylméthyle ; le radical
trityle ; les radicaux alkyle ; le radical méthoxyméthyle ;
le radical tétrahydrofuryle ; le radical tétrahydropyranylle ;
le radical 2-nitrophénylthio ; le radical 2,4-dinitrophényl-
thio ; des radicaux organo-silylés tels que le radical
10 triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle et les radicaux
similaires ; etc.

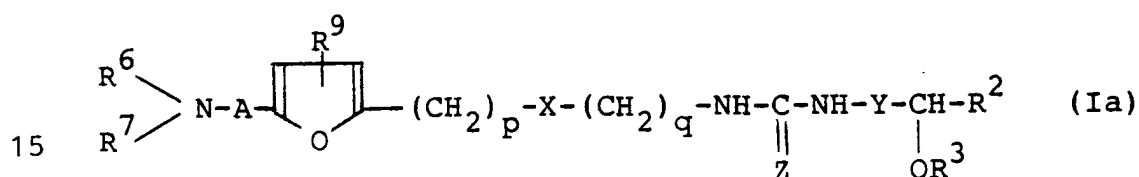
Les sels des composés représentés par la formule
générale (I) comprennent, à titre d'exemple, les sels formés
avec des acides minéraux tels que les acides chlorhydrique,
15 bromhydrique, sulfurique, phosphorique, et les acides
similaires ; les sels formés avec des acides organiques tels
que l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide oxalique,
l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide maléique, l'acide
succinique, l'acide tartrique, l'acide mandélique, l'acide
20 para-toluènesulfonique, l'acide picrique, l'acide sulfamique
et les acides similaires ; les sels formés avec des métaux
alcalins tels que le sodium, le potassium et les métaux
alcalins similaires ; les sels formés avec des métaux
alcalino-terreux tels que le calcium, le magnésium et les
25 métaux alcalino-terreux similaires ; et les sels formés avec
des bases organiques azotées telles que la procaine, la N-
benzyl- β -phényéthylamine, la 1-éphénamine, la N,N-dibenzyl-
éthylènediamine, la triéthylamine, la N-méthylpipéridine, et
des bases organiques similaires.

30 Les dérivés d'amine de formule générale (I), et
leurs sels, qui font l'objet de la présente invention
comprennent leurs isomères tels que les isomères géométriques,
les tautomères, les isomères optiques, et les isomères
racémiques, et comprennent en outre l'ensemble de leurs formes
35 cristallines et de leurs hydrates.

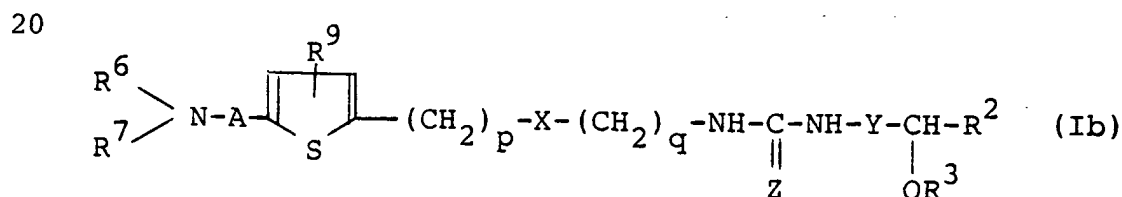
Les composés préférés parmi les dérivés d'amine
susmentionnés de formule générale (I) et leurs sels selon la
présente invention sont, à titre d'exemple, les composés dans
la formule desquels R^1 et R^2 sont indépendamment des radicaux

choisis parmi les radicaux phényle, indanyle, thiényle, furyle, pyridyle, thiazolyle et imidazolyle éventuellement substitués, et les composés dans la formule desquels Z est un atome d'oxygène, un radical nitrométhylène, un radical alkyl-sulfonylimino, ou un radical arylsulfonylimino éventuellement substitué, un radical cyano-imino ou un radical sulfamoylimino.

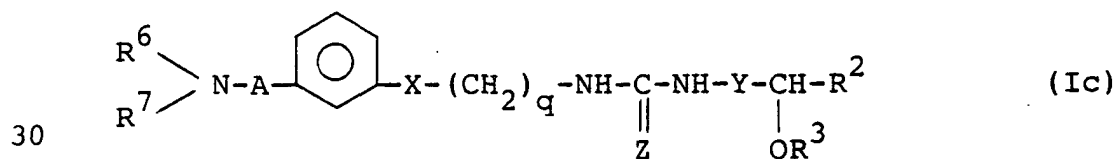
Des exemples de composés encore plus préférables sont représentés par les formules suivantes (Ia), (Ib) et (Ic), et par leurs sels :



dans laquelle R^9 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , A, p, q, X, Y et Z ont les mêmes significations que ci-dessus,



25 dans laquelle R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^9 , A, p, q, X, Y et Z ont les mêmes significations que ci-dessus,



dans laquelle R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , A, q, X, Y et Z ont les mêmes significations que ci-dessus.

Parmi les composés de formule (Ia) à (Ic), on préfère tout particulièrement les composés dans la formule desquels R^6 et R^7 sont indépendamment des radicaux alkyle, ou bien R^6 et R^7 forment un radical hétérocyclique saturé conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés ; les composés dans la formule desquels p est égal à 1



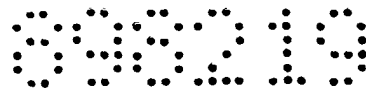
et q est égal à 2 ou 3 ; les composés dans la formule desquels Z est un groupement de formule NR^{4a} (R^{4a} étant un groupement cyano ou un radical alkylsulfonyl) ou un radical nitro-méthylène (CHNO_2) ; et les composés dans la formule desquels Y est un radical méthylène et R^2 est un radical phényle, indanyle, thiényle, furyle ou pyridyle éventuellement substitué.

Selon la présente invention, il est possible d'obtenir un composé extrêmement sûr qui manifeste une excellente action inhibitoire sur la sécrétion de l'acide gastrique, une excellente action anti-ulcéreuse et une excellente action d'amélioration de la circulation sanguine de la muqueuse gastrique lorsqu'il est administré par voie orale ou parentérale, et qui conserve ses propriétés pendant longtemps.

On va maintenant décrire les effets pharmacologiques de composés types des dérivés d'amine de formule (I) et de leurs sels.

[I] Effet inhibitoire sur la sécrétion de l'acide gastrique
i) Préparation à perfuser dans l'estomac d'un rat anesthésié [selon M.N. Ghosh et H.O. Schild: Brit. J. Pharmacol. 13, 54 (1958)].

On a anesthésié à l'uréthane des rats de race Wistar (mâles, 200 à 250 g), que l'on avait maintenus à jeun pendant 18 heures, puis on leur a fait subir une laparotomie, après quoi on a incisé la région de l'estomac antérieur de chaque rat. On a soigneusement lavé tout l'intérieur de l'estomac avec une solution saline physiologique, et on a suturé les bords coupés. On a inséré un tube de silicone dans l'estomac sur une longueur de 5 mm environ depuis le côté du duodénum, et on l'a fixé. On a ensuite perfusé à travers l'estomac une solution saline physiologique ajustée à un pH de 10 environ à l'aide d'une solution aqueuse de soude, à un débit constant (1 ml/mn) au moyen d'une sonde orale, et on a enregistré en permanence la variation du pH du perfusat qui s'était écoulé par le tube de silicone. Au cours de la perfusion, on a injecté en permanence de l'histamine



(30 $\mu\text{g/kg/mn}$), à titre d'agent servant à stimuler la sécrétion de l'acide gastrique, à travers la veine fémorale, à un débit de 0,3 ml/mn. On a administré chaque médicament par voie
5 intraveineuse lorsque la sécrétion d'acide est devenue presque constante ($\text{pH } 3,3 \pm 0,2$), et l'administration a été faite cumulativement lorsque l'inhibition de la sécrétion d'acide a atteint, à chaque dose, un palier.

Le laps de temps écoulé à partir du moment où la
10 sécrétion d'acide était presque complètement inhibée par l'administration cumulative du médicament et le pH du perfusat qui s'était écoulé par le tube devenait égal à celui précédant l'administration de l'histamine, jusqu'au moment
auquel le pH devenait égal à 4, a été défini comme la durée de
15 l'action. Le nombre d'expériences était de trois pour chaque dose.

Les résultats sont donnés dans le Tableau 1 ci-dessous.

TABLEAU 1

	N° du médicament	Dose d'inhibition complète (mg/kg)	Durée (mn)	N° du médicament	Dose d'inhibition complète (mg/kg)	Durée (mn)
5	1	0,30	>210	21	0,10	>240
	2	0,10	>160	22	0,04	136
10	3	0,10	155	23	0,15	242
	4	0,04	220	24	0,20	>240
	5	0,10	192	25	0,10	>240
	6	0,10	132	26	0,30	>240
	7	0,10	227	27	0,30	>210
15	8	0,30	200	28	0,10	205
	9	0,20	190	29	0,30	>177
	10	0,18	175	30	0,15	>240
	11	0,05	123	31	0,30	226
	12	0,15	>240	32	0,30	>220
20	13	0,10	>240	33	0,30	>240
	14	0,15	158			
	15	0,06	180			
	16	0,10	304			
	17	0,15	>280			
25	18	0,30	247	Ciméti- dine	3,00	16
	19	0,10	164			
	20	0,20	>210	Raniti- dine	0,50	92

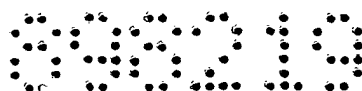
30

Médicaments :

1. N-cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthyl}-N''-(β-hydroxyphénéthyl)guanidine.
2. N-{2[2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthyl}-N'-(β-hydroxyphénéthyl)-2-nitro-1,1-éthènediamine.
3. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.

4. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]-éthyl}-N'-[2-(2-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
- 5 5. N-[2-(4-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine.
6. N-{2-[[5-diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]-éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(2-thiényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthène-
10 diamine.
7. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]-éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthyl-2-thiényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
8. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]-éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-pyridyl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthène-
15 diamine.
9. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
- 20 10. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
11. N-(β-hydroxyphénéthyl)-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.
- 25 12. N-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.
13. N-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphényl)éthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.
14. N-[2-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.
30
15. N-[2-(4-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.
16. N-[2-(4-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.
- 35 17. N-[2-hydroxy-2-(3,4-méthylènedioxyphényl)éthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.
18. N-[2-hydroxy-2-(3-méthyl-2-thiényl)éthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.

19. N-[2-hydroxy-2-(3-pyridyl)éthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.
20. N-[2-hydroxy-2-(4-nitrophényl)éthyl]-2-nitro-N'-[3-
- 5 (3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.
21. N-(β-hydroxyphénéthyl)-N'-méthanesulfonyl-N"-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]guanidine.
22. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]-éthyl}-N'-[S(+)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-2-nitro-
- 10 1,1-éthènediamine.
23. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]-éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
24. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]-
- 15 éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-méthylthiophényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
25. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]-éthyl}-N'-[2-(3,4-difluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
- 20 26. N-[2-hydroxy-2-(4-méthylthiophényl)éthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.
27. N-[2-hydroxy-2-(3-trifluorométhylphényl)éthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthène-
- diamine.
- 25 28. N-[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine.
29. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthylphényl)éthyl]-2-
- 30 nitro-1,1-éthènediamine.
30. N-[2-(3,4-difluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.
31. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-(3-éthylphényl)-2-hydroxyéthyl]-2-
- 35 nitro-1,1-éthènediamine.
32. N-[2-(3-bromophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine.



33. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-trifluorométhylphényl)-éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.

5 Cimétidine : 1-Cyano-2-méthyl-3-{2-(5-méthyl-4-imidazolyl)-méthylthio]éthyl}guanidine.

Ranitidine : N-{2-[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]éthyl}-N'-méthyl-2-nitro-1,1-éthènediamine.

ii) Méthode de ligature du pylore

10 [selon H. Shay et al: Gastroenterology, 5, 43 (1945)].

On a fait jeuner pendant 35 heures cinq à six rats de race Wistar (mâles, 190 à 230 g) par groupe, après quoi on a administré chaque médicament par la voie orale, et au bout de deux heures on a ligaturé le pylore de chaque rat sous
15 anesthésie à l'éther. On a ensuite suturé la paroi abdominale, et immédiatement après on a administré de l'histamine par la voie sous-cutanée, dans le dos, à une dose de 25 mg/kg. Au bout de trois heures, on a sacrifié chaque rat, après quoi on a ligaturé la partie cardiaque et on a prélevé l'estomac.
20 Après avoir injecté dans l'estomac 1 ml d'eau distillée, on a recueilli le suc gastrique par centrifugation et on a mesuré son volume. On a mesuré l'acidité du suc gastrique en titrant 1 ml du suc gastrique avec une solution aqueuse 0,1 N de soude, en prenant le pH de 7,0 comme point de virage. On a
25 administré une solution saline physiologique à un groupe témoin. On a déterminé le pourcentage d'inhibition de la sécrétion de l'acide gastrique à partir de l'équation suivante :

Pourcentage d'inhibition de la sécrétion
30 de l'acide gastrique (%)

$$= \frac{\text{production d'acide chez le groupe témoin} - \text{production d'acide chez le groupe traité par le médicament}}{\text{production d'acide chez le groupe témoin}} \times 100$$

35 Les résultats sont donnés dans le Tableau 2 ci-après.

TABLEAU 2

	N° du médicament	Dose (mg/kg)	Pourcentage d'inhibition (%)
5	3	3	82**
		1	75*
	4	3	75**
	5	3	80*
10	6	10	93**
		3	67*
	7	3	88*
	9	1	75*
15	11	10	81**
		3	79**
	12	3	87**
20	13	1	51*
	14	1	61*
	15	1	77*
	16	3	89*
25	17	3	70**
	18	3	87**
	29	1	56*
	32	1,5	60*
30	33	1	55**
	34	3	71*
	35	1	47*
35	36	3	85*
	37	3	77*

TABLEAU 2 (suite)

5	38	1	41*
	39	3	90**
	40	10	85**
		3	75*
10	41	1	65*
	42	1	57*
	43	1	51*
	44	1	75*
15	45	1	65**
	Cimétidine	90	97**
		30	60*
		10	39
20	Ranitidine	30	91**
		10	56*
		3	17

25

Note : * : $p < 0,05$
 ** : $p < 0,01$

Médicaments :

- 30 34. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-[2-(2,6-difluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
35. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-[2-(2,4-difluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
36. N-[2-(2-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.
37. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]-



- éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
38. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]-éthyl}-N'-[2-(4-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
39. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]-éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(2-méthylphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
- 10 40. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-(β -hydroxyphénéthyl)-2-nitro-1,1-éthènediamine.
41. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-[2-(4-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
- 15 42. N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-[2-(4-éthylphényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
43. N-[2-(3-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.
- 20 44. N-[2-hydroxy-2-(2-méthylphényl)éthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.
45. N-[2-(4-aminophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine.
- 25 [II] Effet sur l'oreillette isolée de cochon d'Inde
- On a sacrifié par saignée des cochons d'Inde Hartley (mâles, 300 à 400 g), et immédiatement après on a isolé le coeur, et on a séparé l'oreillette droite dans une solution de Krebs-Henseleit, que l'on a utilisée comme
- 30 préparation. On a mis cette préparation en suspension (charge : 1 g) dans un tube de Magnus contenant une solution de Krebs-Henseleit (30°C) dans laquelle on avait fait barboter un mélange de gaz composé de 95 % d'oxygène et de 5 % de gaz carbonique, et on a enregistré isométriquement
- 35 son mouvement sur un polygraphe. On a placé la préparation dans un fluide formant bain, et après que le rythme cardiaque est devenu constant, on a administré 5×10^{-6} M d'histamine. Après que le rythme cardiaque est devenu constant, on a

administré chaque médicament cumulativement.

On a déterminé le pourcentage d'inhibition à partir de l'équation suivante :

5

$$\text{Pourcentage d'inhibition (\%)} = \frac{\text{HR}_{\text{max}} - \text{HR}_x}{\text{HR}_{\text{max}} - \text{HR}_{\text{min}}} \times 100$$

10 HR_{min} : rythme cardiaque avant l'administration de l'histamine

HR_{max} : rythme cardiaque après l'administration de l'histamine

15 HR_x : rythme cardiaque au moment de l'administration de chaque médicament.

On a tracé les courbes des doses et des pourcentages d'inhibition sur un papier de probabilité logarithmique, et on a déterminé la dose correspondant à 50 % d'inhibition (DI_{50}). Le nombre d'expériences était égal à

20 cinq pour chaque dose.

Les résultats sont donnés dans le Tableau 3 ci-dessous.

TABLEAU 3

25

30

35

N° du médicament	DI_{50} (M)	Rapport d'activité
3	$2,28 \times 10^{-7}$	14,7
4	$2,25 \times 10^{-7}$	14,9
9	$2,45 \times 10^{-7}$	13,7
15	$2,18 \times 10^{-7}$	15,4
17	$2,18 \times 10^{-7}$	15,4
42	$2,37 \times 10^{-7}$	14,1
Cimétidine	$3,35 \times 10^{-6}$	1

[III] Action anti-ulcéreuse

(i) Ulcère à l'Indométhacine

On a fait jeuner pendant 24 heures six rats de race Wistar (mâles, de 200 à 250 g) par groupe, après quoi on a administré chaque médicament par la voie orale, et au bout de 30 minutes on a injecté de l'Indométhacine par la voie sous-cutanée à une dose de 30 mg/kg. Au bout de cinq heures, on a sacrifié chaque rat, on a prélevé l'estomac et on l'a fixé avec de la formaline à 3 %, après quoi on a mesuré la longueur des ulcères formés dans l'estomac à l'aide d'un microscope stéréoscopique binoculaire (10x), et on a pris la somme totale des longueurs comme indice d'ulcère. A un groupe témoin, on a administré une solution saline physiologique de "Tween 80" à 0,5 %. On a déterminé le pourcentage d'inhibition à partir de l'équation suivante :

15

Pourcentage d'inhibition (%)

$$= \frac{\text{Indice d'ulcère du groupe témoin} - \text{Indice d'ulcère du groupe traité par le médicament}}{\text{Indice d'ulcère du groupe témoin}} \times 100$$

20

Les résultats sont donnés dans le Tableau 4 ci-dessous.

25

TABLEAU 4

N° du médicament	Dose (mg/kg)	Pourcentage d'inhibition %	DI ₅₀ (mg/kg)	Rapport d'activité
3	10	71*	3,40	8,1
	3	51*		
	1	20		
9	10	97**	0,70	39,3
	3	85**		
	1	70**		
	0,3	6		
15	10	98**	0,40	68,8
	3	92**		
	1	88**		
	0,3	37		
29	1	57*	0,88	31,3
	0,3	8		
32	3	72*	1,81	15,2
	1	24		
40	3	82*	1,30	21,2
	1	40		
Cimétidine	100	97**	27,5	1
	30	50		
	10	18		
Ranitidine	30	98**	15,5	1,8
	10	18		

Note : * p < 0,05
 ** p < 0,01

(ii) Ulcère duodénal induit par le mépirizole

On a procédé à un essai selon la méthode de Okabe et al. [S. Okabe et al., Gastroenterology, 80, 1241 (1981)].

5 On a fait jeuner pendant 24 heures six rats de race Wistar (mâles, 200 à 250 g) par groupe, après quoi on a administré chaque médicament par la voie orale, et après 30 minutes on a injecté du mépirizole par la voie sous-cutanée à une dose de 200 mg/kg. Au bout de 18 heures, on a prélevé
10 l'estomac et le duodénum et on les a fixés avec de la formaline à 3 %, après quoi on a mesuré au microscope stéréoscopique binoculaire (10x) la surface et la profondeur des ulcères formés dans le duodénum. On a donné des notations suivant 7 niveaux dépendant de la surface et de la profondeur des
15 ulcères, et on a pris la somme totale de ces notations comme indice d'ulcère. Les notations étaient les suivantes :

La notation 0 correspond à une surface d'ulcère de 0 à 0,2 mm², la notation 1 à une surface d'ulcère de 0,2 à 1,0 mm², la notation 2 à une surface de 1 à 3 mm², la notation
20 3 à une surface de 3 à 6 mm², la notation 4 à une surface de 6 à 10 mm², et la notation 5 à une surface de 10 mm² ou plus, un ulcère dans un état précédant immédiatement la perforation est noté 6, et un ulcère qui a provoqué la perforation est noté 7.

25 A un groupe témoin on a administré une solution saline physiologique de "Tween 80" à 0,5 %. On a déterminé le pourcentage d'inhibition à partir de l'équation suivante :

Pourcentage d'inhibition (%)

$$30 \quad = \frac{\text{Indice d'ulcère du groupe témoin} - \text{Indice d'ulcère du groupe traité par le médicament}}{\text{Indice d'ulcère du groupe témoin}} \times 100$$

Les résultats sont donnés dans le Tableau 5 ci-
35 dessous.

TABLEAU 5

	N° du médicament	Dose (mg/kg)	Pourcentage d'inhibition (%)	DI ₅₀ (mg/kg)	Rapport d'activité
5					
	3	10 3 1	97** 49** 12	2,9	55,9
10	9	10 3 1	93** 33* -8	4,3	37,7
	15	10 3 1	93** 29* 2	4,5	36,0
15	Cimétidine	300 ^{a)} 100 ^{b)}	59* 43*	162	1
	Ranitidine	100 30	78** 49*	32	5,1
20					

Note : a) Quatre des six rats sont morts

25 b) Deux des six rats sont morts

* : $p < 0,05$

** : $p < 0,01$

30 (iii) Ulcère de stress induit par une immersion dans l'eau

On a procédé à une expérience selon la méthode de Takagi et al. [K. Takagi et al., Jap. J. Pharmacol., 18, 9 (1968)].

35 On a fait jeuner pendant 24 heures six rats de race Wistar (mâles, 230 à 280 g) par groupe, après quoi on a administré chaque médicament par la voie orale. Au bout de 30 minutes, on a placé les rats dans une cage de "stress", on les a plongés dans l'eau à 23°C jusqu'à la hauteur du

xiphoïde, et on les a laissés dans cet état pendant 15 heures. On a ensuite prélevé l'estomac de chaque rat puis on l'a fixé avec de la formaline à 3 %, après quoi on a mesuré la surface des ulcères formés au microscope stéréoscopique binoculaire (10x), et on a pris la somme totale des surfaces comme indice d'ulcère. A un groupe témoin, on a administré une solution saline physiologique de "Tween 80" à 0,5 %.

On a déterminé le pourcentage d'inhibition à partir de l'équation suivante :

Pourcentage d'inhibition (%)

$$= \frac{\text{Indice d'ulcère du groupe témoin} - \text{Indice d'ulcère du groupe traité par le médicament}}{\text{Indice d'ulcère du groupe témoin}} \times 100$$

Les résultats sont indiqués dans le Tableau 6 ci-dessous.

20

25

30

TABLEAU 6

	N° du médicament	Dose (mg/kg)	Pourcentage d'inhibition (%)	DI ₅₀ (mg/kg)	Rapport d'activité
5					
	3	10 3 1	83** 73* 12	1,72	9,0
10	9	10 3 1	86** 66* 33	1,70	9,1
	15	10 3 1	83** 69* 42	1,35	11,5
15	29	3 1	78* 37	1,40	11,1
	33	3 1	75* 32	1,58	9,8
20	Cimétidine	30 10	94** 22	15,5	1
	Ranitidine	10 3	80** 7	6,4	2,4
25					

Note : * : p < 0,05
 ** : p < 0,01

30

(iv) Ulcère à la réserpine

On a procédé à une expérience selon la méthode de Adami et al. [E. Adami et al., Arch. int. Pharmacodyn., 147, 113 (1964)].

35

On a fait jeuner pendant 30 heures dix rats de race Wistar (mâles, 180 à 200 g) par groupe, après quoi on a administré chaque médicament par la voie orale, et au bout d'une heure on a injecté de la réserpine par la voie sous-

cutanée à une dose de 10 mg/kg. Au bout de 18 heures, on a prélevé l'estomac et on l'a fixé avec de la formaline à 3 %, et on a ensuite mesuré avec un palmer la longueur des ulcères formés dans l'estomac. On a transformé les valeurs ainsi mesurées en notations comme décrit ci-dessous, et on a pris la somme totale des notations comme indice d'ulcère.

De 1 à 5 ulcères de la taille d'une tête d'épingle sont notés 1, 6 ulcères ou plus de la taille d'une tête d'épingle sont notés 2, des ulcères de 1 mm de long ou moins sont notés 1, des ulcères de 1 à 2 mm de long sont notés 2, des ulcères de 2 à 4 mm de long sont notés 4, et des ulcères de 4 mm de long ou plus sont notés 8.

A un groupe témoin, on a administré une solution saline physiologique de "Tween 80" à 0,5 %. On a déterminé le pourcentage d'inhibition à partir de l'équation suivante :

Pourcentage d'inhibition (%)

$$20 = \frac{\text{Indice d'ulcère du groupe témoin} - \text{Indice d'ulcère du groupe traité par le médicament}}{\text{Indice d'ulcère du groupe témoin}} \times 100$$

Les résultats sont donnés dans le Tableau 7 ci-dessous.

TABLEAU 7

5	N° du médicament	Dose (mg/kg)	Pourcentage d'inhibition (%)	DI ₅₀ (mg/kg)
	9	3 1	69** 29	1,8
	29	3 1	41** 21	4,7
10	32	3 1	55** 38	2,15
	33	3 1	68* 42	1,4
15	40	3 1	50** 36*	3,0
	Cimétidine	100	9,7	
20	Ranitidine	100 30	40 33	

25 Note : * : $p < 0,05$
 ** : $p < 0,01$

[IV] Toxicité aiguë

On a administré par la voie orale 45 médicaments différents à des souris de race ICR (mâles, 20 à 25 g), et on a observé les souris pendant une semaine.

Les résultats sont donnés dans le Tableau 8 ci-dessous.

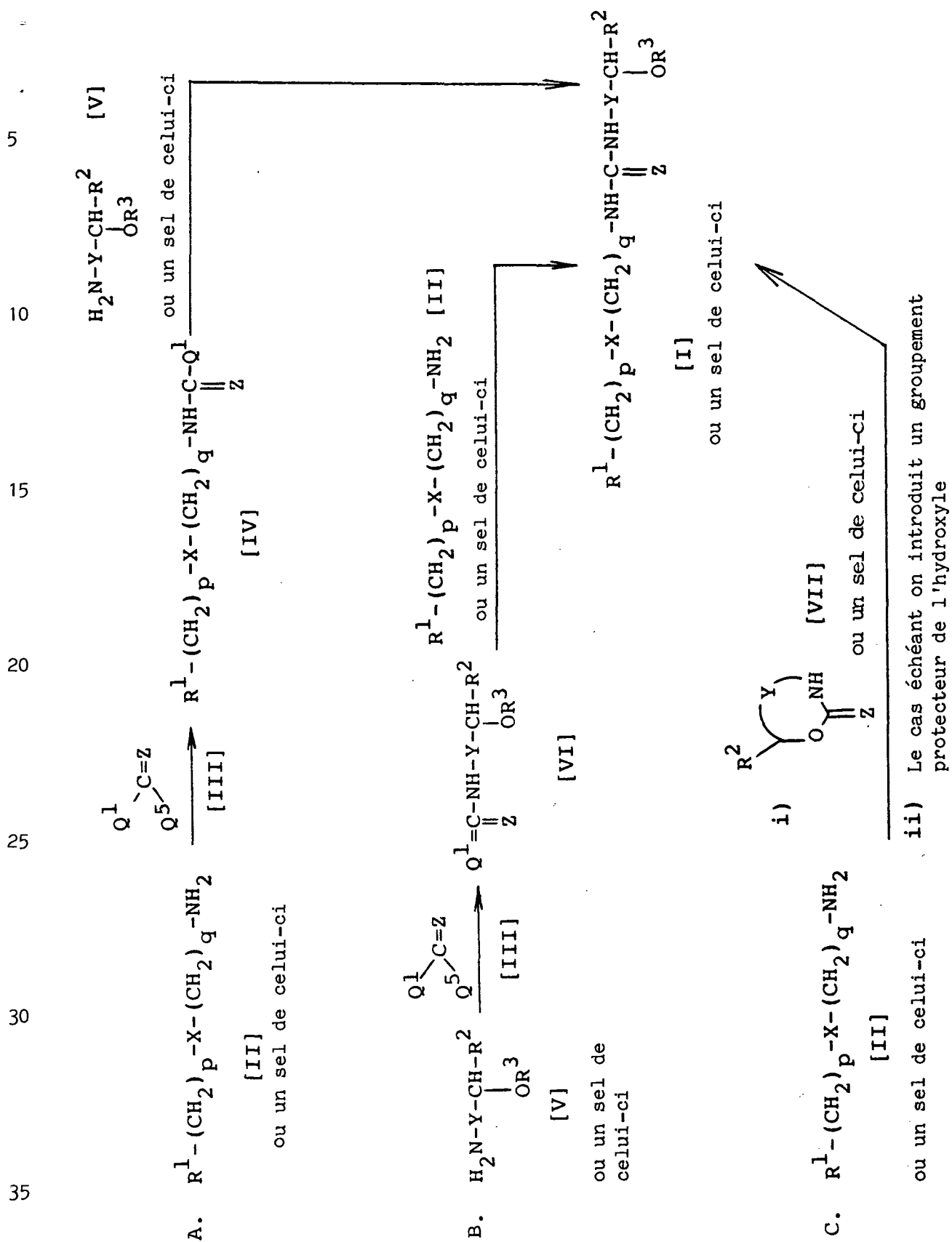
TABLEAU 8

35	N° du médicam.	Dose (mg/kg)	Nombre d'animaux morts / Nombre d'animaux utilisés
	1-45	1000	0/5

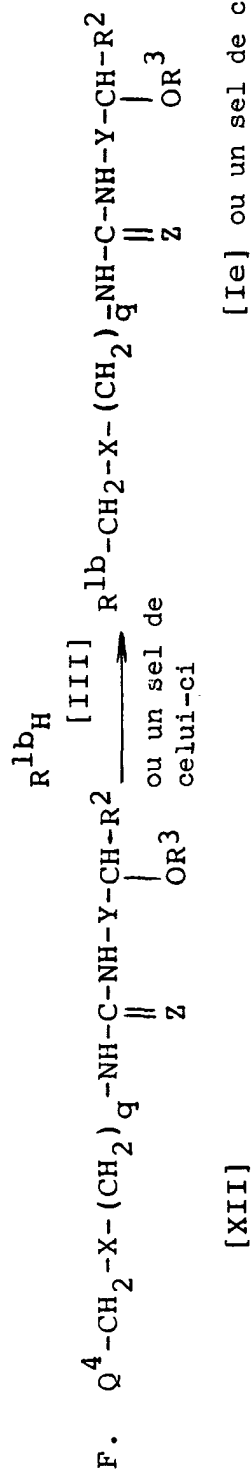
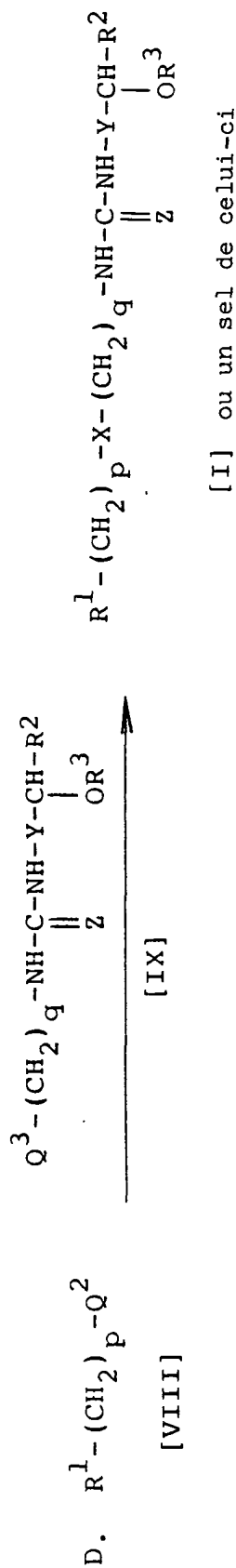
Il est évident d'après les Tableaux 1 à 8 que les dérivés d'amine de formule générale (I) et leurs sels possèdent une puissante action d'inhibition de la sécrétion de l'acide gastrique et une longue durée de cette action, une puissante action anti-ulcéreuse, et une faible toxicité, et qu'ils permettent donc de disposer d'une large marge de sécurité.

