



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 896.462

Classif. Internat. :

Mis en lecture le :

C07D/A61K

01-08-1983

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 avril 19 83 à 15 h. 05
au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : INKE S.A.*

Pol. Ind. "Can Pelegri", Sant Andreu de la Barca, (Espagne)

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Dérivés du furanne et sels d'addition de ces dérivés, leurs procédés de préparation et leurs applications en thérapeutique,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées en Espagne le 16 avril 1982, n° 511.896, le 21 mai 1982, n° 512.419 et le 26 janvier 1983, n°s 519.286 et 519.287

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 29 avril 1983

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur - Général,

R. RAUX.

888482

NSC
B. 75 447 DS

Description jointe à une demande de

BREVET BELGE

déposée par la société dite: INKE, S.A.

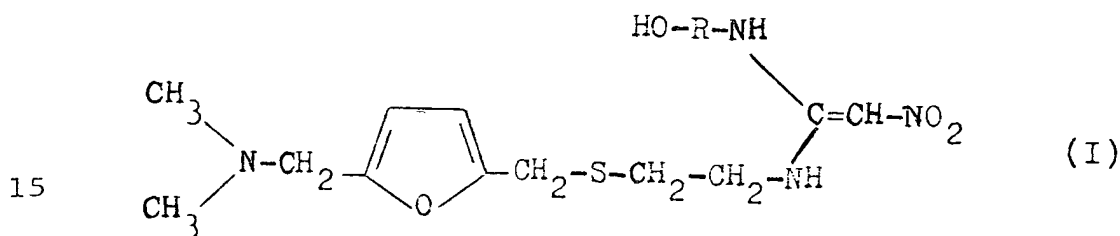
ayant pour objet: Dérivés du furanne et sels d'addition
de ces dérivés, leurs procédés de pré-
paration et leurs applications en thé-
rapeutique

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Priorité de quatre demandes de brevet déposées en
Espagne le 16 avril 1982 sous le n° 511.896, le 21
mai 1982 sous le n° 512.419 et le 26 janvier 1983
sous les n°s 519.286 et 519.287

La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés du furanne, qui présentent des indications thérapeutiques intéressantes, comme par exemple le traitement de l'ulcère gastroduodénal et de tous les syndromes comportant ou accompagnés par une sécrétion acide, à des procédés de préparation de ces dérivés et de leurs sels physiologiquement acceptables, aux compositions pharmaceutiques contenant lesdits dérivés et/ou leurs sels et à l'application thérapeutique de ces compositions.

L'invention a pour objet des composés de la formule générale



et leurs sels physiologiquement acceptables, formule où R représente un groupe alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée, comprenant 1 à 6 atomes de carbone.

Les sels physiologiquement acceptables comprennent ceux formés avec des acides inorganiques, tels que les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, ou avec des acides organiques mono-ou dicarboxyliques, tels que acétates, oxalates, maléates, fumarates, etc.

Les composés et leurs sels peuvent être administrés par voie orale ou parentérale.

Dans les compositions pharmaceutiques, lesdits composés sont généralement accompagnés d'excipients adéquats. Les formes pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale peuvent être des capsules, comprimés ou sirops.

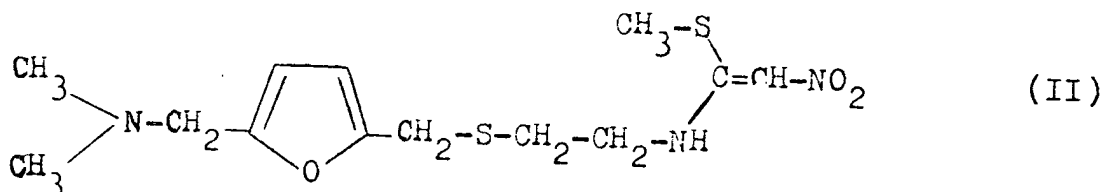
La posologie journalière par voie orale employée est de 100 mg à 1,2 g par jour d'ingrédients actifs, sous la forme de doses unitaires contenant de 20 à 200 mg par dose.

L'administration parentérale peut s'effectuer par injections espacées ou par perfusion continue. Les solutions destinées à l'injection peuvent contenir de 10 à 100 mg/ml d'ingrédients actifs.

5 Les principes actifs peuvent être associés à d'autres agents thérapeutiques, selon les conditions spécifiques de l'affection traitée.

Tous les composés de la formule (I) peuvent présenter une tautomérie et il est entendu que la formule couvre tous
10 les tautomères. De même, il peut y avoir des isomères optiques et il va de soi que la formule couvre tous les diastéréoisomères et énantiomères optiques.

Le procédé préféré pour l'obtention des composés suivant l'invention consiste à faire réagir un composé de la formule
15 mule (II)

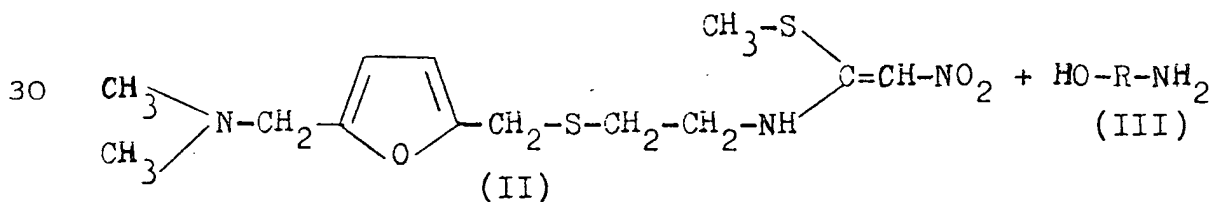


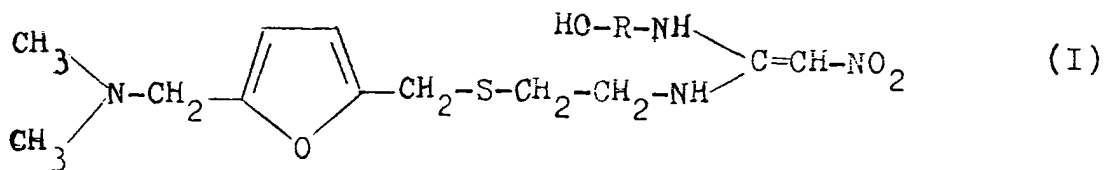
20 avec une hydroxyalkylamine répondant à la formule générale