Le procédé de production d'un dérivé d'amine de formule générale (I) ou d'un sel de celui-ci va être décrit ci-après.

On produit les dérivés d'amine de formule générale (I) ou leurs sels par les procédés décrits ci-après, par des procédés bien connus en soi et procédés basés sur ces derniers.



35
30
25
20
15
10
5



5

10

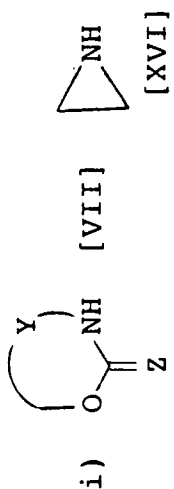
15

20

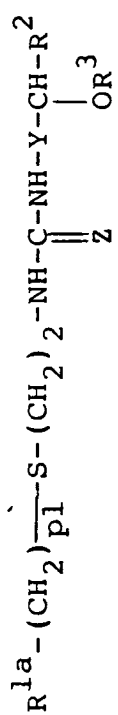
25

30

35

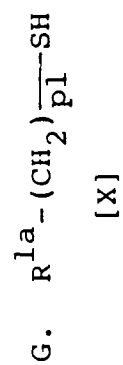


ou un sel de celui-ci

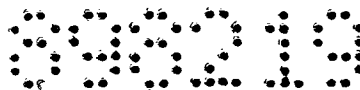


[Id]

ou un sel de celui-ci



ii) Le cas échéant on introduit
un groupement protecteur de
l'hydroxyle



Dans les formules précédentes, Q^1 et Q^5 , qui peuvent être identiques ou différents, sont des groupements pouvant être éliminés ; Q^2 est un groupement qui forme une liaison oxy ou thio ou un groupement qui peut être éliminé ; et dans le cas où p est égal à 0, Q^2 est un groupement qui forme une liaison oxy ou thio ; Q^3 est un groupement pouvant être éliminé dans le cas où Q^2 est un groupement qui forme une liaison oxy ou thio, et est un groupement qui forme une liaison oxy ou thio dans le cas où Q^2 est un groupement pouvant être éliminé ; R^{1a} est un radical hétérocyclique éventuellement substitué ; p^1 est égal à 1, 2 ou 3 ; R^{1b} est un radical hétérocyclique éventuellement substitué ; Q^4 est un groupement pouvant être éliminé ; et R^1 , R^2 , R^3 , p , q , X , Y et Z ont les mêmes significations que ci-dessus. Comme radicaux hétérocycliques désignés par R^{1a} et R^{1b} , on peut utiliser les mêmes radicaux hétérocycliques que ceux qui ont été décrits ci-dessus pour R^1 , et leurs substituants sont les mêmes que ceux qui ont été décrits pour R^1 .

Chacun des procédés de production va être décrit en détail ci-après.

I) Procédés de production A et B

Les procédés de production A et B peuvent être réalisés sensiblement de la même manière.

a) On peut réaliser ces procédés de production en faisant réagir un composé représenté par la formule (IV) avec un composé représenté par la formule (V) ou avec un sel de celui-ci, ou bien en faisant réagir un composé représenté par la formule (VI) avec un composé représenté par la formule (II) ou par un sel de celui-ci, en présence ou en l'absence d'un solvant.

Les groupements pouvant être éliminés qui sont désignés par Q^1 dans les formules (IV) et (VI) comprennent des groupements éliminables classiques, par exemple les atomes d'halogène ; les radicaux alkylthio ; les radicaux alkylsulfinyle ; les radicaux aralkylthio tels que le radical benzylthio et les radicaux similaires ; les radicaux alcoxy ; le radical 1-imidazolyle ; le radical 3,5-diméthyl-

pyrazolyle ; etc.

Les sels des composés de formules (II) et (V) comprennent les sels qui ont été cités à titre d'exemple dans le cas des sels des dérivés d'amine de formule générale (I). Cependant, dans le cas des sels formés avec un acide, il est préférable de traiter les sels par une base appropriée, par exemple un alcoolate de métal alcalin tel que le méthylate de sodium ou un alcoolate similaire, un hydroxyde de métal alcalin tel que la potasse, la soude ou un hydroxyde similaire, ou bien un carbonate de métal alcalin tel que le carbonate de potassium, le carbonate de sodium ou un carbonate similaire, et de les utiliser à l'état libre.

Comme solvant, on peut utiliser n'importe quel solvant sans aucune restriction particulière dans la mesure où le solvant n'a pas d'effet contraire sur la réaction, et on peut utiliser des alcools tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'éthylène glycol et les alcools similaires ; des nitriles tels que l'acétonitrile, le propionitrile et les nitriles similaires ; des éthers tels que l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le 1,2-diméthoxyéthane, le tétrahydrofuranne, le dioxane et les éthers similaires ; des hydrocarbures halogénés tels que le chlorure de méthylène, le chloroforme, le 1,2-dichloréthane et les hydrocarbures halogénés similaires ; des hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, le xylène et les hydrocarbures aromatiques similaires ; des amides tels que le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide et les amides similaires ; le diméthylsulfoxyde ; la pyridine ; l'eau ; etc., tous ces solvants pouvant être utilisés isolément ou en mélange de deux ou plusieurs.

En outre, pour effectuer la réaction, il est préférable dans certains cas d'utiliser une base ou un sel de métal lourd. La base peut être une base minérale, par exemple un hydroxyde de métal alcalin tel que la potasse, la soude, etc. ; un carbonate de métal alcalin tel que le

carbonate de potassium, le carbonate de sodium, etc. ; ou un bicarbonate de métal alcalin tel que le bicarbonate de potassium, le bicarbonate de sodium, etc. ; ou une base
 5 organique, par exemple une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la N-méthylmorpholine, la N-méthylpipéridine, la pyridine, etc. Il est également possible d'utiliser un excès du composé de formule (II) ou (V) pour qu'il serve de base. Le sel de métal lourd peut être le nitrate d'argent,
 10 le tétraacétate de plomb, l'acétate mercurique, ou un sel similaire.

Ces composés de départ ont des isomères géométriques, des tautomères, des isomères optiques et des isomères racémiques, et tous
 15 peuvent être utilisés dans les procédés précités. En particulier, étant donné que les composés de formules (V) et (VI) ont un atome de carbone asymétrique dans leur molécule, il est préférable d'utiliser des formes optiquement actives des composés de formules (V) et (VI) pour produire une forme
 20 optiquement active d'un dérivé d'amine de formule (I) ou d'un sel de celui-ci.

Les quantités des composés de formules (II) et (V) ou de leurs sels qui sont utilisées sont de préférence au moins équimolaires à celles des composés de formules (VI) et
 25 (IV).

Bien que la température et la durée de la réaction ne soient pas cruciales et que l'on puisse les faire varier de manière appropriée en fonction des produits réagissants par exemple, il est préférable de mener la réaction à une
 30 température de - 5°C à 200°C, ou mieux de 5°C à 120°C, pendant dix minutes à 48 heures.

(b) On peut obtenir le composé de formule (IV) ou (VI) en faisant réagir un composé de formule (II) ou (V) ou un sel de celui-ci avec un composé de formule (III) en présence
 35 ou en l'absence d'un solvant.

Dans la formule (III), Q^1 et Q^5 , qui peuvent être identiques ou différents, sont des groupements pouvant être éliminés, et le groupement éliminable désigné par Q^5 comprend

les mêmes groupements que ceux qui ont été décrits pour Q^1 dans les formules (IV) et (VI) susmentionnées.

La réaction peut être effectuée sensiblement dans
5 les mêmes conditions que dans le paragraphe a) ci-dessus.
Cependant, lorsque R^3 est un atome d'hydrogène, dans la
réaction d'un composé de formule (V) ou d'un sel de celui-ci
avec un composé de formule (III), il est préférable
d'effectuer la réaction à une température de $-30^\circ C$ à $40^\circ C$,
10 encore que l'on puisse faire varier la température de
réaction en fonction des produits réagissants.

La quantité du composé de formule (III) que l'on
utilise est de préférence au moins équimolaire à la quantité
du composé de formule (II) ou (V) ou d'un sel de celui-ci.
15 D'autre part, il est possible d'utiliser le composé obtenu
de formule (IV) ou (VI) comme composé de départ pour la
réaction ultérieure, sans isoler celui-ci.

II) Procédé de production C

On réalise ce procédé de production en faisant
20 réagir un composé représenté par la formule (II) ou un sel
de celui-ci avec un composé représenté par la formule (VII)
ou un sel de celui-ci, en présence ou en l'absence d'un
solvant, puis, le cas échéant, en introduisant un
groupement protecteur de l'hydroxyle, par un procédé
25 classique.

Le sel du composé de formule (VII) peut être un sel
formé avec un métal alcalin tel que le potassium, le sodium,
etc. ; un sel formé avec un métal alcalino-terreux tel que
le calcium, le magnésium, etc. ; ou un sel formé avec une
30 amine tertiaire telle que la triéthylamine ou une amine
tertiaire similaire.

Comme solvant utilisé dans la réaction, on peut
utiliser n'importe quel solvant sans aucune restriction
particulière dans la mesure où le solvant n'a pas d'effet
35 contraire sur la réaction. Plus précisément, on peut citer
à titre d'exemple les mêmes solvants que ceux qui ont été
mentionnés dans les procédés de production A et B.

La quantité du composé de formule (VII) ou de son

sel qui est utilisée est de préférence au moins équimolaire à celle du composé de formule (II) ou de son sel.

Bien que la température et la durée de la réaction ne soient pas cruciales et que l'on puisse les faire varier de manière appropriée en fonction des produits réagissants par exemple, la réaction s'effectue de préférence à une température de - 5°C à 200°C, ou mieux de 20°C à 120°C, pendant 10 minutes à 48 heures.

Le composé ainsi obtenu est le composé de formule (I) dans laquelle R^3 est un atome d'hydrogène, et par conséquent on peut, le cas échéant, introduire, par un procédé classique, l'un quelconque des groupements protecteurs de l'hydroxyle qui ont été décrits ci-dessus, pour obtenir un composé de formule générale (I) ou un sel de celui-ci dans la formule duquel R^3 est un groupement protecteur de l'hydroxyle.

III) Procédé de production D

On réalise ce procédé de production en faisant réagir un composé représenté par la formule (VIII) avec un composé représenté par la formule (IX) en présence ou en l'absence d'un solvant.

Comme groupements désignés par Q^2 et Q^3 dans les formules (VIII) et (IX) qui peuvent former une liaison oxy, on peut utiliser, à titre d'exemple, le groupement hydroxyle et des groupements similaires, et comme groupements qui peuvent former une liaison thio, on peut utiliser, à titre d'exemple, le groupement mercapto, le groupement amidinothio et les groupements similaires. Comme groupements éliminables représentés par Q^2 et Q^3 , on peut utiliser, à titre d'exemple, les atomes d'halogène; les radicaux acyloxy tels que le radical acétoxy et les radicaux similaires; les radicaux arylsulfonyloxy éventuellement substitués, tels que le radical benzènesulfonyloxy, 4-méthylbenzènesulfonyloxy, etc.

Comme solvant utilisé dans la réaction, on peut utiliser n'importe quel solvant sans aucune restriction particulière dans la mesure où le solvant n'a pas d'effet

contraire sur la réaction. Les solvants peuvent être utilisés isolément ou en mélange de deux ou plusieurs, et comprennent, par exemple, les alcools tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'éthylène glycol et les alcools similaires ; des éthers tels que le tétrahydrofuranne, le dioxane et les éthers similaires ; des cétones telles que l'acétone et les cétones similaires ; des amides tels que le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide et les amides similaires ; l'eau ; etc.

On mène de préférence la réaction dans des conditions basiques, et les bases qui peuvent être utilisées à cet effet comprennent les bases minérales, par exemple des alcoolates de métaux alcalins tels que le méthylate de potassium, le méthylate de sodium, etc. ; des hydroxydes de métaux alcalins tels que la potasse, la soude, etc. ; des carbonates de métaux alcalins tels que le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, etc. ; des hydroxydes de métaux alcalino-terreux tels que l'hydroxyde de calcium, etc., ou des bases organiques, par exemple des amines tertiaires telles que la triéthylamine, etc.

Par ailleurs, on effectue de préférence cette réaction dans une atmosphère de gaz inerte, par exemple dans une atmosphère d'azote.

Bien que la température et la durée de la réaction ne soient pas cruciales et que l'on puisse les faire varier de manière appropriée en fonction des produits réagissants par exemple, il est préférable de mener la réaction à une température de - 20°C à 120°C pendant 10 minutes à 48 heures.

De plus, on peut également effectuer la réaction dans un système à deux phases composé d'eau et d'un solvant qui n'est pas miscible à l'eau, par exemple le chloroforme ou un solvant similaire, en la présence d'un catalyseur de transfert de phase, par exemple un sel d'ammonium quaternaire tel que le chlorure de benzyltriéthylammonium, et l'une quelconque des bases susmentionnées.

IV) Procédé de production E

On réalise ce procédé de production en faisant réagir un composé de formule (X) avec un composé de formule (XI) en la présence ou en l'absence d'un solvant.

5 Comme solvant utilisé dans cette réaction, on peut utiliser n'importe quel solvant sans aucune restriction particulière dans la mesure où le solvant n'a pas d'effet contraire sur la réaction, et le solvant peut être un éther tel que le tétrahydrofurane, le dioxane, etc. ; un nitrile
10 tel que l'acétonitrile, le propionitrile, etc. ; un hydrocarbure aromatique tel que le benzène, le toluène, etc. ; un amide tel que le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide, etc., l'eau ; un alcool tel que le méthanol, l'éthanol, etc. ; et tous ces solvants peuvent être utilisés
15 isolément ou en mélange de deux ou plusieurs.

Pour effectuer la réaction, il est préférable dans certains cas d'utiliser une base, qui peut être par exemple l'une des bases citées à titre d'exemple dans le procédé de production F.

20 On effectue de préférence cette réaction dans une atmosphère de gaz inerte, par exemple dans une atmosphère d'azote.

Bien que la température et la durée de la réaction ne soient pas cruciales et qu'on puisse les faire varier de
25 manière appropriée en fonction des produits réagissants par exemple, on effectue de préférence la réaction à une température de - 10°C à 150°C, ou mieux à une température comprise entre la température ambiante et 100°C, pendant 10 minutes à 24 heures.

30 D'autre part, on effectue de préférence la réaction, pour un composé (XI) dans la formule duquel R³ est un groupement protecteur de l'hydroxyle. Il est possible d'éliminer d'une manière classique le groupement protecteur de l'hydroxyle du composé ainsi obtenu, de façon à obtenir un
35 composé dans la formule duquel R³ est un atome d'hydrogène.

V) Procédé de production F

On réalise ce procédé de production en faisant réagir un composé représenté par la formule (XII) avec un

composé représenté par la formule (XIII) en présence d'un catalyseur et en présence ou en l'absence d'un solvant.

Le groupement éliminable désigné par Q^4 dans la formule (XII) peut être, par exemple, un radical alcoxy, un radical aryloxy, un radical acyloxy, ou un radical similaire.

Comme solvant utilisé dans la réaction, on peut utiliser n'importe quel solvant sans aucune restriction particulière dans la mesure où il n'a pas d'effet contraire sur la réaction, et ce solvant peut être, par exemple, un acide carboxylique tel que l'acide acétique, l'acide butyrique ou un acide similaire ; un hydrocarbure halogéné tel que le chlorure de méthylène, le chloroforme, le 1,2-dichloréthane ou un hydrocarbure similaire ; un ester tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle ou un ester similaire ; un éther tel que le tétrahydrofuranne, le dioxane, ou un éther similaire ; etc.

Le catalyseur comprend les acides de Lewis tels que le trifluorure de bore et similaires, des composés complexes d'acides de Lewis, tels que le complexe trifluorure de bore-acide acétique, et des acides protoniques tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide para-toluène-sulfonique, l'acide trifluoracétique, etc. Dans la présente réaction, ces composés peuvent également être utilisés à titre de solvants.

Bien que la température et la durée de la réaction ne soient pas cruciales et que l'on puisse les faire varier de manière appropriée en fonction des produits réagissants par exemple, on effectue de préférence la réaction à une température de 0°C à 50°C, pendant 30 minutes à 5 heures.

On va maintenant décrire ci-après des procédés de production des composés de départ utilisés dans chacun des procédés de production susmentionnés.

Procédé de production G

On réalise ce procédé de production en faisant réagir un composé représenté par la formule (X) avec un composé représenté par la formule (VII) ou avec un sel de celui-ci et de l'éthylèneimine en la présence ou en

l'absence d'un solvant, puis, le cas échéant, en protégeant le groupement hydroxyle.

On peut utiliser comme solvant n'importe quel solvant sans aucune restriction particulière dans la mesure où il n'a pas d'effet contraire sur la réaction, et on peut utiliser des alcools tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'éthylène glycol, etc. ; un nitrile tel que l'acétonitrile, le propionitrile, etc. ; un éther tel que le tétrahydrofur, le dioxane, etc. ; un hydrocarbure halogéné tel que le chlorure de méthylène, le chloroforme, le 1,2-dichloréthane, etc. ; un hydrocarbure aromatique tel que le benzène, le toluène, le xylène, etc. ; un amide tel que le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide, etc. ; le diméthylsulfoxyde ; l'eau ; etc. ; tous ces solvants pouvant être utilisés isolément ou en mélange de deux ou plusieurs.

D'autre part, pour effectuer la réaction, il est préférable dans certains cas d'utiliser une base. Cette base peut être l'une de celles qui ont été décrites dans le procédé de production D.

Par ailleurs, on effectue de préférence cette réaction dans une atmosphère de gaz inerte, par exemple dans une atmosphère d'azote gazeux.

L'ordre d'addition du composé représenté par la formule (X), du composé représenté par la formule (VII) ou d'un sel de celui-ci, et de l'éthylèneimine n'est pas crucial et peut être déterminé de manière appropriée.

Bien que la température et la durée de la réaction ne soient pas cruciales et que l'on puisse les faire varier de manière appropriée en fonction des produits réagissants par exemple, on effectue de préférence la réaction à une température de - 10°C à 200°C pendant 10 minutes à 48 heures.

Le composé ainsi obtenu est le composé de formule (Id) dans laquelle R^3 est un atome d'hydrogène, et par conséquent, on peut, le cas échéant, introduire, par un procédé classique, le groupement protecteur de l'hydroxyle qui a été décrit ci-dessus, pour obtenir un composé de

formule (Id) ou un sel de celui-ci dans lequel R^3 est un groupement protecteur de l'hydroxyle.

Les composés de départ représentés par les formules (II), (III), (V), (X) et (XIII), bien qu'ils comprennent également des composés nouveaux, sont facilement obtenus d'une manière connue en soi, par les procédés décrits dans les exemples qui vont suivre, et par des procédés conformes à ces derniers.

Les composés de départ qui sont représentés par les formules (VII), (VIII), (IX), (XI) et (XII) sont obtenus de la manière suivante :

1) Procédé de production du composé de formule (VII) (voie N° 1).

On réalise ce procédé en faisant réagir un composé représenté par la formule (Va) ou un sel de celui-ci avec un composé représenté par la formule (III), en présence ou en l'absence d'un solvant.

20

25

5

10

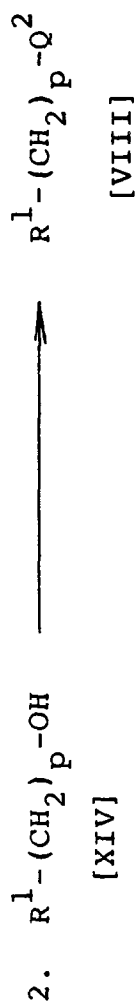
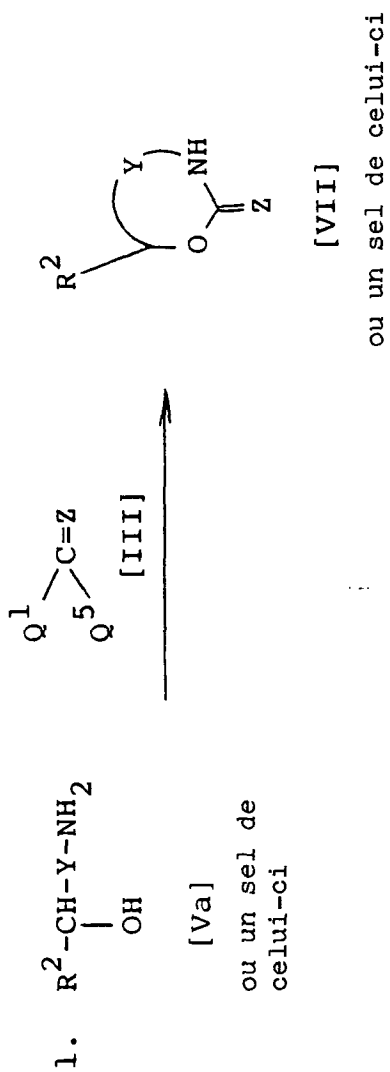
15

20

25

30

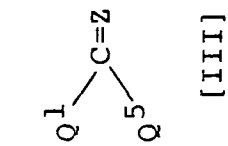
35



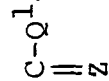


[XV]

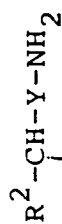
ou un sel de celui-ci



[III]

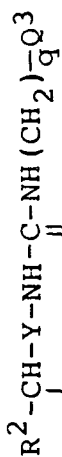


[XVII]

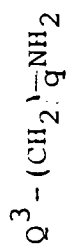


[V]

ou un sel de celui-ci

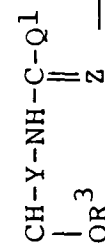


[IX]

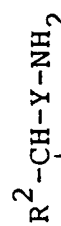


[XV]

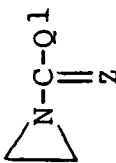
ou un sel de celui-ci



[VI]



[V]

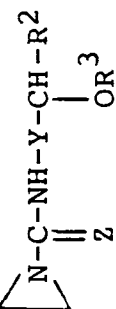


[XX]



[XVI]

ou un sel de celui-ci



[XI]

ou un sel de celui-ci

5

10

15

20

25

30

35

5

10

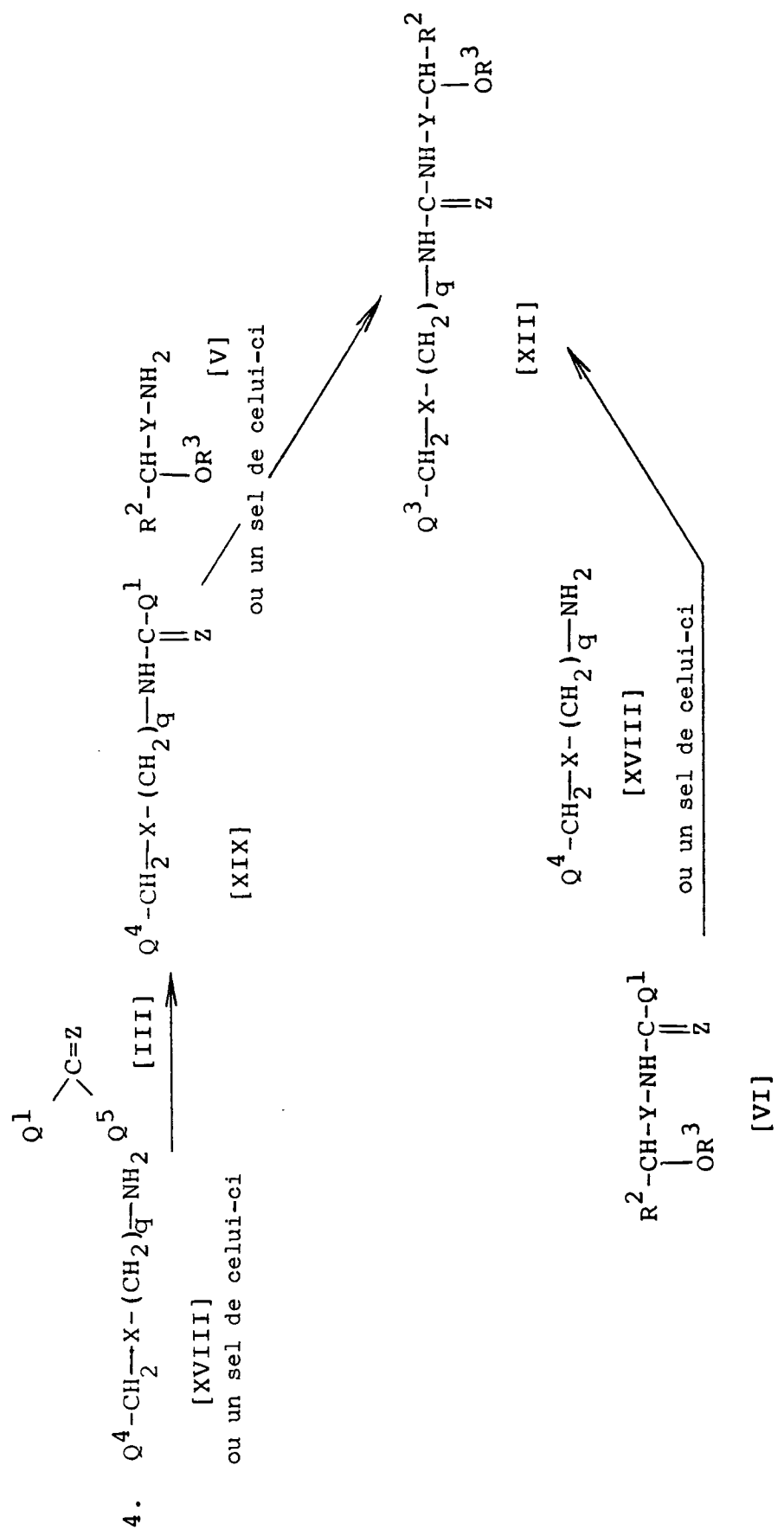
15

20

25

30

35



Le solvant peut être n'importe quel solvant dans la mesure où il n'a pas d'effet contraire sur la réaction, et il n'y a pas de restriction particulière à cet égard. Plus
5 précisément, le solvant peut être l'un de ceux qui ont été cités ci-dessus dans les procédés de production A et B.

La quantité du composé de formule (III) qui est utilisée est de préférence au moins équimolaire à celle du composé de formule (Va) ou d'un sel de celui-ci.

10 Bien que la température et la durée de la réaction ne soient pas cruciales et que l'on puisse les faire varier de manière appropriée en fonction des produits réagissants par exemple, on effectue de préférence la réaction à une température de 10°C à 200°C pendant 10 minutes à 24 heures.

15 2) Procédé de production du composé de formule (VIII) (voie N° 2)

On réalise ce procédé par une méthode classique, et on peut facilement obtenir un composé de formule (VIII) dans laquelle Q^2 est un atome d'halogène ou un radical acyloxy,
20 respectivement, par halogénéation ou acylation d'un composé de formule (XIV), par exemple à l'aide de chlorure de thionyle ou d'anhydride acétique. Par ailleurs, on peut facilement obtenir un composé de formule (VIII) dans laquelle Q^2 est un groupement amidinothio, par exemple, en faisant réagir un
25 composé de formule (XIV) avec de la thiourée dans des conditions acides. Et on hydrolyse le composé de formule (VIII) ainsi obtenu, dans laquelle Q^2 est un groupement amidinothio, pour obtenir un composé de formule (VII) dans laquelle Q^2 est un groupement mercapto.