où R possède la signification décrite plus haut, dans un milieu solvant adéquat.

25 La réaction chimique qui se produit dans ce procédé peut être schématisée de la façon suivante :





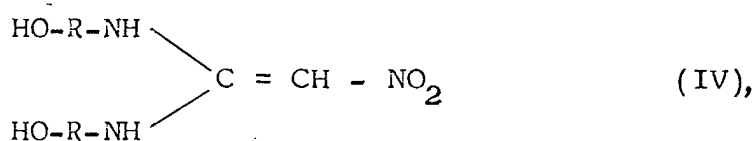
5

Il est recommandé d'utiliser un léger excès (5 à 15 %) de l'hydroxyalkylamine par rapport à la relation molaire 1 : 1 de la réaction stoechiométrique dans un milieu solvant adéquat comme le méthanol, l'isopropanol, le chloroforme, etc., ou
10 des mélanges de ces solvants.

Le procédé peut être mis en oeuvre à des températures comprises entre 0 °C et la température d'ébullition du solvant utilisé, l'intervalle de 40 à 70 °C étant préféré.

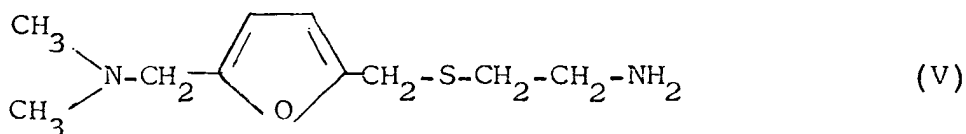
Le produit obtenu, que l'on isole du milieu réactionnel par des méthodes classiques, peut être normalement purifié
15 par cristallisation dans un solvant, par exemple dans l'isopropanol, l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, etc., ou des mélanges de ces solvants.

Dans un autre procédé de préparation de composés de
20 formule générale (I), on fait réagir un composé de la formule générale (IV)



25

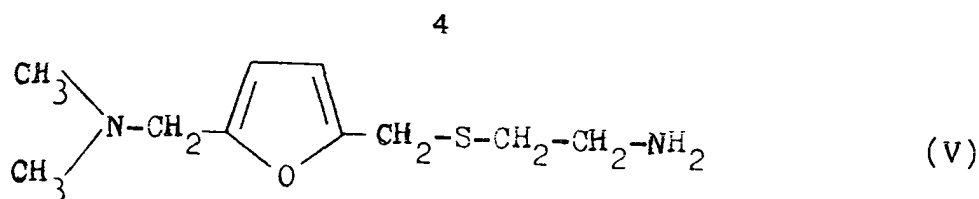
où les deux R doivent être identiques et possèdent la signification décrite antérieurement, avec un composé de formule (V)



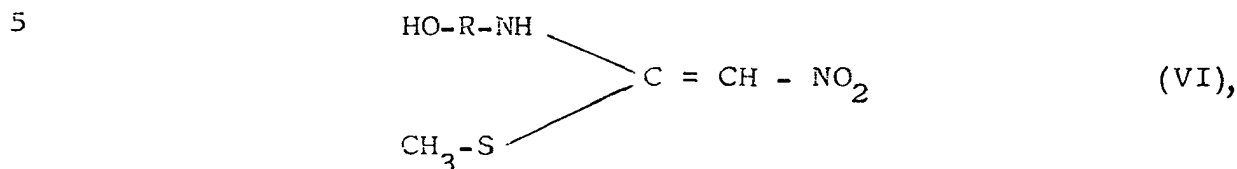
30

dans un milieu solvant adéquat.

Dans un autre procédé de préparation de composés de
formule générale (I), on fait réagir le composé précédent de
35 formule générale :



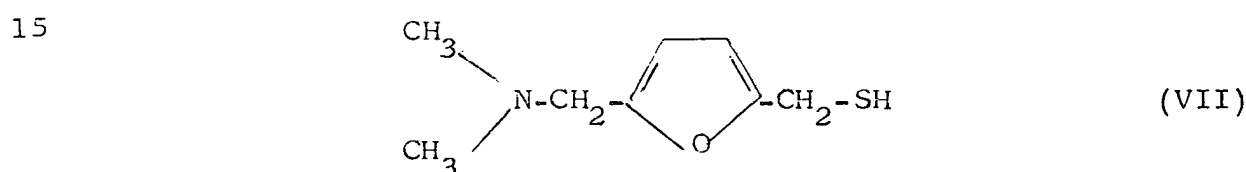
avec un composé de formule générale



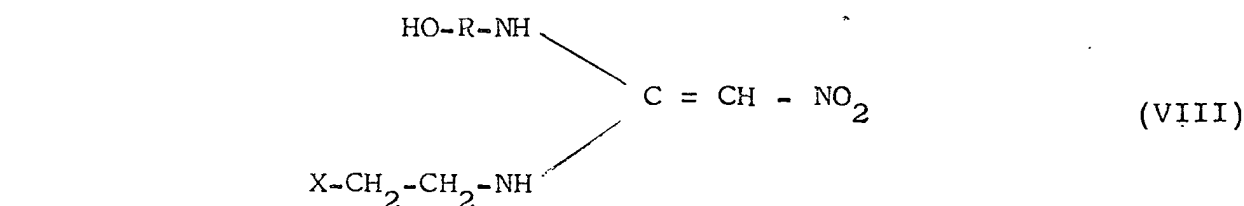
où R a la signification décrite plus haut.