30 3) Procédé de production du composé de formule (IX) (voie N° 3)

On réalise ce procédé en faisant réagir un composé représenté par la formule (VI) avec un composé représenté par la formule (XV) ou un sel de celui-ci, ou bien en faisant
35 réagir un composé représenté par la formule (V) ou un sel de celui-ci avec un composé représenté par la formule (XVII), obtenu en faisant réagir un composé représenté par la formule (XV) ou un sel de celui-ci avec un composé représenté par la

formule (III).

On peut effectuer la réaction sensiblement de la même manière que dans les procédés de production A et B.

- 5 Bien que la température et la durée de la réaction ne soient pas cruciales et qu'on puisse les faire varier de manière appropriée en fonction des produits réagissants par exemple, on effectue de préférence la réaction à une température de - 30°C à 200°C, ou mieux de - 20°C à 120°C, pendant 10 minutes à 48 heures.

Dans certains cas, on effectue de préférence la réaction dans un atmosphère de gaz inerte, par exemple dans une atmosphère d'azote.

- 4) Procédé de production du composé de formule (XI) (voie N° 3)

- On réalise ce procédé en faisant réagir un composé représenté par la formule (VI) avec l'éthylèneimine représentée par la formule (XVI) ou avec un sel de celle-ci, ou bien en faisant réagir un composé représenté par la formule (XX) avec un composé représenté par la formule (V) ou un sel de celui-ci.

On peut effectuer la réaction sensiblement de la même manière que dans les procédés de production A et B.

- Par ailleurs, dans cette réaction, R^3 est de préférence un groupement protecteur de l'hydroxyle, et dans ce cas le composé obtenu peut être utilisé tel quel comme produit de départ dans le procédé de production E.

- 5) Procédé de production du composé de formule (XII) (voie N° 4).

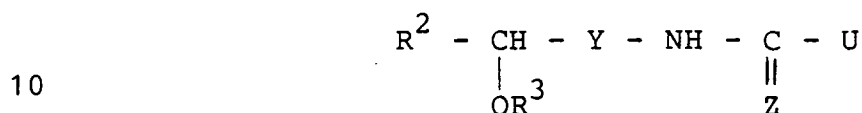
- On réalise ce procédé en faisant réagir un composé représenté par la formule (V) ou un sel de celui-ci avec un composé de formule (XIX) qui a été obtenu par réaction d'un composé représenté par la formule (XVIII) ou d'un sel de celui-ci avec un composé représenté par la formule (III), ou bien en faisant réagir un composé représenté par la formule (VI) avec un composé représenté par la formule (XVIII) ou un sel de celui-ci.

On peut effectuer cette réaction sensiblement de la

même manière que dans les procédés de production A et B.

Certains de ces intermédiaires sont des composés nouveaux qui sont inclus dans la portée de la présente invention.

Ces composés nouveaux sont, par exemple, ceux qui sont représentés par les formules suivantes :



dans laquelle U est l'un quelconque des groupements éliminables qui ont été décrits pour Q, ou bien un groupement éthylèneimine ; et R^2 , R^3 , Y et Z ont les mêmes significations que ci-dessus, et



dans laquelle Z^1 est un groupement nitrométhylène, un groupement alkylsulfonylimino, un groupement arylsulfonylimino éventuellement substitué, un groupement cyano-imino, ou un groupement sulfonylimino, ainsi que les sels de ces composés.

Dans les procédés de production susmentionnés et dans les procédés de production des composés de départ, les groupements actifs tels que le groupement hydroxyle, le groupement amino, le groupement carboxyle, etc., peuvent être protégés de manière appropriée par un groupement protecteur correspondant, qu'on peut ensuite éliminer d'une manière classique.

Les groupements protecteurs du groupement hydroxyle comprennent ceux qui sont ordinairement connus comme groupements protecteurs du groupement hydroxyle, par

exemple ceux qui ont été cités ci-dessus à titre d'exemple
comme groupement protecteur de l'hydroxyle pour R^3 . Les
groupements protecteurs du groupement amino comprennent ceux
5 qui sont ordinairement connus comme groupements protecteurs
du groupement amino, par exemple le groupement formyle ; les
radicaux alcanoyle en C_2-C_5 tels que le radical acétyle,
propionyle, isovaléryle, pivaloyle, etc. ; les radicaux
aroyle tels que le radical benzoyle, toluoyle, 2-naphtoyle,
10 etc. ; les radicaux alcoxycarbonyle tels que le radical
éthoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle,
etc. ; les radicaux halogéno-alcanoyle en C_2-C_5 tels que le
radical monochloracétyle, dichloracétyle, etc. ; le radical
furoyle ; le radical trityle ; le radical 2-nitrophényl-
15 thio ; le radical 2,4-dinitrophénylthio ; les radicaux
organo-silylés tels que le radical triméthylsilyle, tert-
butyldiméthylsilyle, etc. Les groupements protecteurs du
groupement carboxyle comprennent ceux qui sont ordinairement
connus comme groupements protecteurs du groupement carboxyle,
20 par exemple les radicaux alkyle ; le radical benzyle ; le
radical para-nitrobenzyle ; le radical para-méthoxybenzyle ;
le radical diphénylméthyle ; le radical trityle ; les
radicaux organo-silylés tels que le radical triméthylsilyle,
tert-butyldiméthylsilyle et analogues ; etc...

25 Le dérivé d'amine ainsi obtenu de formule (I), ou
un sel de celui-ci, peut facilement être isolé et recueilli
par un mode opératoire classique, par exemple par ,
recristallisation, concentration, extraction, résolution
optique, chromatographie sur colonne, etc. Un composé
30 représenté par la formule (I) dans laquelle R^3 est un atome
d'hydrogène peut en outre être transformé en un composé
représenté par la formule (I) dans laquelle R^3 est un
groupement protecteur de l'hydroxyle, par un procédé
classique, et le composé dans lequel R^3 est un groupement
35 protecteur de l'hydroxyle peut être transformé, par un
procédé classique, en un composé dans lequel R^3 est un atome
d'hydrogène, par élimination du groupement protecteur de
l'hydroxyle. Par exemple, un composé représenté par la

formule (I) dans laquelle R^3 est un atome d'hydrogène peut être transformé en un composé représenté par la formule (I) dans laquelle R^3 est un radical acyle, par exemple un radical acétyle, en soumettant le premier à une acylation. Lorsque R^3 est un groupement protecteur de l'hydroxyle, par exemple un radical tert-butyldiméthylsilyle, on peut éliminer ce groupement par hydrolyse par action du fluorure de [tétra (n-butyl)] ammonium. Un composé représenté par la formule (I) dans laquelle R^1 ou R^2 a un substituant, par exemple un groupement hydroxyle, est transformé par acylation en un composé recherché dans la formule duquel R^1 ou R^2 est substitué par un radical acyloxy. Un composé représenté par la formule (I) dans laquelle R^1 ou R^2 a un groupement nitro comme substituant est transformé par réduction en un composé désiré dans la formule duquel R^1 ou R^2 a un groupement amino comme substituant.

Le dérivé d'amine qui est représenté par la formule (I), ou bien un sel de celui-ci, peut ainsi être transformé en un autre composé désiré, d'une manière classique. Par ailleurs, le sel du dérivé d'amine de formule (I) peut facilement être obtenu à partir du dérivé d'amine à l'état libre, d'une manière classique.

Des agents anti-ulcéreux contenant le dérivé d'amine de formule générale (I), ou un sel de celui-ci, sont préparés d'une manière classique sous la forme de comprimés, de capsules dures, de capsules molles, de granules, de poudre, de granules fins, de pilules, de dragées, de pommades, de suppositoires, d'injections, de suspensions, d'émulsions, de gouttes, de sirops, etc., et peuvent être administrés par la voie orale ou parentérale et, en particulier, l'administration orale est préférable.

Pour les préparer sous diverses formes appropriées à l'administration orale ou parentérale, on peut procéder à la préparation en utilisant des additifs pharmaceutiquement acceptables qui sont d'usage habituel, tels que des excipients, des liants, des lubrifiants, des agents de désintégration, des bases pour suppositoires, etc. Par

ailleurs, le cas échéant, on peut également utiliser d'autres additifs tels que des solutions isotoniques, des stabilisateurs, des dispersants, des anti-oxygène, des colorants, des aromatisants, des tampons, etc.

D'autres médicaments thérapeutiquement utiles peuvent également être incorporés.

Le dérivé d'amine de formule (I), ou le sel de celui-ci, est habituellement administré par la voie orale ou parentérale à un adulte à une dose de 0,001 mg/kg à 10 mg/kg et par jour en une à quatre prises, encore que l'on puisse faire varier de manière appropriée la posologie et le moment de l'administration en fonction de la voie d'administration choisie et des symptômes présentés par les 15 patients.

On va maintenant expliquer la présente invention en se référant à des exemples de préparation des composés et des compositions pharmaceutiques, qui servent simplement à illustrer l'invention mais non à la limiter.

20 EXEMPLE 1

(1) A 600 ml d'éthanol on a mélangé 153 g d'alcool furfurylique, 128 g de chlorhydrate de diméthylamine et 70 g de paraformaldéhyde, et on a fait réagir le mélange résultant au reflux pendant deux heures. On a ensuite ajouté 25 encore 70 g de paraformaldéhyde, et on a fait réagir le mélange ainsi obtenu au reflux pendant 18 heures. Après la fin de la réaction, on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a ajouté au résidu résultant 500 ml d'eau et 86 g de carbonate de sodium anhydre. On a 30 extrait la substance huileuse séparée avec trois fractions de 500 ml d'éther diéthylique, et on a réuni les extraits puis on les a séchés sur sulfate de magnésium anhydre, après quoi on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite. On a distillé sous pression réduite la substance 35 huileuse ainsi obtenue pour obtenir 105 g (rendement 43,4 %) d'alcool 5-(diméthylamino)méthyl-2-furfurylique ayant un point d'ébullition de 128 à 133°C sous 15 mm de Hg.

(2) A une solution de 50,0 g de chlorhydrate de cystéamine dans 180 ml d'acide chlorhydrique concentré on a

ajouté goutte à goutte 68,3 g de l'alcool 5-(diméthylamino)-méthyl-2-furfurylique obtenu au paragraphe (1) ci-dessus, en agitant, entre 0°C et 5°C. Après l'addition, on a fait
5 réagir le mélange résultant entre 0°C et 5°C pendant 20 heures. On lui a ensuite ajouté 400 ml d'eau, et on a neutralisé avec du carbonate de sodium le mélange ainsi obtenu, puis on a ajusté son pH à 10 avec une solution de soude aqueuse 10 N. On a extrait avec 500 ml de chloroforme
10 la substance huileuse séparée, et on a séché l'extrait sur sulfate de magnésium anhydre, après quoi on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite pour obtenir 42,5 g (rendement 45 %) de 2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]éthylamine ayant un point d'ébullition de
15 120 à 130°C sous 1 mm de Hg.

(3) A 200 ml de dioxane on a ajouté 40,0 g de la 2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]éthylamine obtenue au paragraphe (2) ci-dessus et 61,7 g de 1,1-bis(méthylthio)-2-nitroéthène, et on a fait réagir le mélange résultant au
20 reflux pendant 10 minutes. Après l'achèvement de la réaction, on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a ajouté 200 ml d'éthanol au résidu résultant, après quoi on a séparé les insolubles par filtration. On a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a
25 purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako), éluant, mélange chloroforme: éthanol à 30:1 en volume) pour obtenir 44,4 g (rendement 71,3 %) de 1-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]éthylamino}-1-méthylthio-2-nitroéthène ayant un point
30 de fusion de 71°C.

(4) Dans 6 ml d'éthanol on a dissous 1,0 g du 1-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]éthylamino}-1-méthylthio-2-nitroéthène obtenu au paragraphe (3) ci-dessus et 2,0 g de DL-β-hydroxyphénylamine, et on a fait réagir
35 la solution résultante au reflux pendant deux heures. Après achèvement de la réaction, on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de

silice C-200 de Wako, éluant ; mélange chloroforme:éthanol à 10:1 en volume), et après recristallisation dans l'acéto-nitrile on a obtenu 0,95 g (rendement 71 %) de N-{2-[[5-5 (diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]éthyl}-N'-(β-hydroxyphénéthyl)-2-nitro-1,1-éthènediamine ayant un point de fusion de 115-116°C.

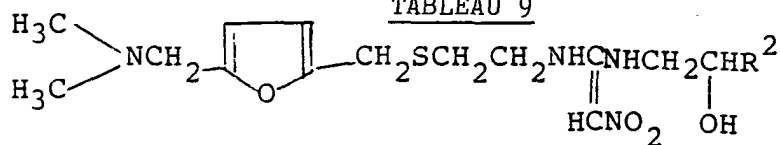
Analyse élémentaire (pour $C_{20}H_{28}N_4O_4S_1$)

Calculé (%) : C, 57,12, H, 6,71, N, 13,32

10 Trouvé (%) : C, 57,34, H, 6,97, N, 13,23.

On a obtenu les composés énumérés dans le Tableau 9 ci-après de la même manière que celle décrite ci-dessus.

TABLEAU 9



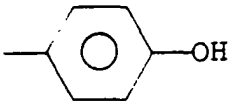
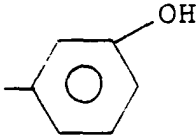
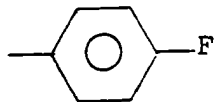
R ²	Propriétés physiques
	Point de fusion : 131°C Analyse élémentaire (pour C₂₀H₂₈N₄O₅S₁) Calculé (%) : C: 55,03, H: 6,46, N: 12,84 Trouvé (%) : C: 55,27, H: 6,71, N: 13,00
 huileux	Valeurs δ de RMN (d₆-DMSO) : 2,15 (6H, s, -CH₃ x 2), 2,44-2,89 (2H, m, >CH₂), 3,07-3,65 (4H, m, >CH₂ x 2), 3,42 (2H, s, >CH₂), 3,94 (2H, s, >CH₂), 4,75 (1H, m, -CH-), 6,20 (1H, d, H de noyau furanne), 6,29 (1H, d, H de noyau furanne), 6,55-7,42 (6H, m, >NH, =CH-, H de noyau benzène x 4), 10,27 (1H, 1 s, >NH)

TABLEAU 9 (suite)

huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3): 2,08 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,56-3,02 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,12-3,70 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,82 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,85 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 4,90 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,24 (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$), 6,68 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,98, 7,48 (4H, AA', BB', H de noyau benzène $\times 4$), 7,90-8,40 (1H, 1, $>\text{NH}$)
	Point de fusion : 130-131°C
huileux	Valeurs δ de RMN (d_6-DMSO): 2,18 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,47-2,95 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,45 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,16-3,66 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,90 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,93 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 5,20 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,34 (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$), 6,54-7,83 (6H, m, $=\text{CH}-$, $>\text{NH}$, H de noyau benzène $\times 4$), 10,31 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)

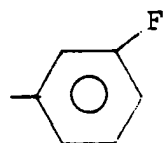
TABLEAU 9 (suite)

Point de fusion : 132,5-133,5°C



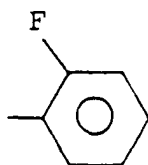
5

Point de fusion : 125-126°C



10

Point de fusion : 102-103°C

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

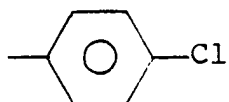
15

2,10 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,60-2,97(2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,17-3,71 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,38 (2H, s, $>\text{CH}_2$),3,78 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,28 (1H, m,
$$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$
), 6,20 (2H, s, H de noyau furanne

20

 $\times 2$), 6,65 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,86-

25

7,90 (4H, m, H de noyau benzène $\times 4$),10,30 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)

30

Point de fusion : 123-124°C

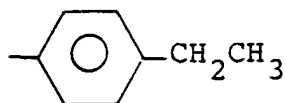
35

TABLEAU 9 (suite)

huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,14 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,63-3,07 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,28-3,79 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,45 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,90 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,46 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,35 (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$), 6,81 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,23-8,45 (5H, m, $>\text{NH}$, H de noyau benzène $\times 4$), 10,45 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)
	Point de fusion: 111-113°C
huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,08 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,36 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,58-3,98 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,16-3,65 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,36 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,79 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,20 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,22 (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$), 6,65 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,10-7,81 (4H, m, H de noyau benzène $\times 4$), 10,19 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)

TALBEAU 9 (suite)

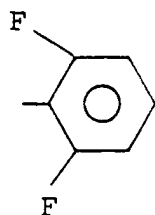
Point de fusion : 116-117°C



Point de fusion : 113-114°C

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

2,01 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,64-2,98 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,09-3,65 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,29 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,77 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,87 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,00 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6,11 (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$), 6,55 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,78-7,68 (3H, m, H de noyau benzène $\times 3$), 7,71-8,18 (1H, l, $>\text{NH}$)



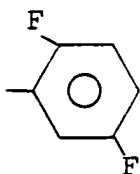
huileux

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

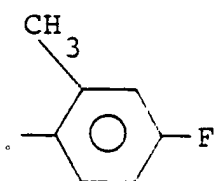
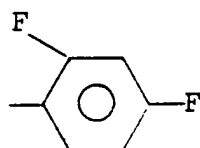
2,15 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,57-2,96 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,10-3,92 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,36 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,72 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,29 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,14 (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$), 6,59 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,44-7,56 (4H, m, H de noyau benzène $\times 3$, $>\text{NH}$), 10,31 (1H, l s, $>\text{NH}$)

TABLEAU 9 (suite)

Point de fusion : 114°C



Point de fusion : 94-96°C



huileux

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

2,10 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,35 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,60-2,98 (2H, m, $>\text{CH}_2$).

3,10-3,65 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,36 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,78 (2H, s, $>\text{CH}_2$),

5,15 (1H, m, $-\text{CH}-$), 5,95 (1H, 1 s, OH)

$-\text{OH}$), 6,20 (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$),

6,62 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,71-7,82

(4H, m, $>\text{NH}$, H de noyau benzène $\times 3$),

10,25 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)

TABLEAU 9 (suite)

huileux	Valeurs δ de RMN (d_6-DMSO) : 2,06 (6H, s, $-CH_3 \times 2$), 2,37-2,76 (2H, m, $>CH_2$), 3,07-3,58 (4H, m, $>CH_2 \times 2$), 3,35 (2H, s, $>CH_2$), 3,78 (2H, s, $>CH_2$), 4,95 (1H, m, $-\underline{CH}-$), 6,06 (1H, d, H de noyau furanne), 6,14 (1H, d, H de noyau furanne), 6,49 (1H, s, $=CH-$), 6,76-7,03 (2H, m, H de noyau thiophène $\times 2$), 7,23-7,42 (1H, m, H de noyau thiophène)
huileux	Valeurs δ de RMN ($CDCl_3$) : 2,05 (6H, s, $-CH_3 \times 2$), 2,13 (3H, s, $-CH_3$), 2,50-2,89 (2H, m, $>CH_2$), 3,08-3,68 (4H, m, $>CH_2 \times 2$), 3,31 (2H, s, $>CH_2$), 3,69 (2H, s, $>CH_2$), 5,14 (1H, m, $-\underline{CH}-$), 6,08 (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$), 6,51 (1H, s, $=CH-$), 6,69 (1H, d, H de noyau thiophène), 7,05 (1H, d, H de noyau thiophène), 10,28 (1H, 1 s, $>NH$)

TABLEAU 9 (suite)

huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,14 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,48-3,05 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,18-3,68 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,40 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,78 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,03 (1H, m, $-\text{CH}-$), 5,68 (1H, 1 s, $-\text{OH}$), 6,18 (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$), 6,64 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,90-7,98 (4H, m, $>\text{NH}$, H de noyau thiophène $\times 3$), 10,28 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)
huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,14 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,60-2,92 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,14-3,86 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,40 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,76 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,96 (1H, m, $-\text{CH}-$), 5,42 (1H, 1 s, $-\text{OH}$), 6,19 (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$), 6,38 (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$), 6,63 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,41 (1H, s, H de noyau furanne), 7,80 (1H, 1 s, $>\text{NH}$), 10,32 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)

TABLEAU 9 (suite)

huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,09 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,50-2,95 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,00-3,90 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,30 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,67 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,90 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,04 (2H, s, H de noyau furanne x OH), 6,47 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,15 (1H, m, H de noyau pyridine), 7,68 (1H, m, H de noyau pyridine), 8,33 (1H, m, H de noyau pyridine), 8,49 (1H, m, H de noyau pyridine), 10,35 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)
huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,20 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,63-3,08 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,19-3,78 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,50 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,87 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,15 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,30 (2H, s, H de noyau furanne x OH), 6,76 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,28-7,52 (1H, m, H de noyau pyridine), 7,64-8,17 (2H, m, H de noyau pyridine) x 2), 8,75 (1H, m, H de noyau pyridine)

TABLEAU 9 (suite)

huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,13 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,62-2,99 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,20-3,71 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,40 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,81 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,00 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,26 (2H, s, H de noyau furanne OH), 6,68 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,55 (2H, d, H de noyau pyridine $\times 2$), 8,67 (2H, d, H de noyau pyridine $\times 2$), 10,33 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)
Amorphe	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2220 Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,11 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,40-3,05 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,05-4,25 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,80 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,80-5,30 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,20 OH (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$), 6,65 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,68 (4H, s, H de noyau benzène $\times 4$), 10,35 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)

TABLEAU 9 (suite)

huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3): 2,08 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,55-3,10 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,15-3,65 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,38 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,83 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,74 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,85-5,11 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,25 (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$), 6,68 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,48 (4H, s, H de noyau benzène $\times 4$)
huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3): 1,37 (3H, t, $-\text{CH}_3$), 2,04 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,49-2,98 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,09-3,61 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,30 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,72 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,0 (2H, q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4,84 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,11 (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$), 6,55 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,83, 7,29 (4H, AA', BB', H de noyau benzène $\times 4$), 10,38 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)

TABLEAU 9 (suite)

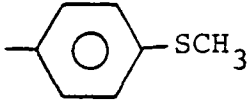
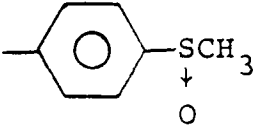
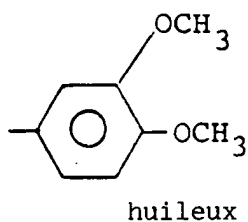
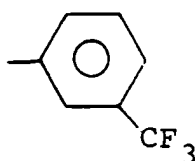
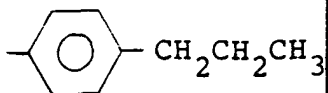
5  huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,06 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,50 (3H, s, $-\text{SCH}_3$), 2,6-3,0 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,1-3,7 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,37 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,80 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,9 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,23 (2H, s, OH) H de noyau furanne $\times 2$), 6,68 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,39 (4H, s, H de noyau benzène $\times 4$), 8,1 (1H, 1s, $>\text{NH}$)
20  huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,09 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,7-3,05 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 2,78 (3H, s, $-\text{SCH}_3$), 3,1-3,7 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,37 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,83 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,05 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,23 (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$), 6,65 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,71 (4H, s, H de noyau benzène $\times 4$), 8,0 (1H, 1s, $>\text{NH}$)

TABLEAU 9 (suite)

Point de fusion : 110-112°C



huileux

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

2,11 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,52-2,93

(2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,06-4,02 (4H, m

$$>\text{CH}_2 \times 2), 3,36 (2\text{H}, \text{s}, >\text{CH}_2),$$

3,76 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,85 (6H, s,

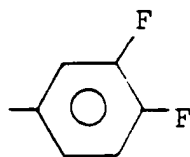
$$-\text{CH}_3 \times 2), 4,93 (1\text{H}, \text{m}, -\underset{|}{\text{CH}}-), 6,20$$


(2H, s, H de noyau furanne x 2), 6,67

(1H, s, =CH-), 6,94 (2H, s, H de noyau :

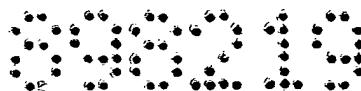
benzène x 2), 7,18 (1H, s, H de noyau

benzène), 10,30 (1H, 1 s, >NH)



Point de fusion : 138-139°C

35

EXEMPLE 2

(1) Dans 200 ml de chlorure de méthylène on a dissous 20,8 g d'alcool 3-méthyl-2-thénylique et 27,1 ml de triéthyl-amine, et on a ajouté à la solution, goutte à goutte, 12,9 ml de chlorure de thionyle, entre - 15°C et - 10°C, en 30 minutes, après quoi on a encore fait réagir la solution résultante à la même température pendant 30 minutes. On a versé le mélange réactionnel dans de l'eau glacée, puis on a séparé la couche organique et on l'a séchée sur sulfate de magnésium anhydre. On a ensuite ajouté la couche organique séchée, goutte à goutte et en refroidissant dans la glace, à une solution de 95 g de diméthylamine dans 550 ml d'éthanol, puis on a laissé reposer le mélange résultant pendant une nuit à la température ambiante. On a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, après quoi on a ajouté au résidu 100 ml d'eau, et on a ajusté le pH du mélange résultant à 10 à l'aide de carbonate de potassium, puis on a extrait avec 200 ml d'acétate d'éthyle. On a lavé l'extrait avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis on l'a séché sur carbonate de potassium anhydre, après quoi on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a distillé sous pression réduite la substance huileuse ainsi obtenue pour obtenir 19,0 g (rendement 75 %) de 2-(diméthylamino)méthyl-3-méthylthiophène ayant un point d'ébullition de 85-86°C sous 14 mm de Hg.

(2) Dans 70 ml de tétrahydrofurane anhydre on a dissous 15,5 g du 2-(diméthylamino)méthyl-3-méthylthiophène obtenu au paragraphe (1) ci-dessus, et on a ajouté à la solution 70 ml d'une solution de n-butyllithium dans le n-hexane (solution à 15 % en poids), goutte à goutte entre - 20°C et - 10°C dans une atmosphère d'azote. Après l'addition, on a élevé progressivement la température de la solution résultante, et on a fait réagir la solution à la température ambiante pendant 4 heures. Après achèvement de la réaction, on a ajouté à la solution 3,6 g de paraformaldéhyde, en refroidissant dans la glace, et on a fait encore réagir le

mélange résultant pendant deux heures après que le dégagement de chaleur eut cessé. Après achèvement de la réaction, on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et
5 on a ajouté au résidu résultant 20 ml d'eau glacée et 100 ml de chloroforme, après quoi on a séparé la couche organique. On a lavé cette dernière successivement avec 20 ml d'eau et 10 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on l'a séchée sur sulfate de magnésium anhydre, après
10 quoi on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a séparé de la substance huileuse ainsi obtenue les produits qui n'avaient pas réagi, par distillation sous pression réduite sur un bain d'huile entre 110°C et 115°C pour obtenir 17,0 g (rendement 92 %) d'alcool
15 5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thénylique brut.

(3) A une solution de 15,6 g de chlorhydrate de cystéamine dans 115 ml d'acide chlorhydrique concentré on a ajouté 17,0 g de l'alcool 5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thénylique brut obtenu au paragraphe (2) ci-dessus, à 0°C,
20 et on a fait réagir le mélange résultant à la température ambiante pendant deux jours. Après achèvement de la réaction, on a ajouté progressivement du carbonate de sodium en refroidissant dans la glace jusqu'à ce que l'eau disparaisse, et on a extrait avec 200 ml d'acétate d'éthyle la substance
25 huileuse séparée. On a séché l'extrait sur carbonate de potassium anhydre, et on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite pour obtenir 20,4 g (rendement 91 %) de 2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]-éthylamine brute sous la forme d'une substance jaune huileuse.

30 (4) A 70 ml d'acétonitrile on a mélangé 14,0 g de la 2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]-éthylamine brute obtenue au paragraphe (3) ci-dessus et 19,0 g de 1,1-bis(méthylthio)-2-nitroéthène, et on a fait réagir le mélange résultant au reflux pendant deux heures.
35 Après achèvement de la réaction, on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a ajouté 30 ml d'éthanol au résidu résultant, après quoi on a séparé les insolubles par filtration. On a chassé le solvant par

distillation sous pression réduite, et on a purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako, éluant ; mélange 30:1 en volume de chloroforme : méthanol) pour obtenir 19,0 g (rendement 92 %) de 1-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthylamino}-1-méthylthio-2-nitroéthène ayant un point de fusion de 69-71°C.

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

- 10 2,13 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
 2,27 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$),
 2,46 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
 2,79 (2H, t, $>\text{CH}_2$),
 3,45-3,85 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
 15 3,51 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
 3,91 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
 6,60 (1H, s, $=\text{CH}-$),
 6,71 (1H, s, H du noyau thiophène),
 10,6 (1H, ls, $>\text{NH}$).

- 20 (5) A 6 ml d'éthanol on a mélangé 0,60 g du 1-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthylamino}-1-méthylthio-2-nitroéthène obtenu au paragraphe (4) ci-dessus et 1,10 g de DL-[2-(4-éthylphényl)-2-hydroxyéthyl]-amine, et on a fait réagir le mélange résultant au reflux
 25 pendant une heure. Après achèvement de la réaction, on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako, éluant ; mélange 1:1 en volume de chloroforme : éthanol) et on l'a fait
 30 cristalliser dans une solution d'isopropanol et d'éther diéthylique pour obtenir 0,55 g (rendement 69 %) de N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-(4-éthylphényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine ayant un point de fusion de 112-115°C.

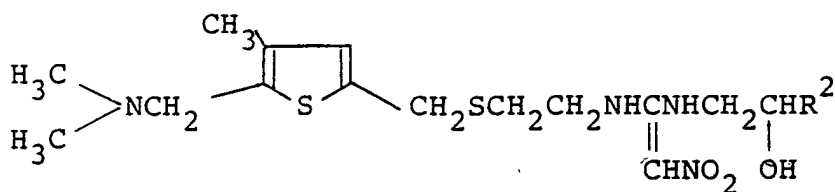
- 35 Analyse élémentaire pour ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$)

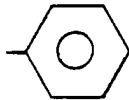
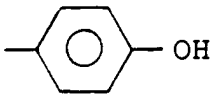
Calculé (%) : C, 57,71, H, 7,16, N, 11,70

Trouvé (%) : C, 57,82, H, 7,19, N, 11,43

On a obtenu les composés du Tableau 10 ci-dessous de la même manière que celle décrite ci-dessus.

Tableau 10

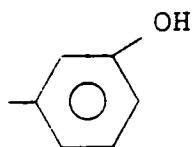


R ²	Propriétés physiques
	Point de fusion: 114-115°C Valeurs δ de RMN (CDCl₃) : 2,10 (9H, s, -CH₃ x 3), 2,5-3,0 (2H, m, >CH₂), 3,1-3,7 (4H, m, >CH₂ x 2), 3,45 (2H, s, >CH₂), 3,89 (2H, s, >CH₂), 4,9 (1H, m, -CH- OH), 5,8 (1H, 1s, -OH), 6,60 (1H, s, =CH-), 6,72 (1H, s, H de noyau thiophène), 7,42 (5H, s, H de noyau benzène x 5), 10,3 (1H, 1s, >NH)
 Amorphe	Valeurs δ de RMN (d₆-DMSO) : 2,10 (3H, s, -CH₃), 2,20 (6H, s, -CH₃ x 2), 2,4-2,9 (2H, m, >CH₂), 3,0-3,75 (4H, m, >CH₂ x 2), 3,49 (2H, s, >CH₂), 3,98 (2H, s, >CH₂), 4,75 (1H, m, -CH- OH), 5,75 (1H, 1s, -OH), 6,62 (1H, s, =CH-), 6,81 (1H, s, H de noyau thiophène), 6,83,

5

7,33 (4H, AA', BB', H de noyau
benzène x 4)

10



Amorphe

Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO) :

2,07 (3H, s, $-CH_3$), 2,15 (6H, s,
 $-CH_3$ x 2), 2,35-2,9 (2H, m, $>CH_2$),
3,0-3,75 (4H, m, $>CH_2$ x 2), 3,43
(2H, s, $>CH_2$), 3,92 (2H, s, $>CH_2$),

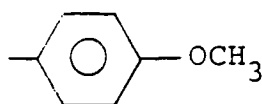
4,7 (1H, m, $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ OH \end{array}$), 5,7 (1H, 1 s,

15

-OH), 6,4-7,35 (6H, m, H de noyau
benzène x 4, H de noyau thiophène,
=CH-), 10,3 (1H, 1 s, $>NH$)

20

25



Huileux

Valeurs δ de RMN ($CDCl_3$) :

2,15 (9H, s, $-CH_3$ x 3), 2,55-3.0
(2H, m, $>CH_2$), 3,1-4,1 (6H, m,
 $>CH_2$ x 3), 3,48 (2H, s, $>CH_2$),
3,81 (3H, s, $-CH_3$), 4,95 (1H, m,

30

$\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ OH \end{array}$), 6,67 (1H, 1 s, =CH-),

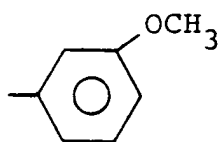
6,76 (1H, s, H de noyau thiophène),

6,97, 7,41 (4H, AA', BB', H de noyau
benzène x 4)

35

Tableau 10 (suite)

5

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

Huileux

10

2,15 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,55-2,95(2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,05-3,7 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,48 (2H, s, $>\text{CH}_2$),3,85 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,93 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,95 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,66

OH

15

(1H, s, $=\text{CH}-$), 6,7-7,6 (5H, m,

H de noyau thiophène, H de noyau benzène

20

 $\times 4$), 10,3 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)

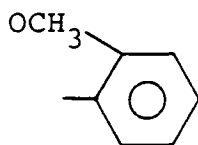
25

30

35

Tableau 10 (suite)

5



Point de fusion : 105-107°C

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

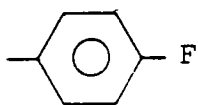
2,10 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,13 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,5-2,95 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
 2,95-3,65 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,41 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,81 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
 3,83 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,2 (1H, m, $-\text{CH}-$),
 $\begin{array}{c} | \\ \text{OH} \end{array}$), 6,45-7,65 (6H, m, $=\text{CH}-$,

H de noyau benzène $\times 4$, H de noyau thiophène), 10,3 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)

10

15

20



Huileux

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

2,12 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,5-2,95 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,0-3,7 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$),
 3,44 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,86 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,9 (1H, m, $-\text{CH}-$),
 $\begin{array}{c} | \\ \text{OH} \end{array}$), 5,6 (1H, 1 s, $-\text{OH}$), 6,56

(1H, s, $=\text{CH}-$), 6,66 (1H, s,

H de noyau thiophène), 6,75-7,6 (4H, m, H de noyau benzène $\times 4$), 10,2 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)

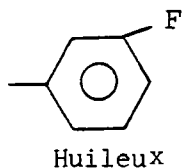
25

30

35

Tableau 10 (suite)

5



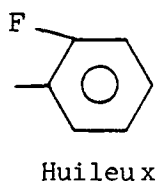
10

15

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

2,10 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,12 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,5-2,95 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
 3,1-3,7 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,45 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,87 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
 4,9 (1H, m, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$), 6,59 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,68 (1H, s, H de noyau thiophène), 6,75-7,5 (4H, m, H de noyau benzène $\times 4$)

20



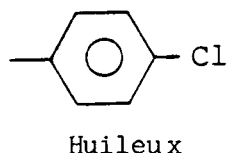
25

30

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

2,12 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,16 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,5-2,95 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
 3,05-3,75 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,46 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,87 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
 5,25 (1H, m, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$), 6,60 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,68 (1H, s, H de noyau thiophène), 6,75-7,8 (4H, m, H de noyau benzène $\times 4$)

35

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

2,12 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,45-2,95 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,05-3,7 (4H, m,



5

10

15

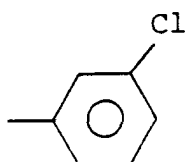
20

25

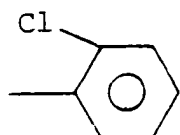
30

35

$>\text{CH}_2 \times 2$), 3,45 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
3,82 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,9 (1H, m,
 $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$), 5,5 (1H, 1s, -OH), 6,55
(1H, s, =CH-), 6,65 (1H, s,
H de noyau thiophène), 7,32 (4H, s,
H de noyau benzène x 4)



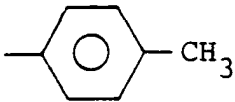
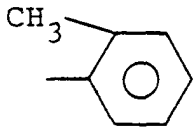
Point de fusion : 97-99°C
Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :
2,13 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,4-3,0
(2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,0-3,75 (4H, m,
 $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,48 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
3,90 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,95 (1H, m,
 $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$), 6,62 (1H, s, =CH-), 6,72
(1H, s, H de noyau thiophène), 7,0-7,6
(4H, m, H de noyau benzène x 4), 10,2
(1H, 1s, >NH)



Huileux

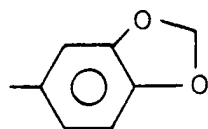
Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :
2,13 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,75 (2H,
t, $>\text{CH}_2$), 3,05-3,75 (4H, m, $>\text{CH}_2$
 $\times 2$), 3,48 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,90
(2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,3 (2H, m, -OH,
 $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$), 6,62 (1H, s, =CH-), 6,72

Tableau 10 (suite)

5		(1H, s, H de noyau thiophène), 7,1-7,95 (4H, m, H de noyau benzène x 4), 10,2 (1H, 1s, >NH)
10	 Huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,15 (9H, s, $-\text{CH}_3$ x 3), 2,36 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,5-3,0 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,0-3,75 (4H, m, $>\text{CH}_2$ x 2), 3,47 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,90 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,9 (1H, m, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6,64 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,73 (1H, s, H de noyau thiophène), 6,95-7,55 (4H, m, H de noyau benzène x 4), 10,3 (1H, 1s, >NH)
25	 Huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,12 (9H, s, $-\text{CH}_3$ x 3), 2,34 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,55-3,05 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,05-3,75 (4H, m, $>\text{CH}_2$ x 2), 3,48 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,94 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,0-5,7 (2H, m, $-\text{OH}$, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6,66 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,78 (1H, s, H de noyau thiophène), 7,05-7,8 (4H, m, H de noyau benzène x 4)



5



Huileux

10

15

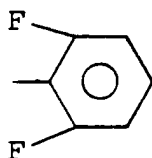
20

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :2,14 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,55-2,95(2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,1-3,75 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,50 (2H, s, $>\text{CH}_2$),3,94 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,9 (1H, m,
$$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$
), 5,4 (1H, 1 s, $-\text{OH}$), 6,03
(2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6,68 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,78 (1H, s, H de noyau

thiophène), 6,85-7,1 (3H, m, H de noyau

benzène $\times 3$), 7,1-8,1 (1H, 1, $>\text{NH}$),10.3 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)

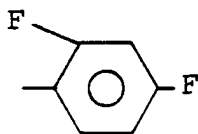
25



Point de fusion: 137-139°C

(recristallisé dans
l'éthanol)

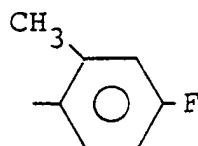
30



Point de fusion: 133-135°C

(recristallisé dans
l'éthanol -
éther diéthylique)

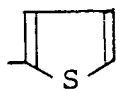
35



Point de fusion: 92-95°C

(recristallisé dans
un mélange isopropanol-
éther diéthylique)

5



Huileux

10

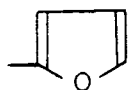
Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

2,15 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,5-2,95 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,05-3,75 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,48 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,87 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,2 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,45-7,5 (5H, m, $=\text{CH}-$, OH)

15

H de noyau thiophène $\times 4$), 10,3 (1H, 1s, $>\text{NH}$)

20



Huileux

25

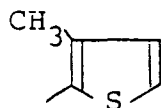
Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

2,12 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,17 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,45-2,95 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,0-3,75 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,41 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,80 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,9 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,27 (2H, 1s, OH)

30

H de noyau furanne $\times 2$), 6,51 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,60 (1H, s, H de noyau thiophène), 7,15-7,45 (1H, m, H de noyau furanne)

35



Huileux

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

2,10 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,15 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,25 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,4-2,85 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,0-3,65

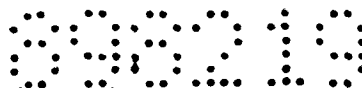


Tableau 10 (suite)

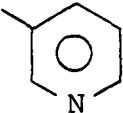
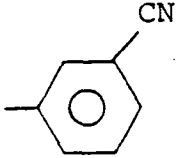
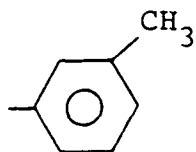
5		(4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,45 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,75 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,1 (1H, m, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 5,6 (1H, 1 s, -OH),
10		6,3-7,05 (4H, m, $=\text{CH}-$, H de noyau thiophène $\times 3$), 10,3 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)
15	 Huiléux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,12 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,17 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,55-3,0 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,05-3,75 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,49 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,90 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,05 (1H, m, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 5,9 (1H, 1 s, -OH), 6,66 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,75 (1H, s, H de noyau thiophène), 7,2-7,55, 7,7-8,1 (2H, m, H de noyau pyridine $\times 2$), 8,45-8,8 (2H, m, H de noyau pyridine $\times 2$), 10,4 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)
35		Point de fusion : 108-111°C (recristallisé dans l'isopropanol)

Tableau 10 (suite)

5



Point de fusion : 88-89°C

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :2,12 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,34(3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,54-2,98 (2H, m,

10

 $>\text{CH}_2$), 3,12-3,75 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$),3,48 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,91 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,72-5,08 (1H, m, $-\text{CH}-$),

OH

15

6,67 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,77 (1H, s,

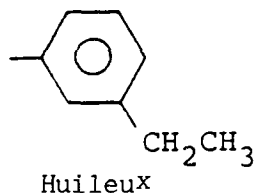
H de noyau thiophène), 7,02-7,49 (4H,

m, H de noyau benzène $\times 4$), 10,28

20

(1H, 1 s, $>\text{NH}$)

25

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :1,38 (3H, t, $-\text{CH}_3$), 2,16 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,40-3,00 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,10-3,75 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,49 (2H, s, $>\text{CH}_2$),3,91 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,95 (1H, m, $-\text{CH}-$
OH), 6,65 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,75

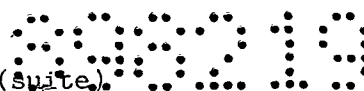
30

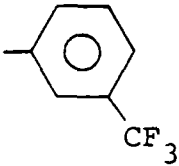
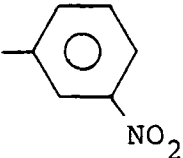
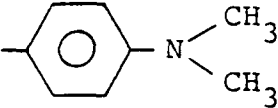
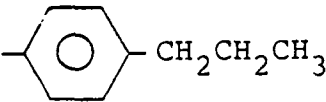
(1H, s, H de noyau thiophène), 7,10-

7,41 (4H, m, H de noyau benzène $\times 4$),

35

10,5 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)



5		Point de fusion : 109-112°C
10		Point de fusion : 116-118°C
15	 Huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :
20		2,09 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,40-3,10 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 2,93 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 3,10-3,75 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,43 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,90 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,65-5,00 (1H, m, $-\text{CH}-$), OH
25		5,55 (1H, 1s, -OH), 6,59 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,69 (1H, s, H de noyau thiophène), 6,72, 7,27 (4H, AA', BB', H de noyau benzène $\times 4$), 10,25 (1H, 1s, $>\text{NH}$)
30	 Huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :
35		0,90 (3H, t, $-\text{CH}_3$), 1,20-2,85 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 2,10 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,30-3,90 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$),

000019

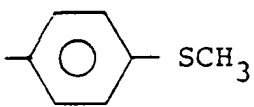
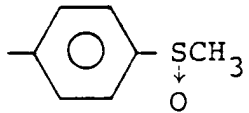
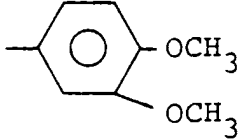
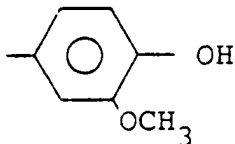
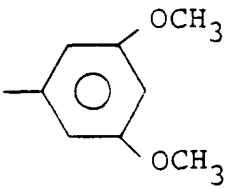
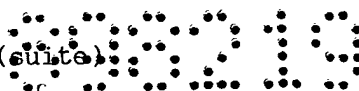
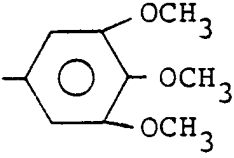
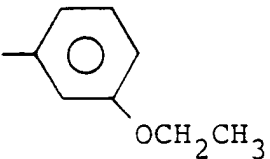
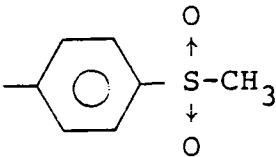
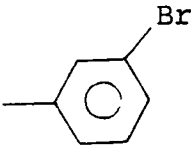
5		3,10-3,70 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,41 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,85 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,85 (1H, m, $-\text{CH}-$), 5,40 OH (1H, 1s, -OH), 6,60 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,67 (1H, s, H de noyau thiophène) 7,0-7,50 (4H, m, H de noyau benzène x 4)
10		
15		
		Point de fusion : 108-110°C
20		
25	 Huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,13 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,16 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,5-2,95 (2H, m, $>\text{CH}_2$), O ↑ 2,72 (3H, s, $-\text{S}-\text{CH}_3$), 3,1-3,75 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,49 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,81 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5.0 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,62 (1H, s, $=\text{CH}-$), OH 6,73 (1H, s, H de noyau thiopène), 7,66 (4H, s, H de noyau benzène x 4)
30		
35		

Tableau 10 (suite)

5	 Huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,09 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,40-2,95 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 2,40-4,30 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,85 (8H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$, $>\text{CH}_2$), 4,65-5,10 (1H, m, $-\text{CH}-$), OH 5,3 (1H, 1s, $-\text{OH}$), 6,55 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,62 (1H, s, H de noyau thiophène), 6,40-7,40 (3H, m, H de noyau benzène $\times 3$), 7,60 (1H, 1s, $>\text{NH}$), 10,35 (1H, 1s, $>\text{NH}$)
20	 Huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,18 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,48-2,92 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,12-4,22 (8H, m, $>\text{CH}_2 \times 4$), 3,79 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 4,79 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,12-7,20 OH (5H, m, H de noyau benzène $\times 3$, H de noyau thiophène, $=\text{CH}-$), 10,32 (1H, 1s, $>\text{NH}$)
35	 Huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,10 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,49-2,98 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,11-4,03 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,56 (2H, s, $>\text{CH}_2$),



5		3,83 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 4,93 (1H, 1 s, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6,53 (1H, s, $=\text{CH}-$),
10		6,55-6,85 (4H, m, H de noyau benzène x 3, H de noyau thiophène), 10,33 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)
15	 Huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,15 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,45-2,96 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,02-4,15 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,48 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,86 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 4,91 (1H, m, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6,33-6,94 (4H, m, $=\text{CH}-$, H de noyau benzène x 2, H de noyau thiophène), 10,26 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)
20		
25		
30	 Huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,49 (3H, t, $-\text{CH}_3$), 2,09 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,49-2,95 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,12-3,70 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,46 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,89 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,07 (2H, q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4,90 (1H, m, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6,63 (1H, s, $=\text{CH}-$), 10,26 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)
35		

5		=CH-), 6,74 (1H, s, H de noyau thiophène), 6,89-7,44 (4H, m, H de noyau benzène x 4), 10,30 (1H, 1 s, >NH)
10		Point de fusion : 119-122°C
15		Point de fusion : 104-106°C Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,13 (9H, s, $-\text{CH}_3$ x 3), 2,6-3,0 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,15-3,7 (4H, m, $>\text{CH}_2$ x 2), 3.49 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,94 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,0 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,67 (1H, s, $=\text{CH}-$), OH 6,79 (1H, s, H de noyau thiophène), 7,25-7,85 (4H, m, H de noyau benzène x 4)

EXEMPLE 3

(1) Dans un mélange de 60 ml d'éthanol et de 200 ml de xylène on a dissous 40 g de DL- β -hydroxyphénéthylamine, et on a ajouté la solution résultante goutte à goutte à une solution de 57,8 g de 1,1-bis(méthylthio)-2-nitroéthène dans 600 ml de xylène, au reflux, en une heure et demie pour effectuer la réaction. Pendant la réaction, on a éliminé progressivement les fractions à bas point d'ébullition par distillation, et on a maintenu à la température de réaction entre 130°C et 140°C. Après achèvement de la réaction, on a fait se déposer les cristaux en agitant et en refroidissant dans la glace. On a recueilli par filtration les cristaux déposés, on les a séchés, puis on les a mélangés avec 200 ml d'une solution aqueuse de soude à 5 % en poids. Après avoir éliminé par filtration une petite quantité d'insolubles, on a ajusté le filtrat à pH 6 à l'aide d'une solution aqueuse d'acide acétique à 10 % en poids, et on a recueilli par filtration les cristaux déposés puis on les a séchés pour obtenir 34 g de 2-nitrométhylène-5-phényloxazolidine ayant un point de fusion de 139-141°C.

D'autre part, après la réaction, on a concentré le filtrat, et on a ajouté 50 ml d'éthanol au résidu résultant, après quoi on a recueilli par filtration les cristaux formés. On a mélangé les cristaux obtenus avec 25 ml d'une solution aqueuse de soude à 5 % en poids, et on a éliminé les insolubles par filtration. On a ajusté le filtrat à pH 6 à l'aide d'une solution aqueuse d'acide acétique à 10 % en poids, on a recueilli par filtration les cristaux déposés et on les a séchés pour obtenir 4,8 g (rendement total 64,5 %) de 2-nitrométhylène-5-phényloxazolidine.

Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO) :

3,65-4,52 (2H, m, $>CH_2$), 6,05 (1H, t, $\geq CH$), 6,80 (1H, s, $=CH-$), 7,54 (5H, s, H de noyau benzène x 5), 10,1 (1H, 1s, $>NH$).

On a obtenu les composés suivants de la même manière que celle décrite ci-dessus.

5-(3-Méthylphényl)-2-nitrométhylène-oxazolidine

Point de fusion : 96-97°C

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

- o 2,37 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,69-4,50 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
 5 5,79 (1H, t, $\geq\text{CH}$), 6,72 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,80-7,55
 (4H, m, H de noyau benzène x 4), 9,2 (1H, ls,
 $>\text{NH}$).

o 5-(3-Méthoxyphényl)-2-nitrométhylène-oxazolidine

Point de fusion : 105-107°C

10 Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO) :

- 3,64-4,55 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,87 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
 6,02 (1H, t, $\geq\text{CH}$), 6,79 (1H, s, $=\text{CH}$), 6,9-7,65
 (4H, m, H de noyau benzène x 4).

o 5-(4-Fluorophényl)-2-nitrométhylène-oxazolidine

15 Point de fusion : 116-118,5°C

Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO) :

- 3,48-4,56 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 6,10 (1H, dd, $\geq\text{CH}$),
 6,80 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,20-7,85 (4H, m, H de noyau
 benzène x 4), 10,06 (1H, ls, $>\text{NH}$).

20 o 2-[(Diméthylamino)sulfonyl]imino-5-phényloxazolidine

Point de fusion : 95-98°C

Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO) :

- 2,71 (6H, s, $-\text{CH}_3$ x 2), 3,48-4,34 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
 5,95 (1H, t, $\geq\text{CH}$), 7,52 (5H, s, H de noyau benzène
 25 x 5), 8,67 (1H, s, $>\text{NH}$).

o 2-(Méthanesulfonyl)imino-5-phényloxazolidine

Point de fusion : 120-122°C

Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO) :

- 2,95 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,43-4,31 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
 30 5,98 (1H, t, $\geq\text{CH}$), 7,53 (5H, s, H de noyau benzène
 x 5), 8,85 (1H, s, $>\text{NH}$).

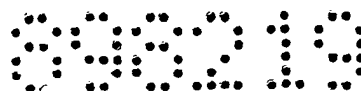
o 2-Cyanoimino-5-phényloxazolidine

Point de fusion : 117-119°C

Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO) :

- 3,59-4,38 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 6,08 (1H, t, $\geq\text{CH}$),
 35 7,58 (5H, s, H de noyau benzène x 5), 9,50 (1H,
 ls, $>\text{NH}$).

o 5-(3-Bromophényl)-2-nitrométhylène-oxazolidine



Point de fusion : 120-121°C

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

3,76-4,60 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 5,93 (1H, t, $\geq\text{CH}$),
5 6,85 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,39-7,69 (4H, m, H de noyau
benzène x 4), 9,30 (1H, ls, $>\text{NH}$).

(2) Dans 3 ml d'éthanol on a dissous 1,5 g de 2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl-amine et 1,6 g de 5-(3-méthylphényl)-2-nitrométhylène-
10 oxazolidine obtenue au paragraphe (1) ci-dessus, et on a fait réagir la solution résultante à la température ambiante pendant 18 heures. Après achèvement de la réaction, on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a dissous le résidu résultant dans 50 ml d'acétate
15 d'éthyle. On a lavé la solution résultante successivement avec 30 ml d'une solution aqueuse de soude 1 N et 30 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on l'a séchée sur sulfate de magnésium anhydre, après quoi on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite. On a
20 purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ; éluant : mélange 20:1 en volume de chloroforme et d'éthanol) pour obtenir 2,0 g (rendement 70 %) de N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthylphényl)-
25 éthyl]2-nitro-1,1-éthènediamine ayant un point de fusion de 88-89°C.

La propriété physique (RMN) de ce produit était identique à celle du produit de l'Exemple 2.

On a obtenu les composés suivants de la même
30 manière que celle décrite ci-dessus.

o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-(4-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.

o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-(β -hydroxyphénéthyl)-2-nitro-1,1-éthènediamine.
35

o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.

o N-[2-(3-bromophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine.

5 o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-trifluorométhylphényl)-éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.

o N-[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-
10 2-nitro-1,1-éthènediamine.

Les propriétés physiques de ces composés étaient identiques à celles des produits de l'Exemple 2.

EXEMPLE 4

(1) Dans 35 ml d'une solution d'acide chlorhydrique et
15 d'isopropanol à 21 % en poids on a mis en suspension 2,1 g de thiourée, et on a ajouté à la suspension 5 g d'alcool 5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thénylique, après quoi on a fait réagir le mélange résultant au reflux pendant 15 heures. Après avoir laissé reposer le mélange à la
20 température ambiante, on a recueilli par filtration les cristaux déposés pour obtenir 7 g (rendement 82 %) de dichlorhydrate de 2-amidinothiométhyl-5-(diméthylamino)-méthyl-4-méthylthiophène ayant un point de fusion de 212-214°C (décomposition).

25 Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO)

2,31 (3H, s, $-CH_3$), 2,82 (6H, s, $-CH_3 \times 2$),
4,58 (2H, s, $>CH_2$), 5,04 (2H, s, $>CH_2$), 7,16
(1H, s, H de noyau thiophène), 9,76 (4H, 1s,

30 $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{C}^+ \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array} \text{Cl}^-$), 11.01 (1H, bs, HCl)

(2) Dans 5 ml d'eau on a dissous 10 g de dichlorhydrate de 2-amidinothiométhyl-5-(diméthylamino)méthyl-4-méthylthiophène, et on a ajouté à la solution 2,52 g de soude, puis on
35 a fait réagir le mélange résultant au reflux pendant 2,5 heures dans une atmosphère d'azote. On a refroidi à la température ambiante le mélange réactionnel, puis on l'a extrait avec 100 ml de chlorure de méthylène, et on a séché

l'extrait sur sulfate de magnésium anhydre, après quoi on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite.

On a distillé sous pression réduite la substance huileuse ainsi obtenue, dans une atmosphère d'azote, pour obtenir 5,3 g (rendement 83 %) de 5-(diméthylamino)méthyl-2-mercaptométhyl-4-méthylthiophène ayant un point d'ébullition de 102-105°C sous 3 mm Hg.

Valeurs δ de RMN (CDCl_3)

10 2,14 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,28 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$),
 3,48 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,85 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 6,65
 (1H, s, H de noyau thiophène)

(3) Dans 1 ml de chloroforme on a dissous 0,29 g de 1-aziridino-1-méthylthio-2-nitroéthène et 0,33 g de 5-(diméthyl-15 amino)méthyl-2-mercaptométhyl-4-méthylthiophène obtenu au paragraphe (2) ci-dessus, et on a fait réagir la solution résultante à la température ambiante pendant 4 heures dans une atmosphère d'azote. Après achèvement de la réaction, on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, 20 et on a purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ; éluant : mélange 40:1 en volume de chloroforme et de méthanol) pour obtenir 0,44 g (rendement 64 %) de 1-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthylamino}-1-méthylthio-2-nitroéthène 25 ayant un point de fusion de 69-71°C.

(4) A 7,5 ml d'éthanol on a mélangé 4,5 g de 1-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl- amino}-1-méthylthio-2-nitroéthène et 3,5 g de DL-[2-(3-bromophényl)-2-hydroxyéthyl]amine, et on a fait réagir le 30 mélange résultant à la température ambiante pendant 30 heures. On a ajouté au mélange réactionnel 5 ml d'isopropanol et 30 ml d'éther diéthylique, puis on a agité le mélange ainsi obtenu, après quoi on a recueilli par filtration les cristaux formés. On a recristallisé ces cristaux dans 40 ml 35 d'isopropanol pour obtenir 4,3 g (rendement 65 %) de N-[2-(3-bromophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)-méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine ayant un point de fusion de 104-106°C.

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

2,13 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,6-3,0 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,15-3,7 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,49 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,94 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,0 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6.67 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,79 (1H, s, OH)
H de noyau thiophène, 7,25-7,85 (4H, m, H de noyau benzène $\times 4$).

EXEMPLE 5

(1) Avec 10 ml d'éthanol on a mélangé 1,6 g de 1-méthylsulfanyl-1-méthylthio-2-nitroéthène, puis on a ajouté à ce mélange 1,2 g de chlorhydrate de 2-chloroéthylamine, après quoi on a ajouté goutte à goutte 1,0 g de triéthylamine, à -20°C dans une atmosphère d'azote. Après avoir fait réagir à la même température pendant 2 heures, on a élevé progressivement la température jusqu'à la température ambiante. Après achèvement de la réaction, on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a ajouté au mélange résultant 20 ml d'acétate d'éthyle, après quoi on a lavé le mélange résultant avec de l'eau et on l'a séché sur sulfate de magnésium anhydre, et on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite pour obtenir 1,0 g (rendement 54,8 %) de 1-(2-chloroéthyl)amino-1-méthylthio-2-nitroéthène ayant un point de fusion de $115-117^\circ\text{C}$.

(2) Dans 5 ml de méthanol on a dissous 0,5 g de 1-(2-chloroéthyl)amino-1-méthylthio-2-nitroéthène obtenu au paragraphe (1) ci-dessus, et on a ajouté à la solution 0,55 g de DL-[2-hydroxy-2-(3-méthoxyphényléthyl)amine, après quoi on a laissé reposer le mélange résultant à la température ambiante pendant 24 heures. On a concentré le mélange sous pression réduite, et on a ajouté au résidu résultant 20 ml d'acétate d'éthyle, après quoi on a lavé le mélange ainsi obtenu avec de l'acide chlorhydrique à 5 % en poids puis on l'a séché sur sulfate de magnésium anhydre. On a ensuite éliminé le solvant par distillation. On a purifié le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur colonne (gel de silice

C-200 de Wako ; éluant : mélange 20:1 en volume de chloroforme et d'éthanol) pour obtenir 0,448 g (rendement 52 %) de N-(2-chloroéthyl)-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine ayant un point de fusion de 127-130°C.

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

3,0-4,0 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,77 (3H, s, $-\text{CH}_3$),

4,6-5,2 (1H, m, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$), 6,60 (1H, s, $=\text{CH}-$),

10

6,4-7,8 (4H, m, H de noyau benzène $\times 4$).

On a obtenu le composé suivant de la même manière que celle décrite ci-dessus.

o N-(2-chloroéthyl)-N'-(β -hydroxyphényl)-2-nitro-1,1-éthènediamine.