10 Les composés de la formule (IV) peuvent être obtenus de façon classique par réaction de l'hydroxyalkylamine (III) correspondante avec le 1,1-bis(méthylthio)-2-nitroéthène.

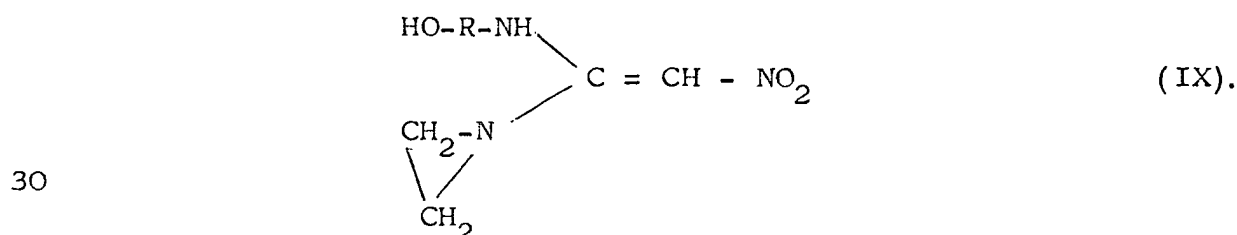
On peut également obtenir les composés de formule générale (I) en faisant réagir un composé de la formule



20 avec un composé de formule générale (VIII), où X est un halogène,



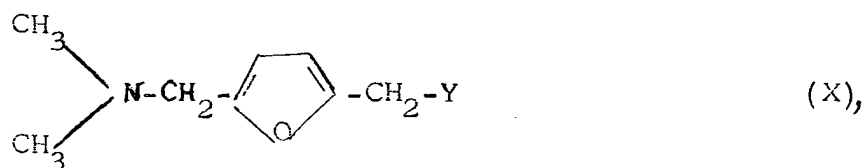
ou avec un composé de formule générale :



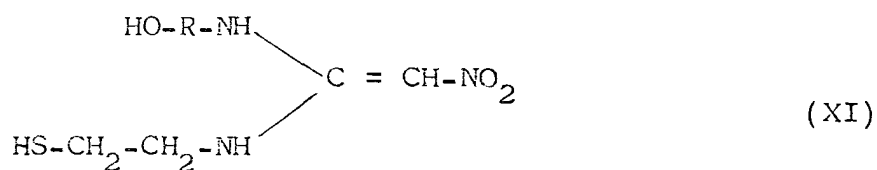
De même, dans d'autres procédés, on peut également obtenir les composés de formule générale (I) en faisant réagir

5

un composé de formule générale



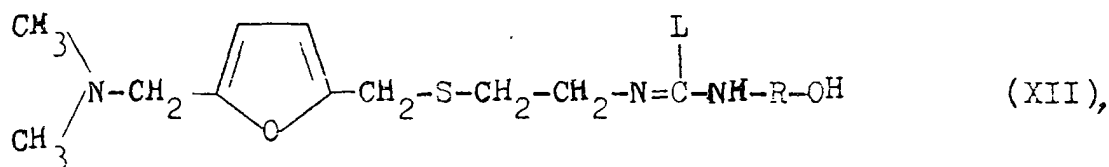
5 où Y est de préférence un halogène, mais peut également être OH ou un groupe acyle, avec un composé de formule générale



10

ou avec un sel métallique de ce composé, par exemple un sel de Ag, Cu, Zn ou Pb.

15 Finalement, on peut également obtenir les composés de formule générale (I) en faisant réagir le nitrométhane avec un composé de formule générale



20

où L est un groupe latéral ou "saillant". On peut citer comme exemples des groupes latéraux les groupes de la formule -SR', -OR', etc., où R' est un groupe alkyle comprenant 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupe phényle.

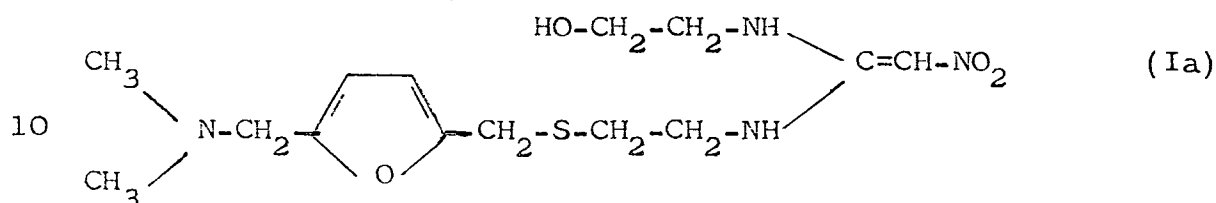
25

A titre illustratif et non limitatif de l'objet de l'invention décrit dans le présent mémoire, on donnera dans la suite en détail quelques exemples concrets.