15

Point de fusion : 130-131°C

Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO) :

2,98-3,88 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),

20 4,71 (1H, m, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$),

5,82 (1H, ls, $-\text{OH}$),

6,59 (1H, s, $=\text{CH}-$),

7,36 (5H, s, H de noyau benzène $\times 5$),

25 10,34 (1H, ls, $>\text{NH}$).

(3) Dans un mélange de 1,2 ml d'éthanol et de 1,2 ml d'eau, on a dissous 0,3 g de dichlorhydrate de 2-amidinothiométhyl-5-(diméthylamino)méthyl-4-méthylthiophène, et on a ajouté 0,3 g de la N-(2-chloroéthyl)-N'-2-hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)éthyl-2-nitro-1,1-éthènediamine obtenue au paragraphe 2 ci-dessus, en une seule fois, à - 10°C dans une atmosphère d'azote, après quoi on a ajouté goutte à goutte 1 ml d'une solution aqueuse de soude à 12 % en poids. Après cette addition, on a fait réagir le mélange résultant à la température ambiante pendant une heure. Après achèvement de la réaction, on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a ajouté 5 ml d'éthanol au résidu résultant. On a agité le mélange ainsi obtenu, après quoi

30

35

on a éliminé par filtration les insolubles. On a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne 5 (alumine basique, éluant : chloroforme) pour obtenir 0,01 g (rendement 2 %) de N-{2-[[5-diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine huileuse.

La propriété physique (RMN) de ce composé était 10 identique à celle du produit de l'Exemple 2.

(4) Dans 5 ml de méthanol on a dissous 0,14 g de 5-(diméthylamino)méthyl-2-mercaptométhyl-4-méthylthiophène, et on a ajouté à la solution 0,2 ml d'une solution 3,57 N de méthylate de sodium et de méthanol, à la température ambiante 15 dans une atmosphère d'azote, après quoi on a ajouté en une seule fois 0,2 g de N-(2-chloroéthyl)-N'-(β-hydroxyphénéthyl)-2-nitro-1,1-éthènediamine, puis on a laissé reposer le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 24 heures, et on a séparé par filtration la substance déposée, après quoi 20 on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite. On a ajouté du chloroforme au résidu résultant, et on a éliminé les insolubles par filtration, après quoi on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a purifié le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur 25 colonne (alumine basique ; éluant : mélange 10:1 en volume de chloroforme et de méthanol) pour obtenir 0,033 g (rendement 11 %) de N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl-méthylthio]éthyl]-N'-(β-hydroxyphénéthyl)-2-nitro-1,1-éthènediamine ayant un point de fusion de 114-115°C.

30 On a obtenu les composés suivants de la même manière que celle décrite ci-dessus.

o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-2-(4-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl-2-nitro-1,1-éthènediamine.

35 o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthylphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.

o N-[2-(3-bromophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-

2-nitro-1,1-éthènediamine.

o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-
méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-trifluorométhylphényl)-
5 éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.

o N-[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[[5-(
diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-
2-nitro-1,1-éthènediamine.

Les propriétés physiques de ces composés étaient
10 identiques à celles des produits de l'Exemple 2.

EXEMPLE 6

(1) Dans 50 ml d'éthanol anhydre on a mis en suspension
9,3 g de 1-méthylsulfinyl-1-méthylthio-2-nitroéthène, et on
a agité la suspension résultante. On a ajouté goutte à goutte
15 à la suspension une solution de 9,3 g de DL-[2-hydroxy-2-(3-
méthylphényl)éthyl]amine dans 5 ml d'éthanol, entre - 10°C et
0°C, en 30 minutes dans une atmosphère d'azote. Après cette
addition, on a agité le mélange résultant à la même
température pendant une heure et demie, et on a recueilli
20 par filtration les cristaux déposés, on les a lavés avec 10 ml
d'éthanol, puis on les a séchés pour obtenir 7,0 g (rendement
50,8 %) de 1-[[2-hydroxy-2-(3-méthylphényl)éthyl]amino]-1-
méthylthio-2-nitroéthène ayant un point de fusion de 99-101 °C.
Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

25 2,38 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 3,2-3,9 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
4,3 (1H, 1s, -OH), 5,02 (1H, t,
-CH-
|
OH), 6,62 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,27 (4H, s, H de noyau
30 benzène $\times 4$), 10,7 (1H, 1s, $>\text{NH}$).

On a obtenu les composés suivants de la même manière
que celle décrite ci-dessus.

o 1-[[2-(4-Fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]-1-
méthylthio-2-nitroéthène

35 Point de fusion : 152-154°C

o 1-[[2-Hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)éthyl]amino]-1-
méthylthio-2-nitroéthène

Point de fusion : 148-149,5°C.

(2) Dans 1 ml de dioxanne on a mis en suspension 0,5 g de 2-[[5-diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]-éthylamine et 0,5 g de 1-[[2-hydroxy-2-(3-méthylphényl)-éthyl]amino]-1-méthylthio-2-nitroéthène obtenu au paragraphe (1) ci-dessus, et on a fait réagir la suspension résultante à la température ambiante pendant trois heures. Après achèvement de la réaction, on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a purifié la substance huileuse ainsi obtenue par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako, éluant : mélange à 20:1 en volume de chloroforme et de méthanol) pour obtenir 0,7 g (rendement 80 %) de N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthylphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine ayant un point de fusion de 88-89°C.

La propriété physique (RMN) de ce produit était identique à celle du produit de l'Exemple 2.

On a obtenu les composés suivants de la même manière que celle décrite ci-dessus.

o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-(4-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.

o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-(β-hydroxyphénéthyl)-2-nitro-1,1-éthènediamine.

o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.

30 o N-[2-(3-bromophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine.

o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-trifluorométhylphényl)-éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.

o N-[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine.

Les propriétés physiques de ces composés étaient les mêmes que dans l'Exemple 2.

EXEMPLE 7

5 (1) Dans 16 ml de N,N-diméthylformamide on a dissous 6,5 g de 1-[[2-hydroxy-2-(3-méthylphényl)éthyl]amino]-1-méthylthio-2-nitroéthène, 5,1 g de chlorure de (tert-butyl)-diméthylsilyle et 2,3 g d'imidazole, et on a fait réagir la solution résultante à la température ambiante pendant 20
10 heures. Après achèvement de la réaction, on a ajouté 100 ml de chloroforme et 50 ml d'eau au mélange réactionnel, et on a séparé la couche organique. On a lavé cette dernière avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on l'a séchée sur sulfate de magnésium anhydre, après quoi
15 on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite pour obtenir 9,0 g (rendement 97 %) de 1-[2-(tert-butyl)-diméthylsilyloxy-2-(3-méthylphényl)éthyl]amino-1-méthylthio-2-nitroéthène huileux.

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

20 - 0,11 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 0,09 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
0,91 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,38 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
2,42 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,64 (2H, dd, $>\text{CH}_2$),
-CH-
4,95 (1H, t, $\begin{array}{c} | \\ \text{OH} \end{array}$), 6,67 (1H, s, $=\text{CH}-$),
7,30 (4H, s, H de noyau benzène $\times 4$), 10,69 (1H, ls, $>\text{NH}$).

On a obtenu le composé suivant de la même manière que celle décrite ci-dessus.

o 1-[[2-(Tert-butyl)diméthylsilyloxy-2-(4-fluorophényl)éthyl]amino]-1-méthylthio-2-nitroéthène

Point de fusion : 111-113°C.

(2) Dans 10 ml d'eau on a dissous 4,4 g de nitrate d'argent, et on a ajouté en agitant 26 ml d'une solution aqueuse de soude 1 N, puis on a ajouté 1,2 g d'éthylèneimine. On a ajouté goutte à goutte une solution de 7,69 g de 1-[[2-(tert-butyl)diméthylsilyloxy-2-(3-méthylphényl)éthyl]amino]-1-méthylthio-2-nitroéthène dans 30 ml de

chloroforme, entre 25°C et 30°C en 10 minutes. On a agité le mélange résultant à la même température pendant deux heures, après quoi on a éliminé les insolubles par filtration, et on a séparé la couche organique. On a séché cette dernière sur sulfate de magnésium anhydre et on l'a concentrée, après quoi on a ajouté 25 ml de n-hexane au résidu résultant, et on a agité le mélange résultant. On a recueilli par filtration les cristaux déposés et on les a séchés pour obtenir 5,45 g (rendement 81,3 %) de 1-aziridino-1-[[2-(tert-butyl)diméthylsilyloxy-2-(3-méthylphényl)éthyl]amino]-2-nitroéthène ayant un point de fusion de 96-98°C.

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

- 0,11 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 0,10 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
 0,94 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,19 (4H, s, $>\text{CH}_2 \times 2$),
 2,38 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,68 (2H, dd, $>\text{CH}_2$),
 $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$
 4,94 (1H, t, $\begin{array}{c} | \\ \text{OH} \end{array}$), 6,56 (1H, s, $=\text{CH}-$),
 7,27 (4H, s, H de noyau benzène $\times 4$),
 10,3 (1H, 1 s, $>\text{NH}$).

On a obtenu le composé suivant de la même manière que celle décrite ci-dessus.

o 1-Aziridino-1-[[2-(tert-butyl)diméthylsilyloxy-2-(4-fluorophényl)éthyl]amino]-2-nitroéthène

Point de fusion : 97-99°C.

(3) On a ajouté une solution de 1,0 g de 5-(diméthylamino)méthyl-2-mercaptométhyl-4-méthylthiophène dans 10 ml de méthanol à 20 ml de méthanol dans une atmosphère d'azote, puis on a ajouté goutte à goutte une solution de 1,74 g de 1-aziridino-1-[[2-(tert-butyl)diméthylsilyloxy-2-(3-méthylphényl)éthyl]amino]-2-nitroéthène obtenu au paragraphe (2) ci-dessus dans 10 ml de méthanol, à la température ambiante, en 10 minutes. On a fait réagir la solution résultante en agitant à la même température pendant une heure. Après achèvement de la réaction, on a concentré le mélange réactionnel sous pression réduite, et on a purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ;

éluant : mélange à 30:1 en volume de chloroforme et d'éthanol) pour obtenir 2,24 g (rendement 85,4 %) de N-[2-(tert-butyl)-diméthylsilyloxy-2-(3-méthylphényl)éthyl]-N'-{2-[[5-(diméthyl-5 amino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]-éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine huileuse.

Valeurs δ de RMN (CDCl_3)

10 - 0,10 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 0,04 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
0,99 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,13 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
2,24 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,35 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
2,74 (2H, t, $>\text{CH}_2$), 3,0-3,8 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$),
3,51 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,89 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
15 $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ 4,93 (1H, t, $\begin{array}{c} | \\ \text{OH} \end{array}$), 6,67 (1H, s, $=\text{CH}-$),
6,73 (1H, s, H de noyau thiophène), 7,24 (4H, s, H de noyau benzène $\times 4$), 10,4 (1H, 1s, $>\text{NH}$).

(4) Dans 10 ml de tétrahydrofuranne on a dissous 0,93 g de la N-[2-(tert-butyl)diméthylsilyloxy-2-[3-méthylphényl-éthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine, obtenue au paragraphe (3) ci-dessus, et on a ajouté à la solution 0,84 g de fluorure de tétra(n-butyl)ammonium, entre 0°C et 5°C, après quoi on a fait réagir le mélange résultant à la même 25 température pendant 5 minutes puis à la température ambiante pendant 15 minutes. Après achèvement de la réaction, on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a ajouté au résidu résultant 10 ml d'eau et 10 ml d'acétate d'éthyle, après quoi on a séparé la couche organique. On a 30 lavé cette dernière avec 10 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on l'a séchée sur sulfate de magnésium anhydre, après quoi on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite. On a purifié le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur colonne (gel de silice 35 C-200 de Wako ; éluant : mélange à 20:1 en volume de chloroforme et d'éthanol) pour obtenir 0,58 g (rendement 78 %) de N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthylphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine ayant un point de fusion de 88-89°C.

La propriété physique (RMN) de ce produit était la même que dans l'Exemple 2.

On a obtenu les composés suivants de la même manière que celle décrite ci-dessus.

- o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-[2-(4-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
- o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-(β-hydroxyphénéthyl)-2-nitro-1,1-éthènediamine.
- o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
- 15 o N-[2-(3-bromophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine.
- o N-{2-[[5-diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-{2-hydroxy-2-(3-trifluorométhylphényl)-éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine.
- 20 o N-[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine.

Les propriétés physiques de ces composés étaient les mêmes que dans l'Exemple 2.

EXEMPLE 8

- (1) Dans un courant d'azote, on a mis en suspension 4,6 g d'hydrure de sodium (pureté 52 %) dans 50 ml de N,N-diméthylformamide, et on a ajouté 7,7 g de cystéamine par petites fractions, en agitant et en refroidissant dans la glace. Après cette addition, on a fait réagir le mélange résultant à la température ambiante pendant une heure. Au mélange réactionnel ainsi obtenu on a ajouté goutte à goutte 7,58 ml d'éther chlorométhylméthylique en refroidissant dans la glace et après cette addition, on a agité le mélange résultant à la même température pendant une heure puis à la température ambiante pendant 30 minutes. On a éliminé les insolubles par filtration et on a ajouté goutte à goutte

la solution de 2-(méthoxyméthylthio)éthylamine dans le N,N-diméthylformamide, ainsi obtenue, à une solution de 25,0 g de 1,1 bis(méthylthio)-2-nitroéthène dans 100 ml d'acéto-
 5 nitrile, au reflux, en 45 minutes. Après cette addition, on a mis le mélange résultant au reflux pendant 30 minutes, et on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, après quoi on a ajouté 50 ml d'éthanol au résidu résultant, et on a agité le mélange ainsi obtenu. On a éliminé les
 10 insolubles par filtration et on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, après quoi on a purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ; éluant : mélange 10:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle), et on a lavé les cristaux
 15 ainsi obtenus avec 30 ml d'éther diisopropylique, puis on les a séchés pour obtenir 11,5 g (rendement 48 %) de 1-méthylthio-1-[(2-méthoxyméthylthio)éthylamino]-2-nitroéthène ayant un point de fusion de 54-58°C.

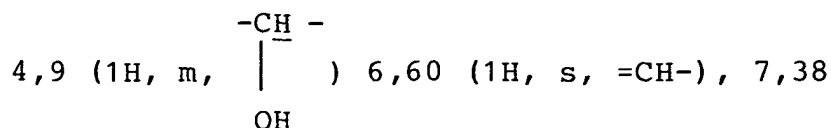
Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

20 2,50 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,92 (2H, t, $>\text{CH}_2$),
 3,43 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3,77 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
 4,74 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 6,70 (1H, s, $=\text{CH}-$),
 10,7 (1H, ls, $>\text{NH}$).

(2) Avec 15 ml d'éthanol on a mélangé 7,5 g de 1-méthyl-
 25 thio-1-[(2-méthoxyméthylthio)éthylamino]-2-nitroéthène obtenu au paragraphe (1) ci-dessus et 5,6 g de DL- β -hydroxyphénéthylamine, et on a agité le mélange résultant à la température ambiante pendant 8 heures, puis on l'a laissé reposer pendant une nuit à la température ambiante. On a
 30 éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a lavé les cristaux ainsi obtenus avec 15 ml d'isopropanol, puis on les a séchés pour obtenir 7,3 g (rendement 71 %) de N-(β -hydroxyphénéthyl)-N'-[2-méthoxyméthylthio)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine ayant un point de fusion de 107-
 35 109,5°C.

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

 2,76 (2H, t, $>\text{CH}_2$), 3,1-3,7 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$),
 3,30 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,59 (2H, s, $>\text{CH}_2$),



5 (5H, s, H de noyau benzène x 5).

(3) Avec 5 ml de chlorure de méthylène anhydre on a mélangé 1,45 ml d'un composé complexe de trifluorure de bore et d'acide acétique (contenant environ 40 % en poids de trifluorure de bore), et à ce mélange on a ajouté goutte à
 10 goutte une solution de 0,46 g de 2-(diméthylamino)méthyl-3-méthylthiophène et 1,2 g de la N-(β-hydroxyphénéthyl)-N'-[2-(méthoxyméthylthio)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine obtenue au paragraphe (2) ci-dessus dans 10 ml de chlorure de méthylène anhydre, entre 10° et 13°C et en 30 minutes. Après
 15 cette addition, on a agité le mélange résultant à la température ambiante pendant 40 minutes, et on a ajouté la solution ainsi obtenue à 10 ml d'eau glacée, puis on a encore ajouté 20 ml de chloroforme. On a ajusté le pH du mélange résultant entre 9 et 10 à l'aide de carbonate de potassium
 20 anhydre, et on a éliminé les insolubles par filtration. On a séparé la couche organique puis on l'a extraite avec 18 ml d'acide chlorhydrique 0,5 N, après quoi on a ajusté le pH de l'extrait entre 9 et 10 à l'aide de carbonate de potassium anhydre, puis on l'a extrait avec 30 ml de chloroforme. On a
 25 lavé la couche organique ainsi obtenue avec 10 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, et on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, après quoi on a purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ;
 30 éluant : mélange à 20:1 en volume de chloroforme et d'éthanol), et on l'a fait cristalliser dans une solution d'isopropanol et d'éther diéthylique pour obtenir 0,14 g (rendement 10 %) de N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-(β-hydroxyphénéthyl)-2-nitro-1,1-éthène-
 35 diamine ayant un point de fusion de 114-115°C.

La propriété physique (RMN) de ce produit était la même que dans l'Exemple 2.

On a obtenu les composés suivants de la même

manière que celle décrite ci-dessus.

- o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-[2-(4-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
- o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
- o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthylphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
- o N-[2-(3-bromophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine.
- o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-{2-hydroxy-2-(3-trifluorométhylphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.
- o N-[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine.

Les propriétés physiques de ces composés étaient les mêmes que dans l'Exemple 2.

EXEMPLE 9

Dans un solvant mixte composé de 20 ml de chlorure de méthylène et de 10 ml de méthanol on a dissous 2,4 g de 5-(3-méthoxyphényl)-2-nitrométhylène-oxazolidine à la température ambiante, et on a ajouté à la solution obtenue une solution de 2,0 g de 5-(diméthylamino)méthyl-2-mercapto-méthyl-4-méthylthiophène dans 5 ml de méthanol, dans une atmosphère d'azote. On a ensuite ajouté goutte à goutte une solution de 0,5 g d'éthylène-imine dans 5 ml de méthanol, à la même température, en 10 minutes. Après l'addition, on a fait réagir la solution résultante en agitant pendant 5 heures. Après achèvement de la réaction, on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a purifié le résidu obtenu par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ; éluant : mélange à 30:1 en volume de chloroforme et d'éthanol) pour obtenir 4,0 g (rendement

83,5 %) de N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-[2-(3-méthoxyphényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine huileuse.

5 La propriété physique (RMN) de ce produit était la même que dans l'Exemple 2.

On a obtenu les composés suivants de la même manière que celle décrite ci-dessus.

o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-
10 méthylthio]éthyl}-N'-[2-(4-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.

o N-{2[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-(β-hydroxyphénéthyl)-2-nitro-1,1-éthènediamine.

15 o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthylphényléthyl)-2-nitro-1,1-éthènediamine.

o N-[2-(3-bromophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-2-
20 nitro-1,1-éthènediamine.

o N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-trifluorométhylphényléthyl)-2-nitro-1,1-éthènediamine.

o N-[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]-méthylthio]éthyl}-
25 2-nitro-1,1-éthènediamine.

Les propriétés physiques de ces composés étaient les mêmes que dans l'Exemple 2.

EXEMPLE 10

30 (1) Dans 150 ml de N,N-diméthylformamide on a mis en suspension 4,8 g d'hydrure de sodium (pureté 52 %), et on a ajouté 20,0 g de 3-pipéridinométhylphénol par petites fractions, en agitant et en refroidissant dans la glace. Après cette addition, on a fait réagir le mélange résultant
35 à la température ambiante pendant une heure. Au mélange réactionnel ainsi obtenu on a ajouté 28,0 g de N-(3-bromopropyl)phtalimide, et on a fait réagir le mélange résultant pendant 24 heures. Après achèvement de la réaction, on a

éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a ajouté 300 ml d'eau et 300 ml de chloroforme au résidu résultant pour le dissoudre. On a séparé la couche organique
5 puis on l'a séchée sur sulfate de magnésium anhydre, après quoi on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite pour obtenir 35,0 g (rendement 88,5 %) de N-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]phtalimide huileux.

(2) Dans 200 ml d'éthanol on a dissous 29,3 g de N-[3-
10 (3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]phtalimide obtenu au paragraphe (1) ci-dessus, et on a ajouté 23,1 ml d'hydrate d'hydrazine, en agitant à la température ambiante, après quoi on a fait réagir le mélange résultant à la même température pendant 24 heures. Après achèvement de la
15 réaction, on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a ajouté 300 ml de toluène au résidu résultant, après quoi on a procédé à une déshydratation azéotropique. On a ensuite ajouté 500 ml de chloroforme, et on a éliminé les insolubles par filtration. On a éliminé le
20 solvant par distillation sous pression réduite pour obtenir 16,1 g (rendement 84 %) de 3-(3-pipéridinométhylphénoxy)-propylamine huileuse.

(3) Avec 100 ml d'acétonitrile on a mélangé 16,0 g de la 3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propylamine obtenue au
25 paragraphe (2) ci-dessus et 21,3 g de 1,1-bis(méthylthio)-2-nitroéthène, et on a fait réagir le mélange résultant au reflux pendant deux heures. Après achèvement de la réaction, on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a ajouté 100 ml d'éthanol au résidu résultant, après
30 quoi on a éliminé les insolubles par filtration. On a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ; éluant : mélange à 20:1 en volume de chloroforme et de méthanol) pour obtenir 18,0 g
35 (rendement 76,3 %) de 1-méthylthio-2-nitro-1-[3-(3-pipéridino-méthylphénoxy)propylamino]éthène ayant un point de fusion de 68-69,5°C.

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

1,16-1,83 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),
 1,89-2,53 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),
 2,42 (3H, s, $-\text{SCH}_3$),
 5 3,47 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
 3,69 (2H, td, $>\text{CH}_2$),
 4,11 (2H, t, $>\text{CH}_2$)
 6,62 (1H, s, $=\text{CH}-$),
 6,75-7,43 (4H, m, H de noyau benzène $\times 4$),
 10 10,61 (1H, ls, $>\text{NH}$).

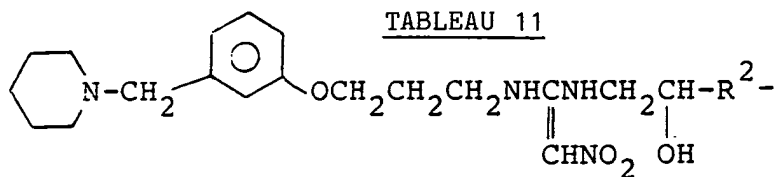
(4) Dans 43 ml d'éthanol on a dissous 8,5 g de 1-méthylthio-2-nitro-1-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propylamino]-éthène obtenu au paragraphe (3) ci-dessus et 10,8 g de DL-[2-(4-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]amine, et on a fait réagir
 15 la solution résultante au reflux pendant deux heures. Après achèvement de la réaction, on a éliminé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ; éluant : mélange à 10:1 en volume de
 20 chloroforme et de méthanol) pour obtenir 8,03 g (rendement 73 %) de N-[2-(4-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine ayant un point de fusion de 135-136°C.

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_4$

25 Calculé (%) : C, 63,54, H, 7,04, N, 11,86
 Trouvé (%) : C, 63,80, H, 7,33, N, 11,78

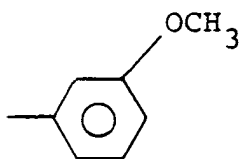
On a obtenu les composés énumérés dans le Tableau
 11 ci-dessous de la même manière que celle décrite ci-dessus.
 30

TABLEAU 11

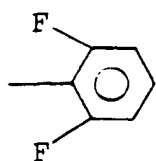


R ²	Propriétés physiques
huileux	Valeurs δ de RMN (d₆-DMSO) : 1,07-1,68 (6H, m, >CH₂ x 3), 1,68-2,48 (6H, m, >CH₂ x 3), 3,08-3,64 (6H, m, >CH₂ x 3), 4,07 (3H, m, >CH₂, -OH), 4,88 (1H, m, $\text{-}\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{-}$), 5,93 (1H, bs, >NH), 6,68 (1H, s, =CH-), 6,8-7.7 (9H, m, H de noyau benzène x 9), 10,42 (1H, bs, >NH)
huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl₃) : 1,05-1,76 (6H, m, >CH₂ x 3), 1,76-2,54 (6H, m, >CH₂ x 3), 3,05-3,71 (6H, m, >CH₂ x 3), 3,88 (3H, s, -CH₃), 4,11 (2H, m, >CH₂), 5,25 (2H, m, -OH, $\text{-}\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{-}$), 6,62-7,75 (9H, m, =CH-, H de noyau benzène x 8), 10,35 (1H, 1 s, >NH).

TABLEAU 11 (suite)

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :1,06-1,75 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),1,76-2,51 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),3,08-3,65 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),3,76 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 4,06 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,86 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,62
OH(1H, s, $=\text{CH}-$), 6,69-7,45 (8H, m,H de noyau benzène $\times 8$), 10,38 (1H,1s, $>\text{NH}$)

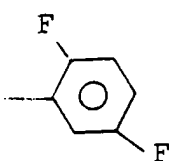
huileux



huileux

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :1,10-1,71 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),1,80-2,50 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),3,00-3,80 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),4,08 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 5,35 (1H,m, $-\text{CH}-$), 6,58 (1H, s, $=\text{CH}-$),
OH

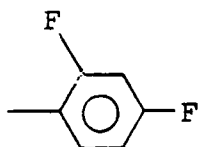
6,66-7,85 (7H, m, H de noyau benzène

 $\times 7$)

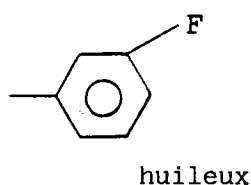
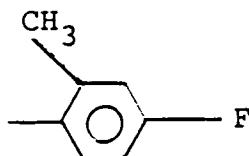
Point de fusion: 163-164°C

TABLEAU 11 (suite)

Point de fusion: 135-139°C



Point de fusion : 133-134°C



Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

1,03-1,59 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),

1,74-2,54 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),

3,05-3,77 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),

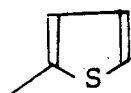
4,04 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,84 (1H, m,

$-\text{CH}-$), 6,55 (1H, s, $=\text{CH}-$),

OH

6,64-7,34 (8H, m, H de noyau benzène

$\times 8$), 10.32 (1H, 1 s, $>\text{NH}$)



huileux

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

1,15-1,77 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),

1,77-2,52 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),

3,00-3,71 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),

4,09 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 5,19 (1H,

m, $-\text{CH}-$), 6,65 (1H, s, $=\text{CH}-$),

OH

TABLEAU 11 (suite)

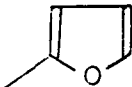
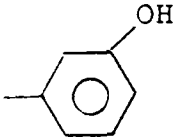
		6,7-7,4 (7H, m, H de noyau benzène x 4, H de noyau thiophène x 3)
5		
10	 huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,05-1,64 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 1,73-2,50 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 3,05-3,74 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 4,02 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,86 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{---CH---} \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6,35 (2H, s, H de noyau furanne x 2), 6,58 (1H, s, $=\text{CH-}$), 6,65-7,74 (5H, m, H de noyau benzène x 4, H de noyau furanne), 10,38 (1H, 1s, $>\text{NH}$)
15		
20		
25	 huileux	Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO) : 1,08-1,77 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 1,80-2,68 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 3,08-3,78 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 4,09 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,78 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{---CH---} \\ \\ \text{OH} \end{array}$), 6,70 (1H, s, $=\text{CH-}$), 6,80-7,58 (8H, m, H de noyau benzène H x 8), 10,27 (1H, 1s, $>\text{NH}$)
30		
35		

TABLEAU 11 (suite)

huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) 1,06-1,77 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,79-2,52 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,05-3,65 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,80 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 4,10 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,91 (1H, m, $-\text{CH}-$), 5,20 (1H, ts, $-\text{OH}$), 6,70 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,75-7,58 (8H, m, H de noyau benzène $\times 8$), 10,19 (1H, 1s, $>\text{NH}$)
huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,10-1,71 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,30-2,42 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 2,35 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,04-3,71 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4,11 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,89 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,67 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,72-7,48 (8H, m, H de noyau benzène $\times 8$), 10,45 (1H, 1s, $>\text{NH}$)
huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,10-1,70 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,72-2,50 (8H, m, $>\text{CH}_2 \times 4$),

TABLEAU 11 (suite)

	2,60-3,00 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,05-3,80 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4,04 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,60 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,53 (1H, s, $=\text{CH}-$), $\begin{array}{c} \\ \text{OH} \end{array}$ 6,60-7,30 (7H, m, H de noyau benzène x 7)
huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,02-1,69 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,76-2,49 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,09-3,74 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4,1 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,8 (2H, m, $-\text{OH}$, $-\text{CH}-$), 5,91 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), $\begin{array}{c} \\ \text{OH} \end{array}$ 6,60 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,65-7,42 (7H, m, H de noyau benzène x 7), 9,90-10,40 (1H, l, $>\text{NH}$)
huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,00-1,70 (9H, m, $-\text{CH}_3$, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,79-2,81 (8H, m, $>\text{CH}_2 \times 4$), 3,00-3,70 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4,13 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,91 (2H, m, $-\text{CH}-$, $-\text{OH}$), 6,68 (1H, s, $=\text{CH}-$), $\begin{array}{c} \\ \text{OH} \end{array}$

TABLEAU 11 (suite)

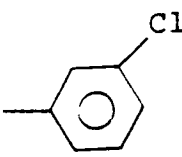
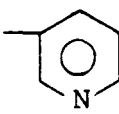
		6,70-7,52 (8H, m, H de noyau benzène x 8)
5	 huileux	Valeurs $\int$ de RMN (CDCl_3) : 1,10-1,70 (6H, m, $-\text{CH}_2$ x 3), 1,81-2,52 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 3,10-3,68 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 4,11 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,92 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,66 (1H, s, $=\text{CH}-$), OH 6,78-7,51 (8H, m, H de noyau benzène x 8)
20	 huileux	Valeurs $\int$ de RMN (CDCl_3) : 1,11-1,71 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 1,82-2,58 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 3,11-3,80 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 4,09 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 5,01 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,69 (1H, s, $=\text{CH}-$), OH 6,81-7,47 (5H, m, H de noyau benzène x 4, H de noyau pyridine), 7,60-8,01 (1H, m, H de noyau pyridine), 8,31-8,71 (2H, m, H de noyau pyridine x 2), 10,29 (1H, l.s, $>\text{NH}$)

TABLEAU 11 (suite)

huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,05-1,75 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,88-2,51 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,00-3,75 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4,10 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,91 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,73-7,47 (8H, m, H de noyau benzène $\times 8$)
huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,15-1,70 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,8-2,55 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 2,30 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,10-3,70 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4,15 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 5,15 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,68 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,75-7,76 (8H, m, H de noyau benzène $\times 8$)
huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,10-1,80 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,82-2,55 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 2,17 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,03-3,83 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4,15 (2H, m,

TABLEAU 11 (suite)

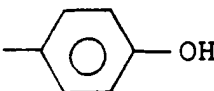
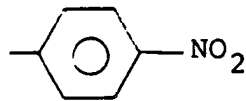
	$>\text{CH}_2$), 5,30 (1H, m, $\text{-}\underline{\text{CH}}\text{-}$), OH 6,69 (1H, s, $=\text{CH-}$), 6,75-7,50 (6H, m, H de noyau benzène x 4, H de noyau thiophène x 2)
 huileux	Valeurs δ de RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) : 1,30-1,75 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 2,30-2,70 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 3,09-3,78 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 3,78-4,46 (3H, m, $>\text{CH}_2$, -OH), 4,78 (1H, m, $\text{-}\underline{\text{CH}}\text{-}$), 5,82 (1H, 1s, OH -OH), 6,68 (1H, s, $=\text{CH-}$), 6,75- 7,46 (8H, m, H de noyau benzène x 8)
 huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,10-1,80 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 1,80-2,55 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 3,05-3,70 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 4,06 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 5,05 (1H, m, $\text{-}\underline{\text{CH}}\text{-}$), 6,60 (1H, s, $=\text{CH-}$), 6,70- OH 8,31 (8H, m, H de noyau benzène x 8)

TABLEAU 11 (suite)

huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,15-1,65 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,78-2,58 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,15-3,75 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4,15 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 5,32 (2H, m, -OH, $-\text{CH}-$), 6,75 (1H, s, $=\text{CH}-$), OH 6,85-7,85 (8H, m, H de noyau benzène x 8)
huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,15-1,65 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,77-2,50 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,15-3,65 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4,01 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,26-5,15 (4H, m, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}-$, -OH), OH 6,54-7,45 (9H, m, $=\text{CH}-$, H de noyau benzène x 8)
Amorphe	Valeurs δ de RMN (d_6-DMSO) : 1,20-2,26 (8H, m, $>\text{CH}_2 \times 4$), 2,65-3,70 (8H, m, $>\text{CH}_2 \times 4$), 3,80-4,30 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 4,40-5,10 (2H, m, -OH, $-\text{CH}-$), OH

TABLEAU 11 (suite)

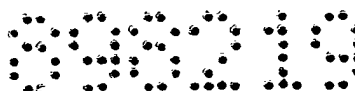
	6,00 (1H, 1 s, >NH), 6,53 (1H, s, =CH-), 6,80-8,20 (10H, m, H de noyau benzène x 8, -NH₂), 10,40 (1H, 1 s, >NH)
Amorphe	Valeurs δ de RMN (CDCl₃) 1,00-1,80 (6H, m, >CH₂ x 3), 1,80-2,60 (6H, m, >CH₂ x 3), 2,95 (6H, s, -CH₃ x 2), 3,00-3,80 (6H, m, >CH₂ x 3), 3,90-4,35 (2H, m, >CH₂), 4,50-5,20 (2H, m, -OH, -CH-), 6,69 (1H, s, =CH-), 6,40-7,70 (8H, m, H de noyau benzène x 8)
huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl₃) : 1,1-1,7 (6H, m, >CH₂ x 3), 1,75-2,65 (6H, m, >CH₂ x 3), 2,42 (3H, s, -SCH₃), 3,0-3,8 (6H, m, >CH₂ x 3), 4,05 (2H, m, >CH₂), 4,9 (1H, m, -CH-), 6,65 (1H, s, =CH-), 6,75-7,60 (8H, m, H de noyau benzène x 8), 10,35 (1H, 1 s, >NH)

TABLEAU 11 (suite)

Amorphe	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,1-1,8 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,85-2,6 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 2,68 (3H, s, $-\text{SCH}_3$), 3,05-3,85 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4,1 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 5,0 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,65 (1H, s, $-\text{CH}-$), 6,75-7,80 (8H, m, H de noyau benzène $\times 8$), 10,3 (1H, 1s, $>\text{NH}$)
	Point de fusion: 111-112,5°C
huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,1-1,75 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,8-2,55 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,05-3,85 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4,12 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 5,0 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,70 (1H, s, $-\text{CH}-$), 6,75-7,85 (8H, m, H de noyau benzène $\times 8$), 10,35 (1H, 1s, $>\text{NH}$)

TABLEAU 11 (suite)

Amorphe	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,10-1,80 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,80-2,55 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 2,90-3,70 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,81 (6H, s, $-\text{OCH}_3 \times 2$), 3,95-4,30 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,45-5,10 (2H, m, $-\text{OH}$, $-\text{CH}-$), 6,58 (1H, s, $=\text{CH}-$), OH 6,40-7,50 (7H, m, H de noyau benzène $\times 7$), 10,30 (1H, ls, $>\text{NH}$)
huileux	Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,04-1,75 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,85-2,63 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 2,94-3,74 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,88-4,34 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,88 (1H, m, $-\text{CH}-$), 5,90 (1H, l, OH $-\text{OH}$), 6,65 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,74- 7,45 (7H, m, H de noyau benzène $\times 7$), 10,25 (1H, ls, $>\text{NH}$)

EXEMPLE 11

Dans 10 ml de chlorure de méthylène on a dissous 0,68 g de N,N'-carbonyldiimidazole, et on a ajouté goutte à 5 goutte 5 ml d'une solution de chlorure de méthylène contenant 1,0 g de 3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propylamine, entre 0°C et 5°C, après quoi on a fait réagir le mélange résultant à la même température pendant une heure puis à la température ambiante pendant encore une heure. On a ensuite ajouté 0,6 g 10 de DL-β-hydroxyphénéthylamine, à 0°C, et on a fait réagir le mélange ainsi obtenu, en le refroidissant dans la glace, pendant une heure, puis à la température ambiante pendant encore une heure. Après achèvement de la réaction, on a ajouté 10 ml d'eau, et on a séparé la couche organique. On a 15 séché cette dernière sur sulfate de magnésium anhydre, après quoi on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako) ; éluant : mélange à 20:1 en volume de chloroforme : éthanol) 20 pour obtenir 0,75 g (rendement 45,6 %) de N-(β-hydroxyphénéthyl)-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]urée huileuse.

Valeurs de RMN (CDCl₃) :

25 1,28-1,68 (6H, m, >CH₂ x 3),
1,69-2,54 (6H, m, >CH₂ x 3),
2,96-3,54 (6H, m, >CH₂ x 3),
3,97 (2H, m, >CH₂),
30 4,74 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$),
4,20-5,30 (1H, l., -OH),
6,00 (2H, ls, >NH x 2),
6,63-7,68 (9H, m, H de noyau benzène x 9).

EXEMPLE 12

35 (1) Dans 900 ml de méthanol on a dissous 30 g de dichlorhydrate de 2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]-éthylamine et 27,4 ml de triéthylamine, et on a ajouté 15,1 g de diméthylcyanoimide dithiocarbonate, à la température ambiante, puis on a fait réagir le mélange résultant pendant

une nuit à la même température. Après achèvement de la réaction, on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a ajouté 400 ml d'acétate d'éthyle et 300 ml d'eau au résidu résultant, après quoi on a recueilli par filtration des cristaux blancs déposés et on les a séchés pour obtenir 27 g (rendement 83 %) de N-cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthyl}-S-méthylisothiourée ayant un point de fusion de 127-134°C.

10 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2160

Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO) :

2,50-3,00 (5H, m, $-\text{CH}_3$, $>\text{CH}_2$),
 3,10-4,10 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$),
 6,86 (1H, s, H de noyau thiazole),
 15 7,70 (4H, 1s, $-\text{NH}_2 \times 2$).

(2) Avec 5 ml d'éthanol on a mélangé 1,5 g de la N-cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthyl}-S-méthylisothiourée obtenue au paragraphe (1) ci-dessus et 3,1 g de DL- β -hydroxyphénéthylamine, et on a fait réagir le
 20 mélange résultant au reflux pendant 4 heures. Après achèvement de la réaction, on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a lavé le résidu résultant avec deux fractions de 20 ml d'éther diéthylique. On a ensuite dissous le résidu dans 5 ml d'acétone, et on a
 25 ajouté une solution de 1,5 g d'acide maléique dans 8 ml d'acétone, à la température ambiante. On a ensuite ajouté goutte à goutte 10 ml d'éther diéthylique, après quoi on a recueilli par filtration les cristaux déposés et on les a recristallisés dans l'isopropanol pour obtenir 1,73 g
 30 (rendement 71 %) de sel d'acide maléique (produit d'addition 1:1) de N-cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthyl}-N''-(β -hydroxyphénéthyl)guanidine ayant un point de fusion de 100-103°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2160

35 On a obtenu le composé suivant de la même manière que celle décrite ci-dessus.

Sel d'acide maléique (produit d'addition 1:1) de la N-cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthyl}-N''-

(2-méthoxy-2-phényléthyl)guanidine.

Point de fusion : 136-138°C

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2170.

5 EXEMPLE 13

Avec 5 ml d'éthanol on a mélangé 1,0 g de N-cyano-N'-{2- [(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio] éthyl}-S-méthylisothiourée 1,38 g de DL-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)amine et 0,57 g de nitrate d'argent, et on a fait
 10 réagir le mélange résultant au reflux pendant deux heures et 20 minutes. Après achèvement de la réaction, on a éliminé les insolubles par filtration, et on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite. On a purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (Florisil ; éluant :
 15 mélange à 9:1 en volume de chloroforme : éthanol). On a dissous le solide amorphe ainsi obtenu dans 4 ml d'acétone, et on a ajouté, à la température ambiante, une solution de 1 g d'acide maléique dans 8 ml d'acétone. On a ensuite ajouté goutte à goutte 10 ml d'éther diéthylique, après quoi
 20 on a recueilli par filtration les cristaux déposés et on les a recristallisés dans de l'isopropanol pour obtenir 1,0 g (rendement 59 %) de sel d'acide maléique (produit d'addition 1:1) de la N-cyano-N'-{2- [(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio] éthyl}-N''-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)guanidine
 25 ayant un point de fusion de 125,5-127°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2160

EXEMPLE 14

Avec 15 ml d'éthanol on a mélangé 3,0 g de N-cyano-N'-{2- [(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio] éthyl}-S-méthyl-
 30 isothiourée , 4,9 g de DL-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphényl)-éthyl] amine et 1,97 g de nitrate d'argent, et on a fait réagir le mélange résultant au reflux pendant une heure et demie. Après achèvement de la réaction, on a éliminé les insolubles par filtration, et on a chassé le solvant par
 35 distillation sous pression réduite. On a purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ; éluant : mélange à 5:1 en volume de chloroforme : méthanol) et on l'a fait cristalliser dans

le méthanol pour obtenir 2,5 g (rendement 68 %) de N-cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthyl}-N''-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphényl)éthyl]guanidine ayant un point de fusion de 162-164°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2160

On a obtenu le composé suivant de la même manière que celle décrite ci-dessus.

o N-cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthyl}-N''-[2-hydroxy-2-(4-nitrophényl)éthyl]guanidine (amorphe).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2160

Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO) :

2,35-2,90 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
 2,95-3,60 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$),
 3,79 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
 4,91 (1H, m, $-\text{CH}-$),
 OH
 6,54-7,37 (2H, m, $>\text{NH} \times 2$),
 7,07 (1H, s, H de noyau thiazole),
 7,61, 8,17 (4H, AA', BB', H de noyau benzène $\times 4$),
 8,29 (4H, ls, $-\text{NH}_2 \times 2$).

25 EXEMPLE 15

(1) Dans 300 ml de méthanol on a mis en suspension 20 g de dichlorhydrate de 2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthylamine, et on a ajouté à la suspension 7,1 g (pureté 99,7 %) de méthylate de sodium, après quoi on a filtré les cristaux déposés et on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite. Au résidu résultant on a mélangé 150 ml d'éthanol, 80 ml d'acétonitrile et 23,9 g de 1,1-bis-(méthylthio)-2-nitroéthène et on a fait réagir le mélange résultant au reflux pendant 5 heures. Après achèvement de la réaction, on a refroidi le mélange réactionnel avec de la glace, puis on a recueilli par filtration les cristaux déposés et on les a extraits avec 500 ml de méthanol, en chauffant. On a concentré l'extrait à siccité sous pression

réduite, et on a lavé les cristaux ainsi obtenus avec 100 ml d'acétonitrile pour obtenir 14,8 g (rendement 65 %) de 1-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthylamino}-1-méthylthio-2-nitroéthène ayant un point de fusion de 154-156°C (décomposition).

Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO) :

- 2,67 (3H, s, $-CH_3$),
- 2,20-3,15 (2H, m, $>CH_2$),
- 10 3,15-4,15 (4H, m, $>CH_2 \times 2$),
- 6,77 (1H, s, $=CH-$),
- 6,87 (1H, s, H de noyau thiazole),
- 7,67 (4H, ls, $-NH_2 \times 2$).

(2) A 60 ml d'éthanol on a mélangé 2,0 g du 1-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthylamino}-1-méthylthio-2-nitroéthène obtenu au paragraphe (1) ci-dessus et 3,9 g de DL- β -hydroxyphénéthylamine, et on a fait réagir le mélange résultant au reflux pendant deux heures. Après achèvement de la réaction, on a chassé le solvant par distillation sous

20 pression réduite, et on a lavé la substance huileuse ainsi obtenue avec deux fractions de 40 ml d'éther diéthylique, puis on l'a purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ; éluant : mélange à 9:1 en volume de chloroforme : méthanol) pour obtenir 1,0 g (rendement

25 40 %) de N-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthyl}-N'-(β -hydroxyphénéthyl)-2-nitro-1,1-éthènediamine amorphe.

Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO) :

- 2,50-3,00 (2H, m, $>CH_2$),
- 3,20-3,65 (4H, m, $>CH_2 \times 2$),
- 30 3,75 (2H, s, $>CH_2$),
- 4,91 (1H, m, $-CH-$),
- |
- OH
- 35 6,69 (1H, s, H de noyau thiazole),
- 6,75 (1H, s, $=CH-$),
- 7,03 (4H, ls, $-NH_2 \times 2$),
- 7,65 (5H, s, H de noyau benzène $\times 5$),
- 7,3-7,8 (2H, m, $>NH \times 2$).

On a obtenu les composés suivants de la même manière que celle décrite ci-dessus.

o N-[2-(4-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine.

Point de fusion : 146-150°C (décomposition).

o N-[2-(2-furyl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine.

10 Point de fusion : 171-173°C (décomposition).

o N-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(2-thiényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine.

Point de fusion : 181-183°C (décomposition).

o N-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine (amorphe).

Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO) :

2,50-3,00 (2H, m, $>CH_2$),
 3,15-3,95 (4H, m, $>CH_2 \times 2$),
 20 3,75 (2H, 1s, $>CH_2$),
 4,76 (1H, m,
 $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ OH \end{array}$),
 25 6,66 (1H, s, =CH-),
 6,75 (1H, s, H de noyau thiazole),
 6,86, 7,32 (4H, AA', BB', H de noyau benzène $\times 4$),
 6,60-7,90 (4H, 1s, $-NH_2 \times 2$).

EXEMPLE 16

30 A 5 ml d'éthanol on a mélangé 1 g de N-cyano-N'-{2-[(5-méthyl-4-imidazolyl)méthylthio]éthyl}-S-méthylisothio-urée et 2,6 g de DL- β -hydroxyphénéthylamine, et on a fait réagir le mélange résultant au reflux pendant 5 heures. Après achèvement de la réaction, on a chassé le solvant par
 35 distillation sous pression réduite, et on a lavé la substance huileuse ainsi obtenue avec 20 ml d'éther diéthylique, puis on l'a purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ; éluant : mélange à 10:1 en volume de chloroforme : méthanol) pour obtenir 0,27 g (rendement

20 %) de N-cyano-N'-(β -hydroxyphénéthyl)-N''-{2-[(5-méthyl-4-imidazolyl)méthylthio]éthyl} guanidine amorphe.

Valeurs δ de RMN (d_6 -DMSO) :

5	2,16 (3H, s, $-CH_3$),
	2,40-2,90 (2H, m, $>CH_2$),
	3,05-3,95 (4H, m, $>CH_2 \times 2$),
	3,67 (2H, 1s, $>CH_2$),
	4,83 (1H, m,
10	-CH-
	) ,
	OH
	6,79 (3H, 1s, $>NH \times 3$),
	7,38 (5H, 1s, H de noyau benzène $\times 5$),
15	7,52 (1H, s, H de noyau imidazole).

EXEMPLE 17

Dans 15 ml de pyridine, on a dissous 1,0 g de N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl] méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthyne-
20 diamine, et on a ajouté 0,86 ml d'anhydride acétique en refroidissant dans la glace, après quoi on a fait réagir le mélange résultant à la température ambiante pendant 4 heures. Après achèvement de la réaction, on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a ajouté 20 ml
25 de chloroforme et 10 ml d'eau au résidu pour le dissoudre.

On a ajusté le pH de la couche aqueuse à 10 à l'aide d'une solution de soude aqueuse 1 N, après quoi on a séparé la couche chloroformique puis on l'a lavée à l'eau. Après avoir séché la couche chloroformique sur du sulfate de magnésium
30 anhydre, on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ; éluant : mélange à 20:1 en volume de chloroforme ; méthanol) pour obtenir 0,65 g (rendement 54,6 %) de N-[2-
35 acétoxy-2-(4-acétoxyphényl)éthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)-méthyl-2-furyl] méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine.
Valeurs δ de RMN ($CDCl_3$) :

2,08 (3H, s, $-CH_3$),
2,26 (9H, s, $-CH_3 \times 3$),

- 2,47-2,92 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
 3,10-3,87 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$),
 3,55 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
 5 3,73 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
 5,98 (1H, t,
 $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{O}- \end{array}$),
 10 6,20 (2H, s, H de noyau furanne $\times 2$),
 6,66 (1H, s, $=\text{CH}-$),
 7,10, 7,47 (4H, AA', BB', (H de noyau benzène $\times 4$),
 8,87 (1H, 1s, $>\text{NH}$).

EXEMPLE 18

- 15 Dans 2 ml d'éthanol, on a dissous 0,18 g de N-{2-
 [[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]-
 éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-
 éthènediamine, et on a ajouté à cette solution une solution
 de 0,052 g d'acide oxalique dihydraté dans 1 ml d'éthanol.
 20 Après dépôt d'un sel d'acide oxalique, on a ajouté 2 ml
 d'éther diéthylique, et on a recueilli le sel d'acide
 oxalique par filtration pour obtenir 0,18 g du sel d'acide
 oxalique de la N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-
 thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)-
 25 éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine ayant un point de fusion de
 114-116°C (décomposition).

EXEMPLE 19

- A 15 ml d'éthanol on a mélangé 0,8 g de N-[2-
 hydroxy-2-(4-nitrophényl)éthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridino-
 30 méthylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine, et on a introduit
 dans ce mélange de l'hydrogène gazeux en présence de 0,1 g
 de charbon palladié à 0,5 % en poids, à la température
 ordinaire et sous la pression atmosphérique, pendant 7 heures,
 jusqu'à ce que l'absorption de l'hydrogène gazeux cesse. On a
 35 ensuite éliminé le catalyseur par filtration et on a chassé
 le solvant par distillation sous pression réduite. On a
 purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne
 (gel de silice C-200 de Wako ; éluant : mélange 5:1 en

volume de chloroforme : méthanol) pour obtenir 0,3 g
(rendement 40 %) de N-[2-(4-aminophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthène-
5 diamine amorphe.

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

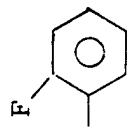
- 1,10-1,70 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),
1,80-2,60 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),
3,10-3,60 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$),
10 4,00 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
4,20-5,00 (4H, m, $-\text{HN}_2$,
 $-\text{CH}-$
| , -OH),
OH
15 6,40-7,40 (9H, m, $=\text{CH}-$, H de noyau benzène $\times 8$).

EXEMPLE 20

On a obtenu les composés énumérés dans les Tableaux
12 et 13 ci-après en faisant réagir les produits de départ
correspondants de la même manière que dans les Exemples 1,
20 2 et 9 (sauf spécification contraire, on a utilisé les formes
DL des composés de formule (V)).

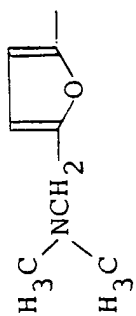
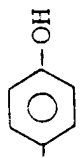
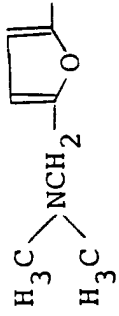
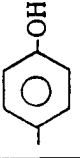
TABLEAU 12



R ¹	Z	Y	R ²	Propriétés physiques
	=NSO ₂ CH ₃	-CH ₂ -		Amorphe Valeurs de RMN (CDCl₃): 2,08 (6H, s, -CH₃ x 2), 2,50-2,89 (2H, m, >CH₂), 2,81 (3H, s, -CH₃), 3,08-4,70 (4H, m, >CH₂ x 2), 3,34 (2H, s, >CH₂), 3,72 (2H, s, >CH₂), 5,13 (2H, m, -CH-, OH), 6,10 (2H, s, H de noyau furanex 2), 6,66-7,76 (6H, m, >NH x 2, H de noyau benzène x 4)

000000

TABLEAU 12 (suite)

	$\text{=NSO}_2\text{CH}_3$	$\text{-CH}_2\text{-}$		Huileux Valeurs δ de RMN (CDCl_3): 2,14 (6H, s, $\text{-CH}_3 \times 2$), 2,38-3,03 (5H, m, >CH_2, -CH_3), 3,08-3,73 (4H, m, $\text{>CH}_2 \times 2$), 3,38 (2H, s, >CH_2), 3,64 (2H, s, >CH_2), 4,74 (1H, m, -CH-), 5,95- OH
	$\text{=NSO}_2\text{N(CH}_3)_2$	$\text{-CH}_2\text{-}$		Amorphe Valeurs δ de RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 2,10 (6H, s, $\text{-CH}_3 \times 2$), 2,35-2,9 (2H, m, >CH_2),

6,46 (3H, m, >NH , H de noyau furanne
 x 2), 6,59-7,33 (5H, m,
 >NH , H de noyau benzène x 4)

TABLEAU 12 (suite)

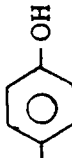
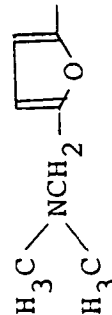
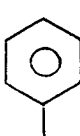
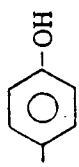
				2,62 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 3,0-3,8 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,47 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,62 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,7 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,11 (2H, s, H de noyau  furanne $\times 2$), 6,35 (2H, 1s, $>\text{NH} \times 2$), 6,72, 7,14 (4H, AA', BB', H de noyau benzène $\times 4$)
				Amorphe IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2160, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1580 Valeurs δ de RMN (d_6-DMSO-D_2O): 2,13 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,4-2,75 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
				
			$-\text{CH}_2-$	
			$=\text{NCN}$	
				

TABLEAU 12 (suite)

					3,05-3,5 (4H, m, >CH₂ x 2), 3,40 (2H, s, >CH₂), 3,78 (2H, s, >CH₂), 4,65 (1H, t, -CH-), 6,22 OD (2H, s, H de noyau furanne x 2), 6,76, 7,22 (4H, AA', BB', H de noyau benzène x 4)
130					Amorphe Valeurs δ de RMN (CDCl₃) : 1,12 (3H, d, -CH₃), 1,99 (6H, s, -CH₃ x 2), 2,57-2,98 (2H, m, >CH₂), 3,10-3,62 (3H, m, >CH₂, $\geq$CH), 3,32 (2H, s, >CH₂), 3,76 (2H, s, >CH₂), 4,76

000010

TABLEAU 12 (suite)

<chem>CC(C)NCC1=C(C)C=C(C)O1</chem>	$=\text{CHNO}_2$	$-\text{CH}_2-$		(1H, m, $-\text{CH}-$), 6,11 (2H, s, OH) H de noyau furanne x 2), 6,55 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,23 (5H, s, H de noyau benzène x 5), 7,86-8,47 (1H, 1, $>\text{NH}$), 9,37-9,86 (1H, 1, $>\text{NH}$)
Amorphe Valeurs δ de RMN (d_6-DMSO) : 2,02 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,21 (6H, s, $-\text{CH}_3$ x 2), 2,50-2,95 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 2,95-3,70 (6H, m, $>\text{CH}_2$ x 3), 3,86 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,83 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,32 (1H, s, OH)				

000000

TABLEAU 12 (suite)

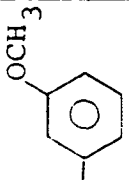
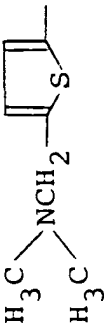
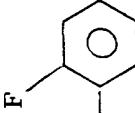
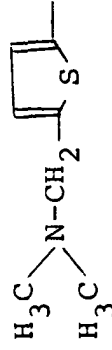
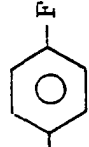
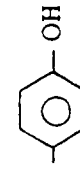
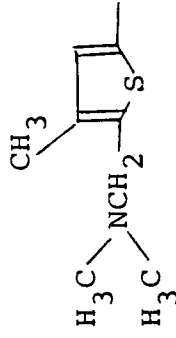
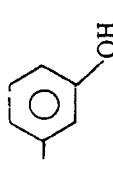
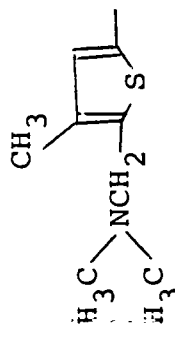
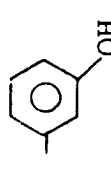
	$=\text{CHNO}_2$	$-\text{CH}_2-$		H de noyau furanne), 6,72 (1H, s, =CH-), 6,93, 7,41 (4H, AA', BB', H de noyau benzène x 4)
Huileux Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,11 (6H, s, $-\text{CH}_3$ x 2), 2,72 (2H, t, $>\text{CH}_2$), 3,0- 3,6 (4H, m, $>\text{CH}_2$ x 2), 3,51 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,80 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,91 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,90 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,56 OH (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,50-7,35 (8H, m, $>\text{NH}$ x 2, H de noyau furanne x 4, H de noyau thiophène x 2)				

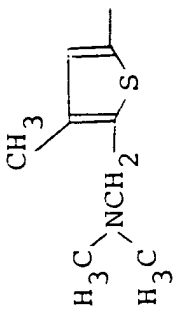
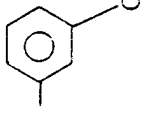
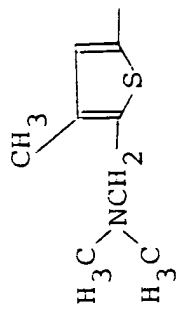
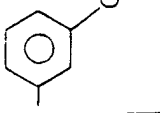
TABLEAU 12 (suite)

	$=\text{CHNO}_2$	$-\text{CH}_2-$		Huileux Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 2,09 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2,66 (2H, t, $>\text{CH}_2$), 2,95- 3,65 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,46 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,83 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,17 (1H, s, $-\text{CH}-$), 6,51 (1H, s, $=\text{CH}-$), OH 6,30-7,80 (6H, m, H de noyau benzène $\times 4$, H de noyau thiophène $\times 2$)
	$=\text{CHNO}_2$	$-\text{CH}_2-$		Point de fusion: 115-118°C

	=CHNO_2	-CH_2		*1 Point de fusion : 128-130°C $[\alpha]_D^{24} = -26,9^\circ$ (C 0,962, 0,1 N-HCl)
	=CHNO_2	-CH_2		*2 Point de fusion : 128-130°C $[\alpha]_D^{23} = +26,8^\circ$ (C 0,99, 0,1 N-HCl)
	=CHNO_2	-CH_2		*3 Amorphe $[\alpha]_D^{20} = +12,7^\circ$ (C 0,52, CH_3OH)
	=CHNO_2	-CH_2		*4 Amorphe $[\alpha]_D^{24} = -11,7^\circ$ (C 0,562, CH_3OH)

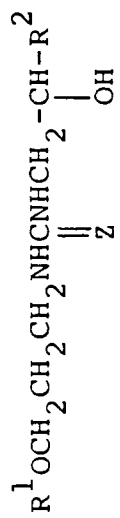
000000

TABLEAU 12 (suite)

	=CHNO ₂	-CH ₂		*5 Huileux [α] _D ²⁰ = +17,4° (C 0,472, CH ₃ OH)
	=CHNO ₂	-CH ₂		*6 Huileux [α] _D ²⁴ = -17,7° (C 0,514, CH ₃ OH)