EXEMPLE 1

30 a) A une solution de 33,1 g (0,1 mole) de N-[2-[5-[(diméthylamino)méthyl]-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl]-1-méthylthio-2-nitro-1-éthénoamine dans 100 ml d'isopropanol, on ajoute lentement, en une heure, 12,2 g (0,2 mole) de 2-aminoéthanol. Lorsque l'addition est terminée, on maintient le mélange à 35°C

pendant 5 heures, on évapore le solvant sous vide, on ajoute 50 ml d'eau et on extrait par le chloroforme (2 x 50 ml). On sèche l'extrait organique, on le traite par du charbon actif, on le filtre et on le concentre à siccité, et on obtient 28 g de N-2-[[[5-[(diméthylamino)méthyl]-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl]-N'-(2-hydroxyéthyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine qui répond à la formule



sous la forme d'une huile jaunâtre qui recristallise dans l'alcool isopropylique en donnant naissance à 25 g d'un solide blanc cristallin, soluble dans le méthanol et dans le chloroforme, d'un point de fusion de 108 à 109 °C et qui présente des maxima d'absorption dans la zone de l'ultraviolet à 230 nm et à 320 nm. Le spectre des IR présente les bandes suivantes, parmi les plus caractéristiques et les plus significatives :

20 3400, 3150, 2950, 2830, 2790, 1620, 1560, 1460, 1405, 1385, 1350, 1220, 1180, 1130, 1060, 1050, 1010, 980, 940, 900, 820, 800, 760 cm⁻¹.

L'analyse donne la formule C₁₄H₂₄N₄O₄S (P.M. : 344,44).

% Calculé : C : 48,8 % ; H : 7,02 % ; N : 16,26 % ;

25 S : 9,30 %

% Trouvé : C : 48,7 % ; H : 7,1 % ; N : 17,1 % ;

S : 9,18 %.

b) On dilue dans 100 ml d'éthanol (99-100 %) un échantillon de 20 g de N-2-[[[5-[(diméthylamino)méthyl]-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl]-N'-(2-hydroxyéthyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine (58 mmoles) et on additionne 25 ml d'alcool isopropylique contenant 58 mmoles d'acide chlorhydrique. On laisse sous agitation pendant une nuit et le solide qui précipite est ensuite filtré, lavé à l'éthanol et séché, en donnant 18 g de chlorhydrate de N-2-[[[5-[(diméthylamino)méthyl]-2-furan-

35

nyl)méthyl]thio]éthyl]-N'-(2-hydroxyéthyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine sous la forme de cristaux blancs, solubles dans l'eau et dans le méthanol, d'un point de fusion de 119 - 122 °C.

Le spectre de IR présente les bandes suivantes, parmi
5 les plus caractéristiques et les plus significatives : 3600-2500 ; 1610, 1570, 1460, 1410, 1340, 1225, 1040, 1005, 970, 930, 795, 750 et 695 cm^{-1} .

Analyse : formule $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ (P.M. : 380,89).

% Calculé : C : 44,14 % ; H : 6,61 % ; N : 14,7 % ;

10 S : 8,41 %

% Trouvé : C : 44,31 % ; H : 6,8 % ; N : 14,4 % ;

S : 8,6 %.

EXEMPLE 2

A une solution de 95 g de 1,1-bis(méthylthio)-2-nitro-
15 éthène (0,57 mole) dans 500 ml de toluène à 80 °C, on ajoute lentement durant une demi-heure, 78 ml de 2-aminoéthanol (1,3 mole). L'addition terminée, on maintient le mélange à 80 °C pendant une demi-heure, on refroidit à la température ambiante et on filtre le solide qui s'est formé. On lave au
20 chloroforme (2 fois x 100 ml) et on sèche. On obtient 107 g de N,N'-bis (2-hydroxyéthyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine (97-98 % de rendement) sous la forme de cristaux jaunâtres ; p.f. : 145 - 146 °C.

Un échantillon du solide précédent recristallisé dans
25 l'eau et le méthanol présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes :

Cristaux blancs, d'un point de fusion de 148 - 149 °C, légèrement solubles dans le méthanol et l'éthanol, solubles dans l'eau et qui, dans une solution méthanolique, présentent
30 un maximum à 320 nm.

Le spectre de IR (pastille de KBr) présente les bandes suivantes, parmi les plus caractéristiques et les plus significatives : 3300, 3000, 2920, 1620, 1580, 1480, 1400, 1350, 1290, 1260, 1220, 1060, 1010, 870, 825, 760, 730, 695 et
35 660 cm^{-1} .

Analyse : formule $C_6H_{13}N_3O_4$ (P.M. : 191,19).

% Calculé : C : 37,69 % ; H : 6,85 % ; N : 21,97 %.

% Trouvé : C : 37,50 % ; H : 6,79 % ; N : 21,82 %.

EXEMPLE 3

5 On obtient de la même façon à partir des hydroxyalkylamines correspondantes, par le procédé décrit à l'exemple 2, les composés suivants :

a) (+)-N,N'-bis(2-hydroxypropyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine

10 P.f. : 129-131 °C

IR : 3250, 2950, 2920, 1610, 1570, 1460, 1400, 1260, 1210, 1120, 1080, 1000, 930, 910, 840, 750, 690 cm^{-1} .

Analyse : formule $C_8H_{17}N_3O_4$ (PM : 219,24)

15 % Calculé : C : 43,83 % ; H : 7,81 % ; N : 19,17 %

% Trouvé : C : 43,90 % ; H : 7,78 % ; N : 19,14 %

b) N,N'-bis(3-hydroxypropyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine

p.f. : 94-96 °C

20 IR : 3300, 2940, 2850, 1605, 1570, 1460, 1400, 1340, 1250, 1210, 1190, 1050, 1030, 1000, 940, 740, 690 cm^{-1} .

Analyse : formule $C_8H_{17}N_3O_4$ (PM : 219,24).