- 1) *1 : Configuration R(-) obtenue en utilisant la R(-)-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]amine {[α]_D²⁵ = -49,1° (C 1,00, HCl 0,1 N) : pureté optique 88 %}
- 2) *2 : Configuration S(+) obtenue en utilisant la S(+)-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]amine {[α]_D²³ = +51,5° (C 1,01, HCl 0,1 N) : pureté optique 98 %}
- 3) *3 : Configuration R(+) obtenue en utilisant le chlorhydrate de la R(+)-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphényl)éthyl]amine {[α]_D²² = +53,4° (C 0,494, CH₃OH)}
- 4) *4 : Configuration S(-) obtenue en utilisant le chlorhydrate de la S(-)-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphényl)éthyl]amine {[α]_D¹⁹ = -47,3° (C 0,48, CH₃OH)}
- 5) *5 : Configuration R(+) obtenue en utilisant le chlorhydrate de la R(+)-[2-hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)éthyl]amine {[α]_D²¹ = +52,6° (C 0,866, CH₃OH)}
- 6) *6 : Configuration S(-) obtenue en utilisant le chlorhydrate de la S(-)-[2-hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)éthyl]amine {[α]_D¹⁹ = -47,3° (C 0,87, CH₃OH)}

TABLEAU 13



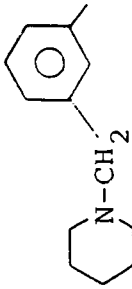
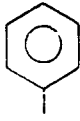
R ¹	Z	R ²	Propriétés physiques
	$=NSO_2CH_3$		Amorphe Valeurs δ de RMN (CDCl₃) : 1,11-1,68 (6H, m, >CH₂ x 3), 1,81-2,41 (6H, m, >CH₂ x 3), 2,73 (3H, s, -CH₃), 3,06-3,57 (6H, m, >CH₂ x 3), 4,00 (2H, m, >CH₂), 4,35-4,93 (2H, m, -CH-, -OH), 6,31-7,40 (6H, m, >NH x 2, H de noyau benzène x 4), 7,20 (5H, s, H de noyau benzène x 5)

TABLEAU 13 (suite)

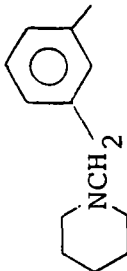
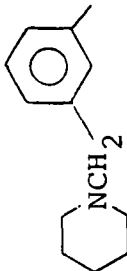
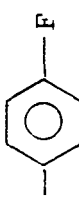
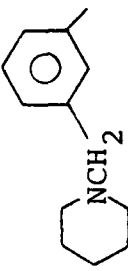
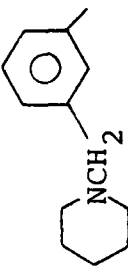
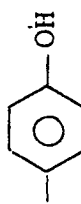
			Huileux Valeurs δ de RMN (CDCl_3) : 1,10-1,65 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,75-2,50 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 2,80 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,09-3,64 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4,04 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,74 (2H, m, $-\text{CH}-$, $-\text{OH}$), 6,41-7,60 (10H, m, $>\text{NH} \times 2$, H de noyau benzénex 8)
			Point de fusion : 143-144°C Valeurs δ de RMN (d_6-DMSO) : 1,25-1,65 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,68-2,60 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 2,33 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,03-3,62

TABLEAU 13 (suite)

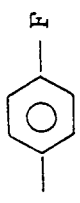
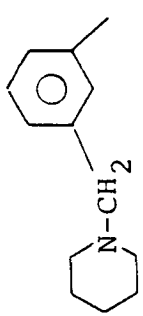
(6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,87 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,60 (1H, m, $-\text{CH}-$), OH 5,63 (1H, 1s, -OH), 6,50-7,82 (14H, m, $>\text{NH} \times 2$, H de noyau benzène $\times 12$), 8,77-9,85 (1H, 1, -OH)			
Huileux IR (pellicule) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2160, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1590 Valeurs δ de RMN (CDCl_3) 1,1-1,7 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 1,75-2,5 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,1-3,6 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,38 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,05 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,6-5,1 (2H, m, -OH,		$=\text{NCN}$	

TABLEAU 13 (suite)

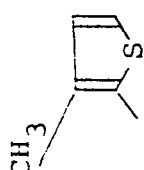
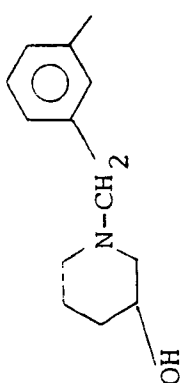
			-CH-), 6,2 (1H, 1s, >NH), OH 6,6-7,5 (8H, m, H de noyau benzène x 8)
			Huileux Valeurs ∫ de RMN (d₆-DMSO) : 0,65-3,00 (11H, m, >CH₂ x 5, >CH), 2,18 (3H, s, -CH₃), 3,05-3,75 (6H, m, >CH₂ x 3), 4,02 (2H, m, >CH₂), 5,07 (1H, m, -CH-), 6,67 (1H, s, =CH-), OH 6,65-7,44 (6H, m, H de noyau benzène x 4, H de noyau thiophène x 2), 9,90-10,70 (1H, 1, >NH)
	=CHNO ₂		
			

TABLEAU 13 (suite)

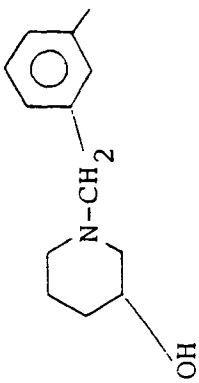
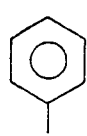
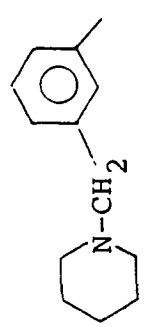
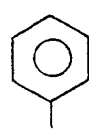
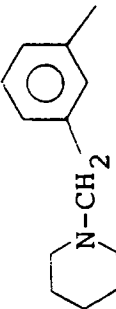
	=CHNO_2		Huileux Valeurs δ de RMN (CDCl_3) 0,99-2,97 (11H, m, $>\text{CH}_2 \times 5$, $\Rightarrow\text{CH}$), 3,10-3,80 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4,06 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,92 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,67 (1H, ) s, $=\text{CH}-$), 6,77-7,57 (9H, m, H de noyau benzénex 9)
	=CHNO_2		* Huileux $[\alpha]_D^{23} = +11,1^\circ$ (C 1,00, chloroforme)

TABLEAU 13 (suite)

	=CHNO_2		** Huileux $[\alpha]_D^{23} = -10,7^\circ$ (C 0,92, chloroforme)
---	------------------	---	--

- 1) * : Configuration R(+) obtenue en utilisant la R(-)- β -hydroxyphénylamine
 $\{[\alpha]_D^{23} = -43,7^\circ$ (C = 2, éthanol) pureté optique 97,5 %}
- 2) ** : Configuration S(-) obtenue en utilisant la S(+)- β -hydroxyphénylamine
 $\{[\alpha]_D^{23} = +43,0^\circ$ (C = 2, éthanol) pureté optique 96 %}

EXEMPLE 21

A 2 ml d'éthanol , on a mélangé 1 g de 2-{[2-(diméthylamino)méthyl-4-thiazolyl]méthylthio}éthylamine et
 5 1,1 g de 2-nitrométhylène-5-phényl-oxazolidine, et on a fait
 réagir le mélange résultant au reflux pendant 1 heure. Après
 achèvement de la réaction, on a filtré le mélange
 réactionnel en refroidissant, et on a chassé le solvant par
 distillation sous pression réduite, après quoi on a purifié le
 10 résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de
 silice C-200 de Wako ; éluant : mélange à 20:1 en volume de
 chloroforme : éthanol) pour obtenir 1,3 g (rendement 68 %) de N-{2-[2-(diméthylamino)méthyl-4-thiazolyl]méthylthio}
 éthyl}-N'-(β-hydroxyphénéthyl)-2-nitro-1,1-éthènediamine
 15 ayant un point de fusion de 100-101°C.

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

2,20 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$),
 2,47-3,02 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
 3,08-3,72 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$),
 20 3,60 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
 3,88 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
 4,87 (1H, m,
 $-\text{CH}-$
 $\quad |$),
 25 OH
 6,63 (1H, s, $=\text{CH}-$),
 7,18 (1H, s, H de noyau thiazole),
 7,39 (5H, s, H de noyau benzène $\times 5$),
 10,39 (1H, ls, $>\text{NH}$)

30 EXEMPLE 22

(1) A 2 ml d'acétonitrile, on a mélangé 1 g de 2-{[2-(diméthylamino)méthyl-4-thiazolyl]méthylthio}éthylamine et
 1,4 g de 1,1-bis(méthylthio)-2-nitroéthène, et on a fait
 réagir le mélange résultant au reflux pendant 2 heures. Après
 35 achèvement de la réaction, on a chassé le solvant par
 distillation sous pression réduite, et on a ajouté 5 ml
 d'éthanol au résidu résultant, après quoi on a éliminé les
 insolubles par filtration. On a chassé le solvant par

distillation sous pression réduite, et on a purifié le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ; éluant : mélange à 20:1 en volume de chloroforme : éthanol) pour obtenir 0,8 g (rendement 53 %) de 1-{2-[[2-(diméthylamino)méthyl-4-thiazolyl]-méthylthio]éthylamino}-1-méthylthio-2-nitroéthène huileux.

Valeurs δ de RMN (CDCl_3) :

- 2,36 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$),
- 2,49 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
- 2,63-3,03 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
- 3,45-3,84 (2H, m, $>\text{CH}_2$),
- 3,81 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
- 3,92 (2H, s, $>\text{CH}_2$),
- 6,67 (1H, s, $=\text{CH}-$),
- 7,25 (1H, s, H de noyau thiazole),
- 10,67 (1H, ls, $>\text{NH}$).

(2) De la même manière que dans l'Exemple 2, on a fait réagir 0,8 g du 1-{2-[[2-(diméthylamino)méthyl-4-thiazolyl]-méthylthio]éthylamino}-1-méthylthio-2-nitroéthène obtenu au paragraphe (1) ci-dessus et 0,4 g de DL- β -hydroxyphénéthylamine, et on a traité le produit résultant pour obtenir 0,7 g (rendement 70 %) de N-{2-[[2-(diméthylamino)méthyl-4-thiazolyl]méthylthio]éthyl}-N'-(β -hydroxyphénéthyl)-2-nitro-1,1-éthènediamine ayant un point de fusion de 100-101°C.

EXEMPLE 23

(1) De la même manière que dans l'Exemple 6 (2), on a fait réagir et on a traité 3,8 g de 1-{[2-(tert-butyl)-diméthylsilyloxy-2-(3-méthylphényl)éthyl]amino}-1-méthylthio-2-nitroéthène et 2,6 g de 2-{[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio}éthylamine pour obtenir 4,6 g (rendement 87 %) de N-{2-(tert-butyl)diméthylsilyloxy-2-(3-méthylphényl)éthyl}-N'-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine huileuse.

La propriété physique (RMN) de ce composé était la même que dans l'Exemple 7(3).

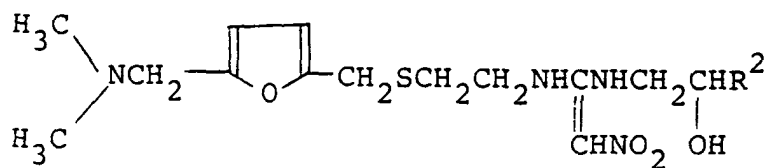
(2) De la même manière que dans l'Exemple 7(4), on a

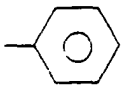
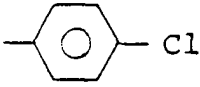
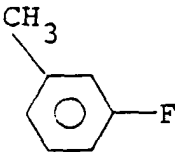
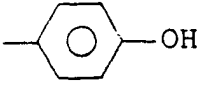
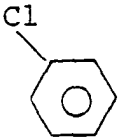
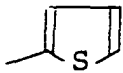
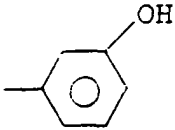
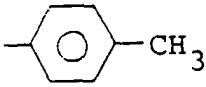
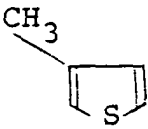
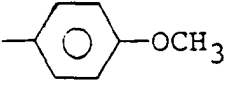
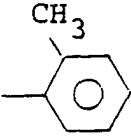
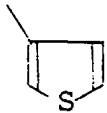
fait réagir et on a traité 4,5 g de N-[2-(tert-butyl)diméthylsilyloxy-2-(3-méthylphényl)éthyl]-N'-{2-[[5-(diméthylamino)-méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine pour obtenir 3,1 g (rendement 79 %) de N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthylphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine ayant un point de fusion de 88-89°C.

EXEMPLE 24

De la même manière que dans l'Exemple 3 ou 6, on a fait réagir les produits de départ correspondants pour obtenir les composés désirés qui sont représentés dans les Tableaux 14, 15 et 16 ci-dessous.

TABLEAU 14



R ²	R ²	R ²
		
		
		
		

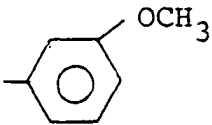
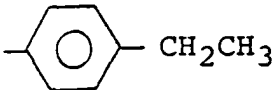
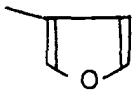
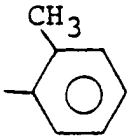
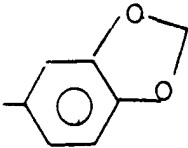
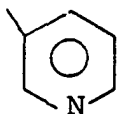
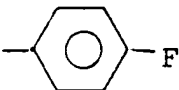
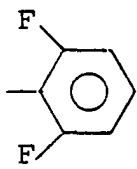
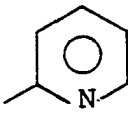
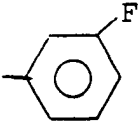
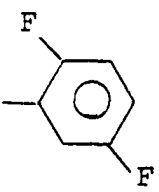
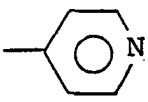
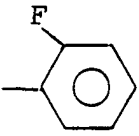
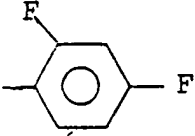
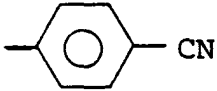
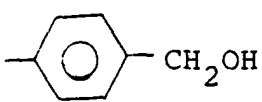
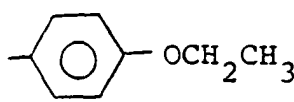
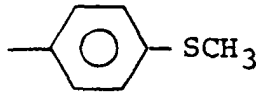
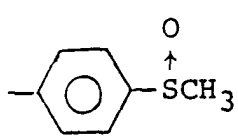
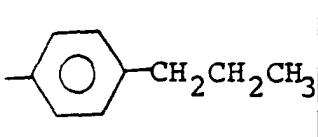
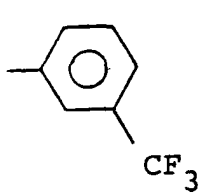
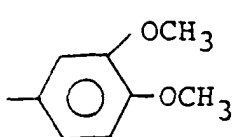
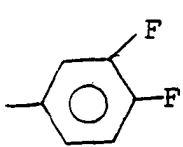
5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			

TABLEAU 14 (suite)

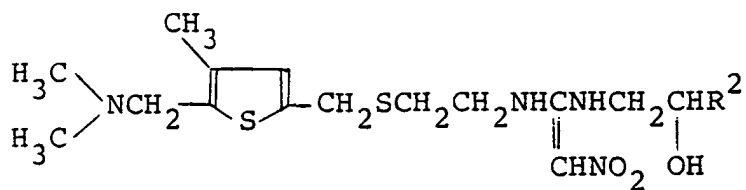
5			
10			
15			
20			

Les propriétés physiques de ces composés étaient les mêmes que dans l'Exemple 1.

30

35

TABLEAU 15



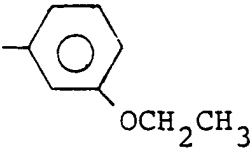
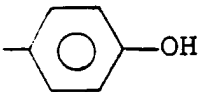
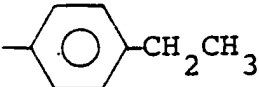
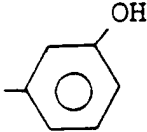
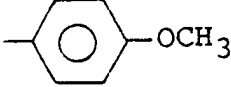
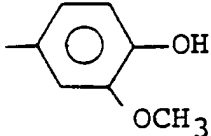
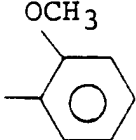
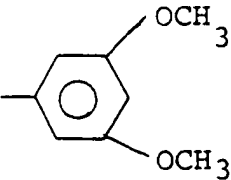
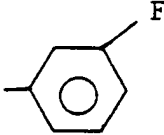
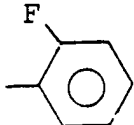
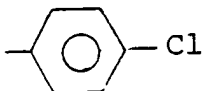
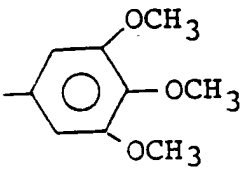
R ²	R ²	R ²
		
		
		
		

TABLEAU 15 (suite)

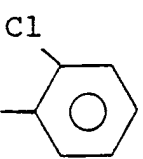
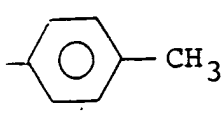
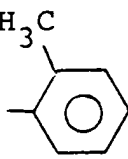
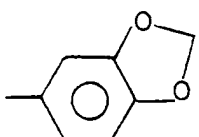
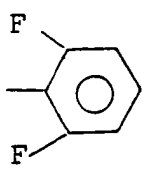
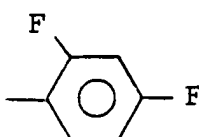
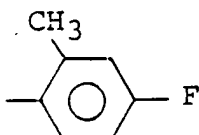
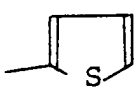
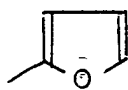
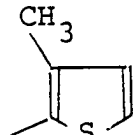
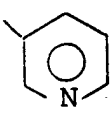
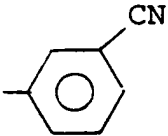
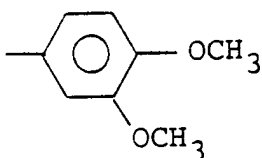
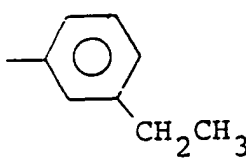
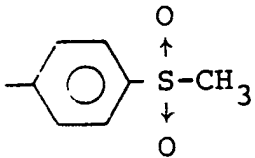
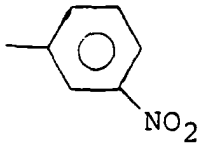
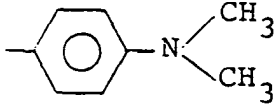
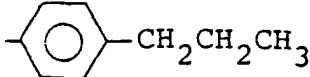
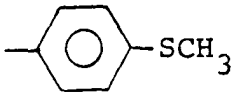
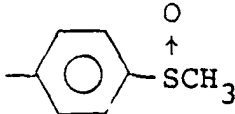
5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			

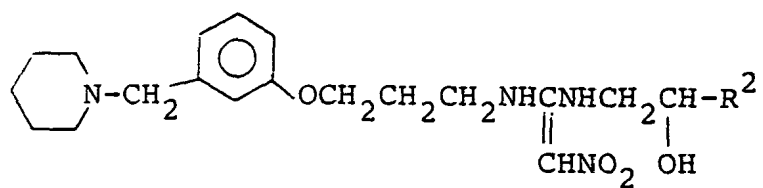
TABLEAU 15 (suite)

5			
10			
15			

Les propriétés physiques de ces composés étaient les mêmes que dans l'Exemple 2.

TABLEAU 16

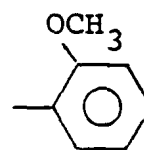
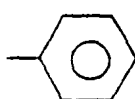
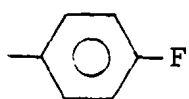
5



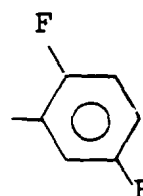
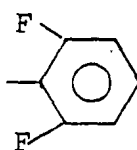
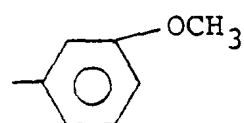
10

 R^2 R^2 R^2

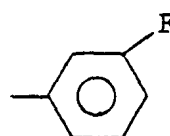
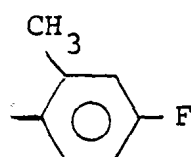
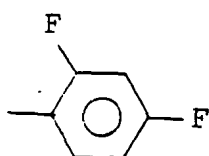
15



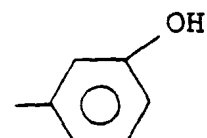
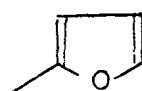
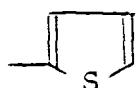
20



25

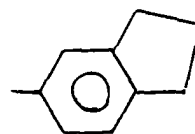
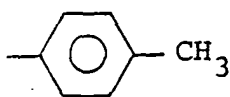
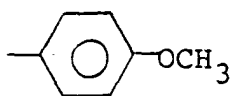


30

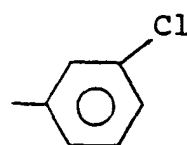
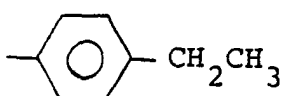
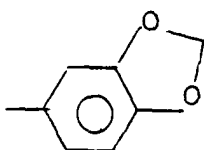


35

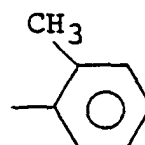
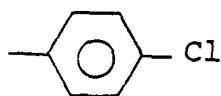
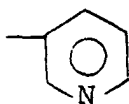
5



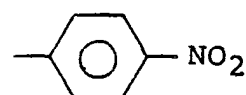
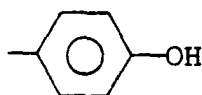
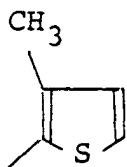
10



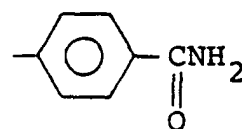
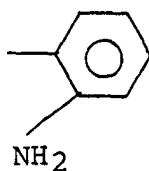
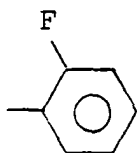
15



20



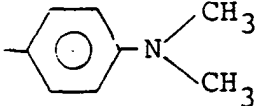
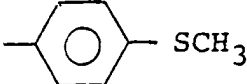
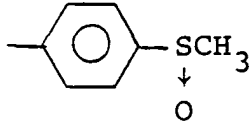
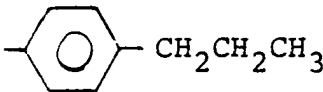
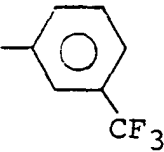
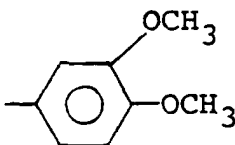
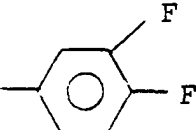
25



30

35

TABLEAU 16 (suite)

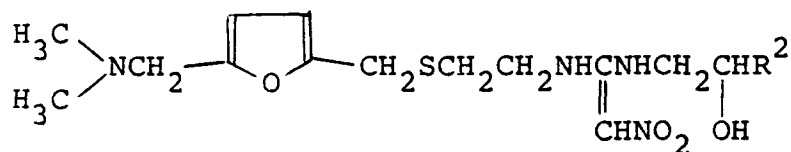
5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			

Les propriétés physiques de ces composés étaient les mêmes que dans l'Exemple 10.

EXEMPLE 25

De la même manière que dans l'Exemple 5, 7, 8 ou 9, on a fait réagir les produits de départ correspondants pour obtenir les composés désirés qui sont représentés dans les Tableaux 17 et 18 ci-après.

TABLEAU 17



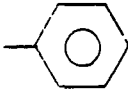
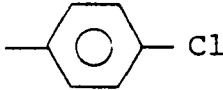
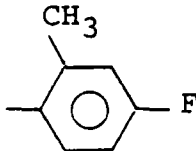
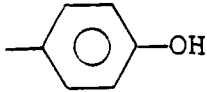
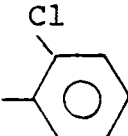
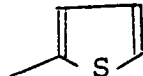
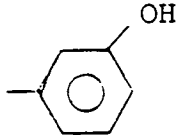
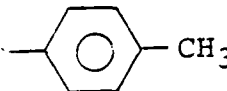
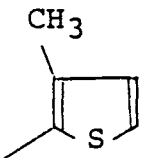
R ²	R ²	R ²
		
		
		

TABLEAU 17 (suite)

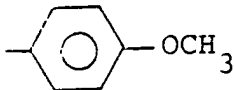
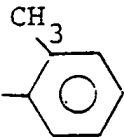
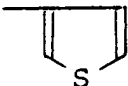
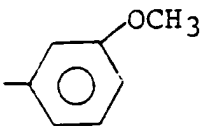
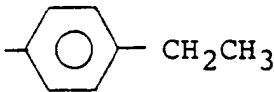
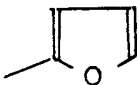
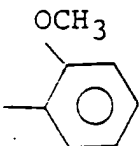
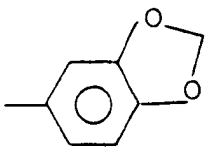
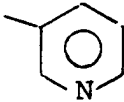
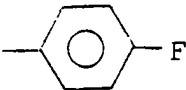
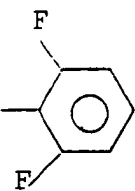
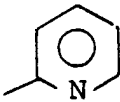
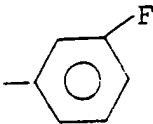
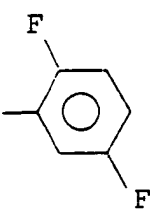
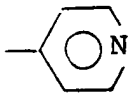
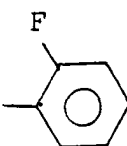
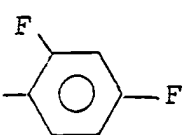
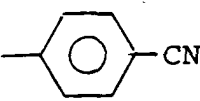
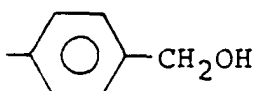
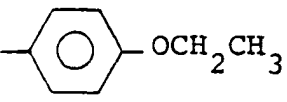
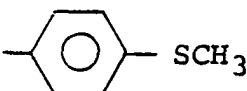
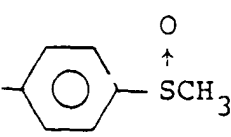
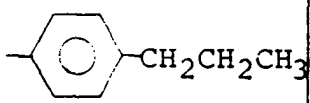
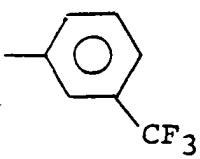
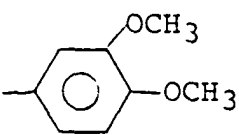
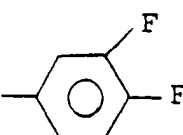
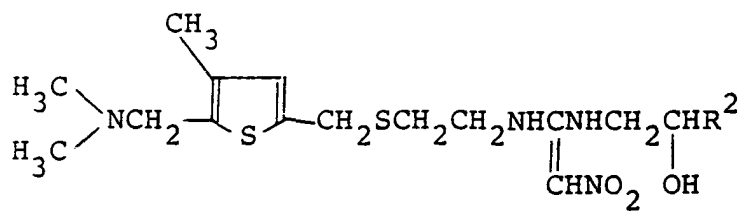
5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			

TABLEAU 17 (suite)

5			
10			
15			
20			
25			
30			

Les propriétés physiques de ces composés étaient les mêmes que dans l'Exemple 1.

TABLEAU 18



R ²	R ²	R ²

TABLEAU 18 (suite)

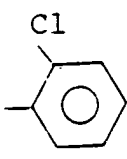
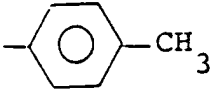
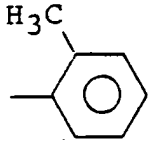
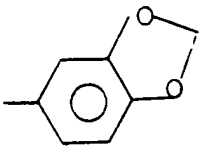
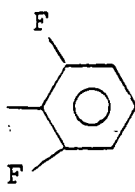
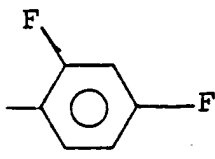
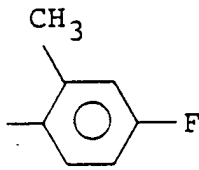
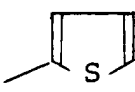
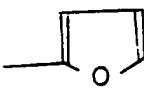
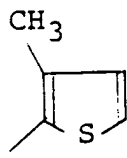
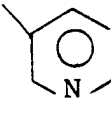
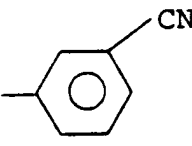
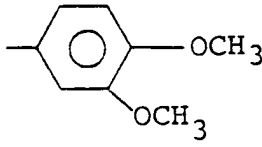
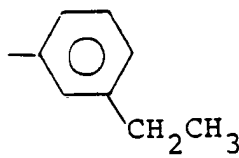
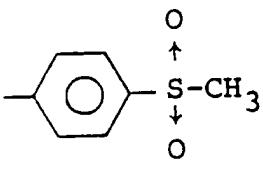
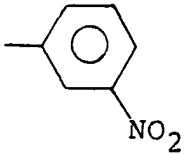
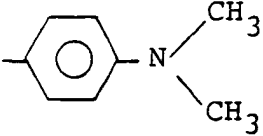
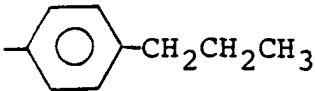
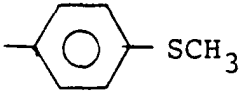
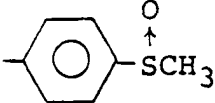
5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			

TABLEAU 18 (suite)

5			
10			
15			

20 Les propriétés physiques de ces composés étaient
les mêmes que dans l'Exemple 2.

25

30

35

Exemple de préparation 1

N-[2-(4-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)-		
5	propyl]-1,1-éthènediamine (Médicament N° 15)	20 mg
	Amidon de maïs	25 mg
	Cellulose cristalline	18 mg
	Lactose	100,7 mg
10	Stéarate de magnésium	1,3 mg
Par comprimé		165 mg

On a préparé des comprimés selon la formule ci-dessus par un procédé classique.

15 Exemple de préparation 2

N-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]-méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1		
	éthènediamine (Médicament N° 3)	20 mg
20	Lactose	278 mg
	Amidon de maïs	60 mg
	Stéarate de magnésium	2 mg
Par capsule		360 mg

25

On a préparé des capsules selon la formule ci-dessus par un procédé classique.

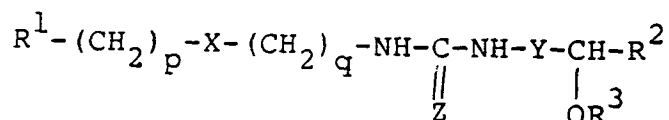
Exemple de préparation 3

30 Comme dans les Exemples de préparation 1 et 2, on a préparé des comprimés ou des capsules avec chacun des médicaments n° 4, 22, 29 et 32.

REVENDICATIONS

1. Dérivé d'amine représenté par la formule ci-dessous, éventuellement sous forme de sel :

5



10 formule dans laquelle chacun des substituants R^1 et R^2 , qui peuvent être identiques ou différents, représente un radical aryle ou hétérocyclique, éventuellement substitué ; p est égal à 0, 1, 2 ou 3 ; X est un atome d'oxygène ou de soufre ; q est égal à 2, 3 ou 4 ; Z est un atome d'oxygène ou de
15 soufre, un groupement NR^4 dans lequel R^4 est un atome d'hydrogène, un groupement cyano, hydroxyle ou nitro, un radical alkyle, alcényle ou alcoxy, un radical acyle éventuellement substitué, un radical aryle éventuellement substitué, un radical carbamoyle, sulfamoyle, alcoxy-
20 carbonyle, ou alkylsulfonyle, un radical arylsulfonyle éventuellement substitué, un radical aryloxy éventuellement substitué, un radical acylamino éventuellement substitué, un radical alcoxycarbonylamino ou carboxyalkylamino, ou bien un groupement CHR^5 dans lequel R^5 est un groupement nitro, un
25 radical acyle éventuellement substitué, un radical aryle éventuellement substitué, un radical alkylsulfonyle ou un radical arylsulfonyle éventuellement substitué ; Y est un groupement alkylène ; et R^3 est un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur du groupement hydroxyle.

30 2. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon la revendication 1, dans la formule duquel chacun des substituants R^1 et R^2 , qui peuvent être identiques ou différents, représente un radical phényle, indanyle, thiényle, furyle, pyridyle, thiazoyale ou imidazolyle, éventuellement
35 substitué.

3. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon la revendication 1 ou 2, dans la formule duquel chacun des substituants R^1 et R^2 a au moins un substituant choisi dans

le groupe comprenant les atomes d'halogène, les groupements hydroxyle, nitro, amino, hydroxyalkyle et cyano et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, 5 halogénoalkyle, dialkylamino, carbamoyl, acyloxy, alkylène-dioxy, di-alkylaminoalkyle, guanidino, pipéridinoalkyle, et 3-hydroxy-1-pipéridinylalkyle.

4. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon la revendication 1 ou 2, dans la formule duquel chacun des 10 substituants R^1 et R^2 a au moins un substituant choisi dans le groupe comprenant les atomes d'halogène, les groupements hydroxyle, nitro, amino, hydroxyalkyle et cyano et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, halogénoalkyle, dialkylamino, acyloxy, alkylènedioxy, dialkylaminoalkyle, guanidino, 15 pipéridinoalkyle et 3-hydroxy-1-pipéridinylalkyle.

5. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans la formule duquel Z est un atome d'oxygène, un groupement nitrométhylène, un radical alkylsulfonylimino, un radical arylsulfonylimino 20 éventuellement substitué, un groupement cyanoimino ou un radical sulfamoylimino.

6. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon la revendication 5, dans la formule duquel Z est un groupement nitrométhylène.

25 7. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon la revendication 6, dans la formule duquel R^1 est un radical furyle substitué par un radical dialkylaminoalkyle.

8. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon la revendication 7, dans la formule duquel R^2 est un radical 30 phényle, thiényl, furyl ou pyridyle, éventuellement substitué.

9. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon la revendication 8, dans la formule duquel R^2 a au moins un substituant choisi dans le groupe comprenant les atomes 35 d'halogène et les groupements hydroxyle, hydroxyalkyle et cyano et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, halogénoalkyle, acyloxy et alkylènedioxy.

10. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon la

revendication 6, dans la formule duquel R^1 est un radical thiényle substitué par un radical dialkylaminoalkyle et par un radical alkyle.

5 11. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon la revendication 10, dans la formule duquel R^2 est un radical phényle, thiényle, furyle ou pyridyle, éventuellement substitué.

10 12. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon la revendication 11, dans la formule duquel R^2 a au moins un substituant choisi dans le groupe comprenant les atomes d'halogène, les groupements hydroxyle, nitro et cyano et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, halogénoalkyle, dialkyl-amino, et alkylènedioxy.

15 13. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon la revendication 6, dans la formule duquel R^1 est un radical phényle substitué par un radical pipéridinoalkyle.

14. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon la revendication 13, dans la formule duquel R^2 est un radical
20 phényle, thiényle, furyle ou pyridyle, éventuellement substitué.

15. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon la revendication 14, dans la formule duquel R^2 a au moins un substituant choisi dans le groupe comprenant les atomes
25 d'halogène, les groupements hydroxyle, nitro et amino, et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, halogénoalkyle, dialkyl-amino et alkylènedioxy.

16. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, dans la formule duquel
30 Y est un groupement méthylène.

17. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, dans la formule duquel R^3 est un atome d'hydrogène.

18. Dérivé d'amine ou sel de celui-ci selon l'une
35 quelconque des revendications 1 à 16, dans la formule duquel R^3 est un groupement protecteur du groupement hydroxyle.

19. N-{2-[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio}éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.

20. N-{2-[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-(3-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.
- 5 21. N-{2-[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthyl-2-thiényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.
22. N-{2-[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)-10 éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.
23. N-[2-(4-fluorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.
24. N-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphényl)éthyl]-2-15 nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.
25. N-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.
- 20 26. N-[2-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.
27. N-[2-(4-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.
- 25 28. N-[2-(4-aminophényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.
29. N-[2-hydroxy-2-(3,4-méthylènedioxyphényl)-30 éthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.
30. N-[2-hydroxy-2-(3-méthyl-2-thiényl)éthyl]-2-nitro-N'-[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.
- 35 31. N-{2-[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-(4-éthylphényl)-2-hydroxyéthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.
32. N-(β -hydroxyphénéthyl)-N'-méthanesulfonyl-N''-

[3-(3-pipéridinométhylphénoxy)propyl]guanidine ou un sel de celle-ci.

33. N-{2-[5-(diméthylamino)méthyl-2-furyl]méthyl-
5 thio]éthyl}-N'-{S(+)-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]}-2-nitro-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.

34. N-{2-[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-(β-hydroxyphénéthyl)-2-nitro-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.

10 35. N-[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]-éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.

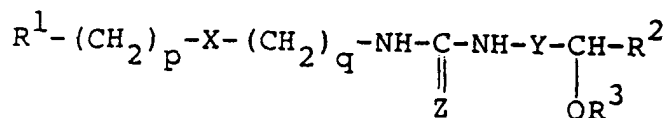
36. N-[2-(3-bromophényl)-2-hydroxyéthyl]-N'-{2-[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]-
15 éthyl}-2-nitro-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.

37. N-{2-[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-méthylphényl)-éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.

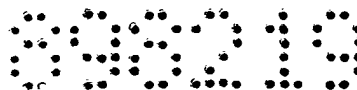
20 38. N-{2-[5-(diméthylamino)méthyl-4-méthyl-2-thiényl]méthylthio]éthyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-trifluorométhylphényl)éthyl]-2-nitro-1,1-éthènediamine ou un sel de celle-ci.

39. Procédé de préparation d'un dérivé d'amine représenté par la formule ci-dessous, ou d'un sel de ce dérivé :

25



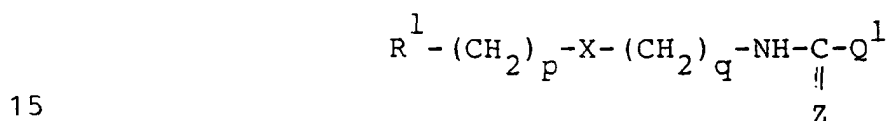
formule dans laquelle chacun des substituants R^1 et R^2 , qui
30 peuvent être identiques ou différents, représente un radical aryle ou hétérocyclique, éventuellement substitué ; p est égal à 0, 1, 2 ou 3 ; X est un atome d'oxygène ou de soufre ; q est égal à 2, 3 ou 4 ; Z est un atome d'oxygène ou de soufre, un groupement de formule NR^4 dans laquelle R^4
35 est un atome d'hydrogène, un groupement cyano, hydroxyle ou nitro ou un radical alkyle, alcényle, alcoxy, acyle éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, carbamoyle, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, alkylsulfonyle,



arylsulfonyle éventuellement substitué, aryloxy éventuellement substitué, acylamino éventuellement substitué, alcoxycarbonyl-amino ou carboxyalkylamino, ou bien un groupement de formule CHR^5 dans laquelle R^5 est un groupement nitro ou un radical acyle éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, alkylsulfonyle, ou arylsulfonyle éventuellement substitué ; Y est un groupement alkylène ; et R^3 est un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur du groupement

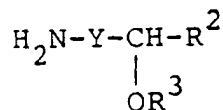
10 hydroxy,

caractérisé en ce qu'il consiste [A] à faire réagir un composé de formule :



dans laquelle Q^1 est un groupement éliminable, et R^1 , p, q, X et Z ont les mêmes définitions que ci-dessus, avec un composé représenté par la formule ci-dessous, ou avec un sel

20 de celui-ci :

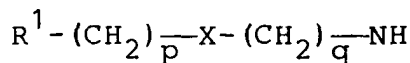


25

formule dans laquelle R^2 , R^3 et Y ont les mêmes définitions que ci-dessus ;

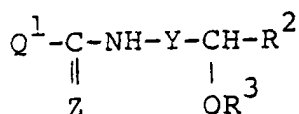
[B] à faire réagir un composé de formule ci-dessous, ou un sel de celui-ci :

30



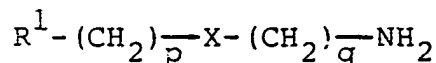
formule dans laquelle R^1 , p, q et X ont les mêmes définitions que ci-dessus, avec un composé représenté par la formule

35



dans laquelle R^2 , R^3 , Y, Z et Q^1 ont les mêmes définitions que ci-dessus ;

[C] à faire réagir un composé de formule ci-dessous, ou un sel de celui-ci :

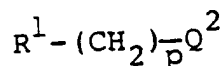


formule dans laquelle R^1 , p, q et X ont les mêmes définitions que ci-dessus, avec un composé représenté par la formule ci-dessous, ou avec un sel de celui-ci :

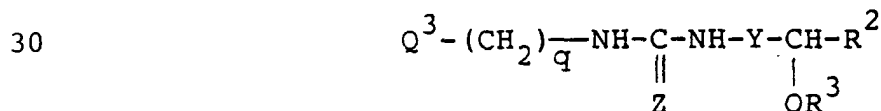


formule dans laquelle R^2 , Y et Z ont les mêmes définitions que ci-dessus, puis, le cas échéant, à protéger le groupement hydroxyle ;

20 [D] à faire réagir un composé de formule :

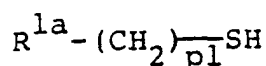


dans laquelle Q^2 est un groupement qui forme une liaison oxy ou thio ou bien est un groupement éliminable, R^1 et p ont les mêmes définitions que ci-dessus, et dans le cas où p est égal à 0, Q^2 est un groupement qui forme une liaison oxy ou thio, avec un composé représenté par la formule :



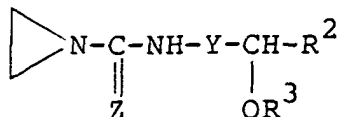
dans laquelle Q^3 est un groupement éliminable dans le cas où Q^2 est un groupement qui forme une liaison oxy ou thio et Q^3 est un groupement qui forme une liaison oxy ou thio dans le cas où Q^2 est un groupement éliminable, R^2 , R^3 , q, Y et Z ayant les mêmes définitions que ci-dessus ;

[E] à faire réagir un composé de formule :



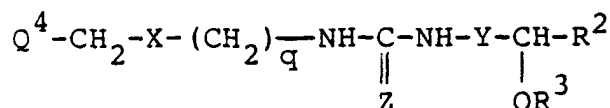
dans laquelle R^{1a} est un radical hétérocyclique éventuellement substitué et p^1 est égal à 1, 2 ou 3, avec un composé représenté par la formule :

5



dans laquelle R^2 , R^3 , Y et Z ont les mêmes définitions que ci-dessus, puis, le cas échéant, à éliminer le groupement protecteur du groupement hydroxyle ;

[F] à faire réagir un composé de formule :



15

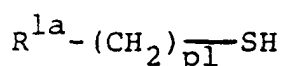
dans laquelle Q^4 est un groupement éliminable et R^2 , R^3 , q, X, Y et Z ont les mêmes définitions que ci-dessus, avec un composé représenté par la formule



20

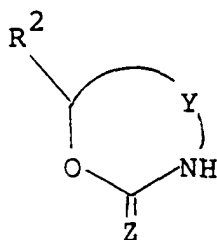
dans laquelle R^{1b} est un radical hétérocyclique éventuellement substitué, en présence d'un catalyseur ; ou bien [G] à faire réagir un composé représenté par la formule :

25



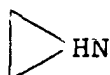
dans laquelle R^{1a} et p^1 ont les mêmes définitions que ci-dessus, avec un composé représenté par la formule ci-dessous, ou avec un sel de celui-ci :

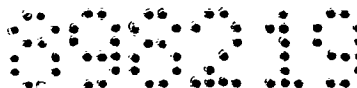
30



35

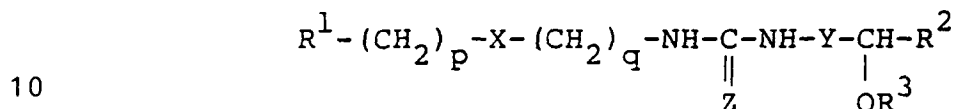
formule dans laquelle R^2 , Y et Z ont les mêmes définitions que ci-dessus, et avec un composé représenté par la formule :



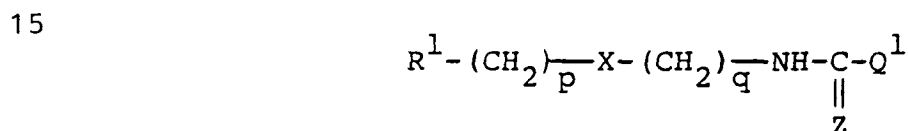


puis, le cas échéant, à protéger le groupement hydroxyle.

- 5 40. Procédé selon la revendication 39, de
préparation d'un dérivé d'amine représenté par la formule
ci-dessous, ou un sel de celui-ci :



formule dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , p , q , X , Y et Z ont les
mêmes définitions que dans la revendication 39, caractérisé
en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule :



dans laquelle R^1 , p , q , X et Z ont les mêmes définitions que
ci-dessus et Q^1 a la même définition que dans la revendication
20 39, avec un composé représenté par la formule ci-dessous,
ou avec un sel de celui-ci :



formule dans laquelle R^2 , R^3 et Y ont les mêmes définitions
que ci-dessus.

41. Procédé selon la revendication 40, caractérisé
en ce que chacun des substituants R^1 et R^2 , qui peuvent être
30 identiques ou différents, représente un radical phényle,
indanyle, thiényl, furyl, pyridyl, thiazolyl ou
imidazolyl, éventuellement substitué.

42. Procédé selon la revendication 41, caractérisé
en ce que chacun des substituants R^1 et R^2 a au moins un
35 substituant choisi dans le groupe comprenant les atomes
d'halogène, les groupements hydroxyle, nitro, amino, hydroxy-
alkyle et cyano, et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio,
halogénoalkyle, dialkylamino, carbamoyl, acyloxy, alkylène-

dioxy, dialkylaminoalkyle, guanidino, pipéridinoalkyle et 3-hydroxy-1-pipéridinylalkyle.

43. Procédé selon l'une quelconque des 5 revendications 40 à 42, caractérisé en ce que Z est un atome d'oxygène, un groupement nitrométhylène, ou un radical alkyl-sulfonylimino, arylsulfonylimino éventuellement substitué, cyanoimino ou sulfamoylimino.

44. Procédé selon la revendication 43, caractérisé 10 en ce que Z est un groupement nitrométhylène.

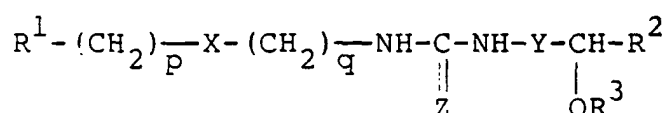
45. Procédé selon l'une quelconque des revendications 40 à 44, caractérisé en ce que R¹ est un radical 5-diméthylaminométhyl-2-furyle.

46. Procédé selon l'une quelconque des 15 revendications 40 à 44, caractérisé en ce que R¹ est un radical 5-diméthylaminoéthyl-4-méthyl-2-thiényl.

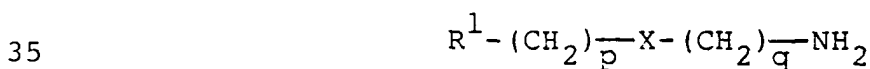
47. Procédé selon l'une quelconque des revendications 40 à 44, caractérisé en ce que R¹ est un radical 3-pipéridinométhylphényle.

20 48. Procédé selon l'une quelconque des revendications 40 à 47, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température de - 5°C à 200°C.

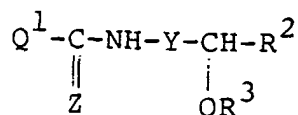
49. Procédé selon la revendication 39 de 25 préparation d'un dérivé d'amine représenté par la formule ci-dessous, ou d'un sel de celui-ci :



30 formule dans laquelle R¹, R², R³, p, q, X, Y et Z ont les mêmes définitions que dans la revendication 39, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule ci-dessous, ou un sel de celui-ci :



formule dans laquelle R¹, p, q et X ont les mêmes définitions que ci-dessus, avec un composé représenté par la formule :



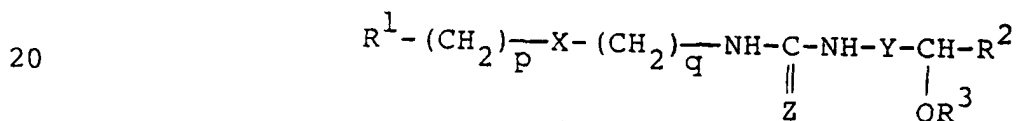
5 dans laquelle R^2 , R^3 , Y et Z ont les mêmes définitions que ci-dessus et Q^1 a la même définition que dans la revendication 39.

50. Procédé selon la revendication 49, caractérisé en ce que Z est un groupement nitrométhylène.

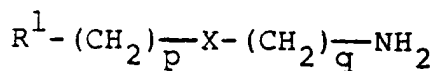
10 51. Procédé selon la revendication 49 ou 50, caractérisé en ce que R^1 est un radical 5-diméthylamino-méthyl-4-méthyl-2-thiényle.

52. Procédé selon l'une quelconque des revendications 49 à 51, caractérisé en ce qu'on effectue la
15 réaction à une température de -5°C à 200°C .

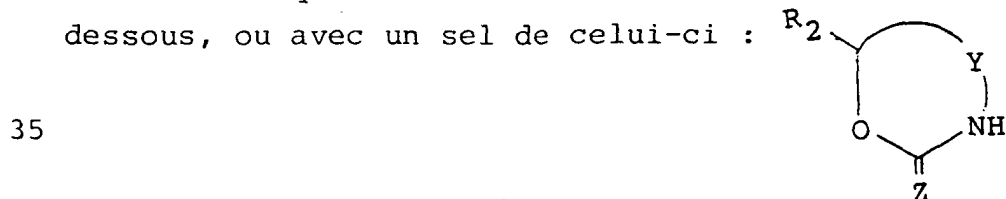
53. Procédé selon la revendication 39 de préparation d'un dérivé d'amine représenté par la formule ci-dessous, ou d'un sel de celui-ci :



formule dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , p, q, X, Y et Z ont les mêmes définitions que dans la revendication 39, caractérisé
25 en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule ci-dessous, ou un sel de celui-ci :



30 formule dans laquelle R^1 , p, q et X ont les mêmes définitions que ci-dessus, avec un composé de formule ci-dessous, ou avec un sel de celui-ci :



formule dans laquelle R^2 , Y et Z ont les mêmes définitions que ci-dessus, puis, le cas échéant, à protéger le groupement

hydroxyle du composé ainsi obtenu.

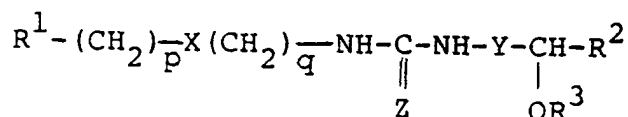
54. Procédé selon la revendication 53, caractérisé en ce que Z est un groupement nitrométhylène.

5 55. Procédé selon la revendication 53 ou 54, caractérisé en ce que R¹ est un radical 5-diméthylamino-méthyl-4-méthyl-2-thiényle.

56. Procédé selon l'une quelconque des revendications 53 à 55, caractérisé en ce que R³ est un atome
10 d'hydrogène.

57. Procédé selon l'une quelconque des revendications 53 à 56, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température de - 5°C à 200°C.

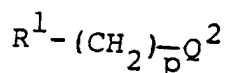
58. Procédé selon la revendication 39 de
15 préparation d'un composé représenté par la formule ci-dessous, ou d'un sel de celui-ci :



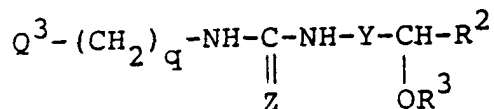
20

formule dans laquelle R¹, R², R³, p, q, X, Y et Z ont les mêmes définitions que dans la revendication 39, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule :

25



dans laquelle Q² a la même définition que dans la revendication 39, et R¹ et p ont les mêmes définitions que ci-dessus,
30 avec un composé représenté par la formule :



35 dans laquelle Q³ a la même définition que dans la revendication 39 et R², R³, q, Y et Z ont les mêmes définitions que ci-dessus.

59. Procédé selon la revendication 58, caractérisé

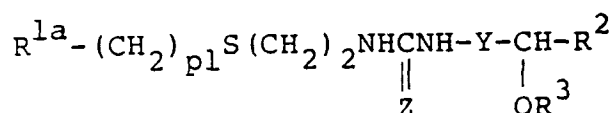
en ce que Z est un groupement nitrométhylène.

60. Procédé selon la revendication 58 ou 59, caractérisé en ce que R¹ est un radical 5-diméthylamino-5 méthyl-4-méthyl-2-thiényne.

61. Procédé selon l'une quelconque des revendications 58 à 60, caractérisé en ce que Q² est un groupement mercapto ou amidinothio, et Q³ est un atome d'halogène.

10 62. Procédé selon l'une quelconque des revendications 58 à 61, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température de - 20°C à 120°C.

63. Procédé selon la revendication 39 de préparation d'un composé représenté par la formule ci-dessous, 15 ou d'un sel de celui-ci :



20 formule dans laquelle R^{1a}, R², R³, p¹, Y et Z ont les mêmes définitions que dans la revendication 39, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé représenté par la formule :



dans laquelle R^{1a} et p¹ ont les mêmes définitions que ci-dessus, avec un composé représenté par la formule :



dans laquelle R², R³, Y et Z ont les mêmes définitions que ci-dessus, puis, le cas échéant, à éliminer le groupement 35 protecteur du groupement hydroxyle.

64. Procédé selon la revendication 63, caractérisé en ce que Z est un groupement nitrométhylène.

65. Procédé selon la revendication 63 ou 64,

caractérisé en ce que R^1 est un radical 5-diméthylaminométhyl-4-méthyl-2-thiényle.

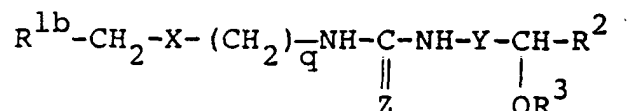
66. Procédé selon l'une quelconque des 5 revendications 63 à 65, caractérisé en ce que R^3 est un groupement protecteur du groupement hydroxyle.

67. Procédé selon la revendication 66, caractérisé en ce que R^3 est un radical tert-butyldiméthylsilyle.

68. Procédé selon l'une quelconque des 10 revendications 63 à 67, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température de -10°C à 150°C .

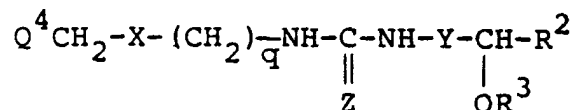
69. Procédé selon la revendication 39 de préparation d'un composé représenté par la formule ci-dessous, ou d'un sel de celui-ci :

15



formule dans laquelle R^{1b} , R^2 , R^3 , q , X , Y et Z ont les mêmes 20 définitions que dans la revendication 39, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé représenté par la formule :

25



dans laquelle Q^4 a la même définition que dans la revendication 39, et R^2 , R^3 , q , X , Y et Z ont les mêmes 30 définitions que ci-dessus, avec un composé représenté par la formule :



dans laquelle R^{1b} a la même définition que ci-dessus, en présence d'un catalyseur.

70. Procédé selon la revendication 69, caractérisé 35 en ce que Z est un groupement nitrométhylène.

71. Procédé selon la revendication 69 ou 70, caractérisé en ce que R^{1b} est un radical 5-diméthylamino-

méthyl-4-méthyl-2-thiényle.

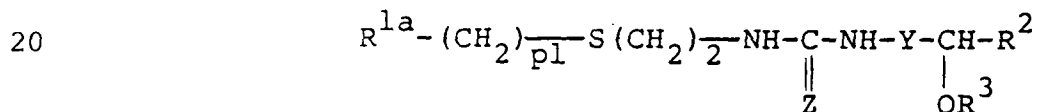
72. Procédé selon l'une quelconque des revendications 69 à 71, caractérisé en ce que le catalyseur est un acide de Lewis ou un composé complexe de celui-ci.

73. Procédé selon la revendication 72, caractérisé en ce que l'acide de Lewis ou son composé complexe est le trifluorure de bore ou un composé complexe du trifluorure de bore.

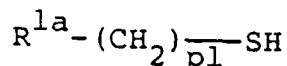
74. Procédé selon l'une quelconque des revendications 69 à 73, caractérisé en ce que Q^4 est un radical alcoxy.

75. Procédé selon l'une quelconque des revendications 69 à 74, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température de 0°C à 50°C.

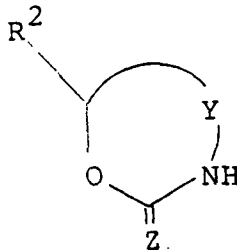
76. Procédé selon la revendication 39 de préparation d'un dérivé d'amine représenté par la formule ci-dessous, ou d'un sel de celui-ci :



formule dans laquelle R^{1a} , R^2 , R^3 , p^1 , Y et Z ont les mêmes définitions que dans la revendication 39, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé représenté par la formule :



dans laquelle R^{1a} et p^1 ont les mêmes définitions que ci-dessus, avec un composé représenté par la formule ci-dessous, ou avec un sel de celui-ci :



formule dans laquelle R^2 , Y et Z ont les mêmes définitions

que ci-dessus, et avec un composé représenté par la formule :



5

puis, le cas échéant, à protéger le groupement hydroxyle.

77. Procédé selon la revendication 76, caractérisé en ce que Z est un groupement nitrométhylène.

78. Procédé selon la revendication 76 ou 77, caractérisé en ce que R^{1a} est un radical 5-diméthylamino-méthyl-4-méthyl-2-thiényle.

79. Procédé selon l'une quelconque des revendications 76 à 78, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température de - 10°C à 200°C.

80. Agent anti-ulcéreux, caractérisé en ce qu'il comprend un dérivé d'amine ou un sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 38.

81. Composé représenté par la formule :

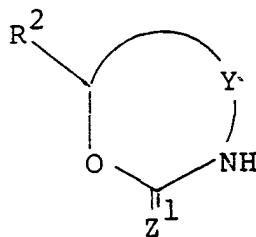


20

dans laquelle R² est un radical aryle ou hétérocyclique, éventuellement substitué ; R³ est un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur du groupement hydroxyle ; Y est un groupement alkylène ; Z est un atome d'oxygène ou de soufre, un groupement de formule NR⁴ dans laquelle R⁴ est un atome d'hydrogène, un groupement cyano, hydroxyle ou nitro, ou un radical alkyle, alcényle, alcoxy, acyle éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, carbamoyle, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, alkylsulfonyle, arylsulfonyle éventuellement substitué, aryloxy éventuellement substitué, acylamino éventuellement substitué, alcoxycarbonylamino ou carboxyalkylamino, ou bien un groupement de formule CHR⁵ dans laquelle R⁵ est un groupement nitro ou un radical acyle éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, alkylsulfonyle, ou arylsulfonyle éventuellement substitué ; et U est un groupement éliminable ou un groupement éthylène-imino.

82. Composé représenté par la formule ci-dessous,
ou sel de celui-ci :

5



formule dans laquelle R^2 est un radical aryle ou hétéro-
cyclique, éventuellement substitué ; Y est un groupement
10 alkylène ; Z^1 est un groupement nitrométhylène, ou un radical
alkylsulfonylimino, arylsulfonylimino éventuellement substitué,
cyanoimino ou sulfamoylimino.

83. Composé selon la revendication 82, dans la
formule duquel Y est un groupement méthylène.

15 84. Composé selon la revendication 82 ou 83,
dans la formule duquel Z est un groupement nitrométhylène.

Bruxelles, le 14 novembre 1983
P.Pon. Toyama Chemical Co., Ltd
P.Pon. CABINET BEDE, R. van Schoonbeek