% Calculé : C : 43,83 % ; H : 7,81 % ; N : 19,17 %

% Trouvé : C : 43,78 % ; H : 7,88 % ; N : 19,05 %

25 c) (±)-N,N'-bis[(1-hydroxyméthyl)-propyl]-2-nitro-1,1-éthénodiamine

P.f. : 135-136 °C

30 IR : 3250, 2950, 2860, 1600, 1580, 1420, 1350, 1240, 1200, 1150, 1110, 1040, 1000, 940, 920, 840, 760, 690, 630 cm^{-1} .

Analyse : formule $C_{10}H_{21}N_3O_4$ (PM : 247,30)

% Calculé : C : 48,57 % ; H : 8,56 % ; N : 17,00 %

% Trouvé : C : 48,49 % ; H : 8,63 % ; N : 16,92 %

d) (-)-N,N'-bis[(1-hydroxyméthyl)-propyl]-2-nitro-
1,1-éthénodiamine

P.f. : 133-135 °C

IR : 3250, 2950, 2930, 2860, 1600, 1580, 1460, 1410,
1345, 1245, 1200, 1150, 1005, 995, 940, 910,
750, 690, 630 cm⁻¹.

Analyse : formule C₁₀H₂₁N₃O₄ (PM : 247,30)

% Calculé : C : 48,57 % ; H : 8,56 % ; N : 17,00 %

% Trouvé : C : 48,62 % ; H : 8,50 % ; N : 17,13 %.

10 EXEMPLE 4

Dans un ballon à fond rond, équipé d'un dispositif
d'agitation et de reflux, on ajoute lentement, en une heure,
21,5 g (0,1 mole) de 2-[(5-diméthylamino)méthyl-2-furannyl]
méthyl]thio]éthanamine à une solution de 21,96 g (0,115 mole)
15 de N,N'-bis (2-hydroxyéthyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine dans
100 ml d'eau à 80 °C. L'addition terminée, on porte le mélan-
ge résultant au reflux pendant trois heures. On refroidit et
on extrait par le chloroforme (200 ml + 2 x 100 ml). On éva-
pore l'extrait organique à siccité et on lave le résidu au
20 toluène jusqu'à ce que l'huile résultante présente, en CCM
analytique (chloroforme : méthanol : ammoniac, 75/25/1), une
seule tache de Rf. : 0,42. On dilue le résidu dans l'alcool
isopropylique. On traite par le charbon actif, on filtre et
on concentre à siccité, on obtient 20 g de N-[2-[(5-[(dimé-
25 thylamino)méthyl]-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl]-N'-(2-hydro-
xyéthyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine sous la forme d'une huile
jaunâtre qui cristallise dans l'alcool isopropylique, en don-
nant 17 grammes d'un solide blanc possédant les mêmes carac-
téristiques que le produit obtenu à l'exemple 1, alinéa a).

30 EXEMPLE 5

On obtient de la même façon, par les procédés décrits
aux exemples 1 à 4, les composés suivants :

a) Chlorhydrate de (+)-N-[2-[(5-[(diméthylamino)méthyl]
-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl]-N'-(2-hydroxypropyl)-2-nitro-

1,1-éthénodiamine

P.f. : 119-121 °C

IR : 3700-2500, 1610, 1570, 1460, 1400, 1350, 1230,
1130, 1010, 975, 935, 800, 755, 695 cm⁻¹.5 Analyse : formule : C₁₅H₂₆N₄O₄S. HCl (PM : 394,92)% Calculé : C : 45,62 % ; H : 6,89 % ; N : 14,19 % ;
S : 8,12 %% Trouvé : C : 45,49 % ; H : 6,78 % ; N : 14,23 % ;
S : 8,18 %.

10 b) Chlorhydrate de N-2-[[[5-[(diméthylamino)méthyl]-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl]-N'-(3-hydroxypropyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine.

P.f. : 80-82 °C

15 IR : 3700-2500, 1605, 1570, 1460, 1400, 1350, 1225,
1120, 1005, 970, 930, 790, 750, 690 cm⁻¹.Analyse : formule C₁₅H₂₆N₄O₄S. HCl (PM : 394,92)% Calculé : C 45,62 % ; H : 6,89 % ; N : 14,19 % ;
S : 8,12 %% Trouvé : C 45,45 % ; H : 6,71 % ; N : 14,10 % ;
20 S : 7,98 %.

c) Chlorhydrate de (±)-N-2-[[[5-[(diméthylamino)méthyl]-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl]-N'-(1-hydroxyméthyl)-propyl]-2-nitro-1,1-éthénodiamine

P.f. : 98-102 °C

25 IR : 3700-2500, 1605, 1575, 1470, 1410, 1360, 1305,
1240, 1200, 1135, 1045, 1015, 980, 945, 870,
800, 760, 700, 630, 600 cm⁻¹.Analyse : formule : C₁₆H₂₈N₄O₄S. HCl (PM : 408,95)% Calculé : C : 47,00 % ; H : 7,15 % ; N : 13,70 %
30 S : 7,84 %% Trouvé : C : 47,15 % ; H : 7,02 % ; N : 13,61 %
S : 7,77 %.

d) Chlorhydrate de (-)-N-2-[[[5-[(diméthylamino)méthyl]-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl]-N'-(1-hydroxyméthyl)-propyl]-2-nitro-1,1-éthénodiamine.

35

P.f. : 99-103 °C

IR : 3700-2450, 1605, 1575, 1470, 1410, 1360, 1305,
1240, 1200, 1135, 1045, 1015, 980, 945, 870,
800, 760, 700, 630, 600 cm^{-1} .

5 Analyse : formule : $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$ (PM : 408,95)

% Calculé : C 47,00 % ; H : 7,15 % ; N : 13,70 % ;
S: 7,84 %

% Trouvé : C 47,15 % ; H : 7,02 % ; N : 13,61 % ;
S: 7,77 %.

10 EXEMPLE 6

A une solution de 17,8 g (0,1 mole) de N-(hydroxyéthyl)-1-méthylthio-2-nitro-1-éthénoamine dans 60 ml d'eau, on ajoute lentement, en une heure, 21,5 g (0,1 mole) de 2-[[[5-diméthylamino)méthyl-2-furannyl]méthyl]thio]éthanamine. L'addition
15 terminée, on maintient le mélange à 35 °C pendant 8 heures. On extrait par le chloroforme (2 x 50 ml) et on sèche l'extrait organique sur MgSO_4 anhydre, on traite par le charbon actif, on filtre et on concentre à siccité, en obtenant 26 g de N-
2-[[[5-[(diméthylamino)méthyl]-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl-
20 -N'-(2-hydroxyéthyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine qui se présente sous la forme d'une huile jaunâtre qui, par cristallisation dans l'alcool isopropylique, donne naissance à 23 g d'un solide blanc cristallin qui présente les mêmes caractéristiques que le produit obtenu à l'exemple 1 alinéa a).

25 EXEMPLE 7

A une solution agitée de 2,61 g (10 mmoles) d'oxalate de 5-[[[5-(diméthylamino)méthyl]-2-furanneméthanthiol (1:1) et 2,09 g (10 mmoles) de N-(2-chloroéthyl)-N'-(2-hydroxyéthyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine dans 20 ml d'eau à 45 °C et sous at-
30 mosphère d'azote, on ajoute lentement une solution de 2,24 g (40 mmoles) d'hydroxyde de potassium dans 15 ml d'eau. On agite la solution à 45 °C pendant 2,5 heures et à la température ambiante pendant 15 heures. On fait passer un courant d'air dans le mélange pendant 15 minutes, on extrait par l'éther
35 (2 x 15 ml) et on évapore la fraction aqueuse sous vide. Au

résidu, on ajoute du tétrahydrofurane (70 ml), un excès de carbonate de sodium anhydre et du charbon actif. On filtre, on décante la phase organique et on concentre sous vide, pour obtenir 1,9 g d'une huile jaunâtre qui, par cristallisation dans l'alcool propylique-éther éthylique donne 1,3 g de N-[2-[[(5-[[(diméthylamino)méthyl]-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl]-N'-(2-hydroxyéthyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine qui possède les mêmes caractéristiques que le produit obtenu à l'exemple 1, alinéa a).

EXEMPLE 8

10 A un mélange de 0,13 g (0,5 mmole) d'oxalate de 5-[(diméthylamino)-2-furannéméthanothiol (1:1), de dithionite de sodium (0,05 g) et de carbonate de sodium anhydre (0,15 g) dans l'eau (0,4 ml), on ajoute de l'éther éthylique (15 ml) et un excès de carbonate de sodium anhydre. On filtre le mélange et
15 on évapore le filtrat sous vide.

Au résidu, on ajoute 0,087 g (0,5 mmole) de N-(2-hydroxyéthyl)-2-(nitrométhylène)-1-aziridinométhanoamine et 4 ml de méthanol. On évapore le mélange à siccité et on chauffe le résidu à 95-100 °C pendant une heure et on soumet à une
20 chromatographie sur silice (méthanol-0,88 NH₃; 79:1). On évapore sous vide l'éluat approprié pour donner 0,12 g de N-[2-[[(5-[[(diméthylamino)méthyl]-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl]-N'-(2-hydroxyéthyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine qui possède les mêmes caractéristiques que le produit obtenu à l'exemple 1,
25 alinéa a).

EXEMPLE 9

On chauffe pendant 22 heures à 98-100 °C une solution de 2 g de N-[2-[[(5-[[(diméthylamino)méthyl]-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl]-N'-(2-hydroxyéthyl)-S-méthylthiourée dans 8 g de
30 nitrométhane. On évapore le mélange sous vide et on dissout le résidu huileux dans 10 ml d'alcool isopropylique, on traite par du charbon actif, on filtre et on refroidit à 5 °C, en précipitant 1,3g de N-[2-[[(5-[[(diméthylamino)méthyl]-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl]-N'-(2-hydroxyéthyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine
35 possédant les mêmes caractéristiques que le produit obtenu à

l'exemple 1, alinéa a).

EXEMPLE 10

A une solution agitée de 2,1 g (10 mmoles) de chlorhydrate de 5-[(diméthylamino)méthyl]-2-chlorométhylfuranne et de 2,07 g (10 mmoles) de N-(2-hydroxyéthyl)-N'-(2-mercaptoéthyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine dans 10 ml d'eau à 45 °C et sous atmosphère d'azote, on ajoute lentement une solution de 2,24 g (40 mmoles) d'hydroxyde de potassium dans 15 ml d'eau. On agite la solution à 45 °C pendant 2 heures et à la température ambiante pendant 5 heures. On fait passer un courant d'air dans le mélange pendant 15 minutes, on extrait par l'éther et on extrait la phase aqueuse par le chloroforme (2 x 25 ml). On sèche l'extrait chloroformique sur du sulfate de sodium anhydre, on traite par le charbon actif, on filtre et on concentre sous vide. On dissout le résidu dans 8 ml d'alcool isopropylique, et on laisse à la glacière. 0,9 g de N-[[2-[[[5-[(diméthylamino)méthyl]-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl]-N'-(2-hydroxyéthyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine précipitée, possédant les mêmes caractéristiques que le produit obtenu à l'exemple 1, alinéa a).

EXEMPLE 11

Cet exemple concerne la préparation de diverses compositions pharmaceutiques qui contiennent comme principe actif le composé de l'exemple 1 b), le chlorhydrate de N-[[2-[[[5-[(diméthylamino)méthyl]-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl]-N'-(2-hydroxyéthyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine.

a) On produit 1 000 capsules de gélatine n°1, dont chacune contient 165,89 mg du composé (exemple 1, b)) préalablement compacté.

La composition est la suivante :

	<u>Pour 1 000 capsules</u>
Composé exemple 1 b)	165,89 g
Cellulose microcristalline	54,11 g
Bioxyde de silicium	3,00 g
Stéarate de magnésium.....	2,00 g

Après avoir tamisé les composants, on mélange jusqu'à

homogénéité et on introduit la poudre résultante dans les capsules de gélatine, dans une machine de remplissage appropriée.

b) On produit 1 000 comprimés dont chacun contient 165,89 mg du composé (exemple 1 b) à partir des ingrédients
5 suivants :

	<u>Pour 1 000 comprimés</u>
Composé exemple 1 b)	165,89 g
Cellulose microcristalline	118,11 g
Bioxyde de silicium	12,00 g
10 Stéarate de magnésium	4,00 g

On mélange le composé (exemple 1 b) préalablement compacté avec le mélange de cellulose microcristalline et le bioxyde de silicium, et ultérieurement avec le stéarate de magnésium. Après homogénéisation, on comprime le mélange dans
15 une presse pour former 1 000 comprimés dont chacun contient 165,89 mg de composé (exemple 1 b) .

c) On produit 10 litres de sirop contenant 165,89 mg de composé (exemple 1 b) par dose de 5 cm³ à partir des ingrédients suivants :

	<u>Pour 10 litres</u>
Composé (exemple 1 b)	331,78 g
Saccharose	7 000,00 g
Glycérine U.S.P.	500,00 g
Chlorure de sodium	80,00 g
25 p-Hydroxybenzoate de méthyle	10,00 g
p-Hydroxybenzoate d'isopropyle	2,00 g
Acide sorbique	10,00 g
Hydroxyde de sodium	Quantité nécessaire
Edulcorant et arômes	Quantité nécessaire
30 Eau distillée jusqu'à	10 litres

Dans une quantité adéquate d'eau distillée, on dissout en chauffant légèrement le p-hydroxybenzoate de méthyle, le p-hydroxybenzoate d'isopropyle et l'acide sorbique et les autres substances, à l'exception des arômes, que l'on incorpore
35 à la fin, à froid, avant de compléter à 10 litres.

d) On produit 1000 ampoules injectables contenant 55,29 mg de composé (exemple 1 b) par dose de 5 cm³ à partir des ingrédients suivants :

	Composé (exemple 1 b)	55,29 g
5	Chlorure de sodium	35,00 g
	Eau pour compositions injectables	
	jusqu'à 5 litres.....	5 litres

Dans la quantité d'eau appropriée pour compositions injectables, on dissout sous agitation le composé (exemple 10 1 b) et le chlorure de sodium, on complète à 5 litres, on filtre et on procède à la stérilisation.

EXEMPLE 12

On prépare le composé pharmaceutique de l'exemple 11, de la même façon à partir des composés correspondants de 15 l'exemple 5.

DESCRIPTION PHARMACOLOGIQUE

Les composés selon l'invention possèdent principalement une activité de blocage des récepteurs H₂ de l'histamine, une activité inhibitrice de la sécrétion d'acide gastrique, un ef- 20 fet protecteur vis-à-vis des ulcères gastriques ; sa toxicité est très faible et sa tolérance est très bonne.

Activité de blocage des récepteurs H₂ de l'utérus de la rate

Dans cette expérience, on détermine la sélectivité du produit de l'exemple 1 b) vis-à-vis des récepteurs H₂ de l'his- 25 tamine et on le compare à la ranitidine.

On utilise des rates en oestrus, et on leur administre 100 mcg de stilboestrol par voie intramusculaire (i.m.) 30 heures avant d'extraire l'utérus. Le jour de l'expérience, on a extrait la trompe de l'utérus et on l'a suspendue dans une so- 30 lution de De Jalon, maintenue à 28 °C et gazéifiée par un mélange de 95 % de O₂ et 5 % de CO₂ . Ensuite, on a induit une contraction utérine soutenue par addition de solution de KCl de façon à obtenir une concentration de 4,2 mg/ml dans le bain d'organes, c'est-à-dire une concentration dix fois supérieure 35 à celle du sérum de De Jalon. On a obtenu la relaxation de l'u-

térus par l'addition d'une quantité d'histamine nécessaire pour obtenir une bonne réponse.

On a réalisé la même expérience en ajoutant le produit de l'exemple 1 b) ou de la ranitidine, avant l'histamine, en ajoutant ensuite l'histamine à la même dose que dans l'essai de référence.

L'histamine, à une concentration de $5,43 \times 10^{-5} \text{ M}$ dans le bain d'organes, entraînait une inhibition de 74,5 % de la contraction provoquée par le KCl.

L'addition préalable du produit de l'exemple 1, b), ou de ratinidine, à différentes concentrations, était antagoniste à la réponse due à l'histamine à un degré distinct proportionnel à la concentration. Les résultats obtenus sont exprimés par le tableau suivant :

15

	CONCENTRATION DANS LE BAIN D'ORGANES	ANTAGONISME (% DE REDUCTION) DE LA REPONSE DUE A L'HISTAMINE DANS L'UTERUS DE RATE CONTRACTE PAR KCl	
		RANITIDINE HCl	PRODUIT DE L'EXEMPLE 1 b)
20	$4,34 \times 10^{-8} \text{ M}$	0	0
	$4,34 \times 10^{-7} \text{ M}$	20 %	22,2 %
	$4,34 \times 10^{-6} \text{ M}$	42,2 %	47,3 %
	$4,34 \times 10^{-5} \text{ M}$	73,8 %	81,8 %

et au graphique (Fig. unique), qui accompagne le présent mémoire, et sur lequel M est la concentration, Z est l'antagonisme (en % de réduction).

Des résultats obtenus, on déduit la concentration capable de neutraliser à 50 % la réponse due à l'histamine (CE₅₀). Pour le produit de l'exemple 1 b), elle est de $5,5 \times 10^{-6} \text{ M}$ et pour la ranitidine, de $8,25 \times 10^{-6} \text{ M}$ dans les conditions expérimentales décrites.

Dans cette expérience, on peut donc démontrer l'action sélective du produit de l'exemple 1 b) sur les récepteurs H₂ de l'utérus de la rate et démontrer que cette substance est plus

active que la ranitidine, sa CE_{50} étant de 50 % inférieure à celle de la ranitidine.

Ligature du pylore

On suit la méthode décrite par Visscher et ses collaborateurs, (J. Pharmac. Exp. Ther. 110, 188, 1954) comme on l'indique dans la suite.

On a utilisé des rats Wistar, mâles, d'un poids compris entre 250 et 300 g. Les animaux, répartis en lots de 10 rats chacun, ont été maintenus 24 heures à jeun avant de commencer l'expérience, jusqu'à ce qu'ils trouvent libre accès à l'eau.

On a anesthésié les rats à l'éther éthylique, on a pratiqué une laparotomie, on leur a fait une ligature du pylore, puis on a recousu l'incision abdominale.

Le traitement a été effectué : B-1) par voie intraveineuse, à travers la veine fémorale; B-2) par voie intraduodénale, avant de coudre l'incision abdominale.

Trois heures après la ligature du pylore, on a mesuré le volume du suc gastrique et on a déterminé le pH au moyen d'un pH-mètre de Beckman, modèle Century SS-1, et on a déterminé l'acidité totale par évaluation avec 0,1 N NaOH.

Les résultats obtenus sont résumés aux tableaux B-1 et B-2.

Tableau B-1

Volume, pH et acidité totale (évaluation avec NaOH 0,1 N), pourcentage de variation par rapport au témoin, pourcentage des valeurs correspondantes des animaux traités par voie intraveineuse avec le produit de l'exemple 1. b), la ranitidine ou la cimétidine.

5

10

PRODUIT	DOSE INTRAVEINEUSE (mg/kg)	RATS	VOLUME	pH	ACIDITE TOTALE
Produit de l'exemple 1.b)	10	3 5 8	↓ 51,9% ↓ 62,6% ↓ 0%	↑ 263,2% ↑ 119,2% ↑ 134,4%	↓ - ↓ 89,2% ↓ 78,2%
Ranitidine	10	2 5 8	↓ 68,1% ↓ 61,4% ↓ 21%	↑ 200,8% ↑ 88,5% ↑ 104,2%	↓ - ↓ 81,8% ↓ 72,7%
Cimétidine	10	2 5 8	↓ 41,0% ↓ 23,2% ↓ 7,3%	↑ 50,4% - ↑ 64,9%	↓ - ↓ 11,7% ↓ 52,7%

Tableau B-2

15

Volume, pH, acidité totale (évaluation par NaOH 0,1N), pourcentage de variation, par rapport au témoin, des valeurs qui correspondent aux animaux traités par voie intraduodénale avec le produit de l'exemple 1 b), la ranitidine ou la cimétidine.

20

	PRODUIT	DOSE INTRA-DUODENALE (mg/kg)	RATS	VOLUME	pH	ACIDITE TOTALE
5	Produit de l'exemple 1 b)	1	4	↑ 1%	↑ 16%	↑ 14%
			5	↓ 15%	↑ 50%	↓ 13%
		3	5	↓ 30%	↑ 25%	↓ 58%
		10	5	↓ 46%	↑ 83%	↓ 81%
			5	↓ 57%	↑ 313%	↓ 82%
			8	↓ 2,9%	↑ 163%	↓ 41%
10		25	5	↓ 62%	↑ 170%	↓ 85%
15	Ranitidine	1	4	↓ 46,2%	↑ 17%	↓ 38%
			5	↑ 6%	↑ 60%	↓ 18%
		3	5	↓ 5%	↑ 46%	↓ 47%
		10	5	↓ 30%	↑ 95%	↓ 66%
			5	↓ 58%	↑ 202%	↓ 75%
			8	↓ 12%	↑ 97,4%	↓ 50%
		25	5	↓ 55%	↑ 210%	↓ 83%
20	Cimétidine	1	4	↓ 14%	↑ 46%	↓ 48%
		3	4	↓ 23%	↑ 29%	↓ 48%
		10	4	↓ 28%	↑ 50%	↓ 84%
			4	↓ 51%	↑ 178%	↓ 82%
			8	↓ 6,6%	↑ 100%	↓ 40%
		25	5	↓ 35,4%	↑ 110%	↓ 51,5%

Les résultats obtenus montrent que l'acidité du produit de l'exemple 1 b), après le traitement par voie intraveineuse et par voie intraduodénale, est très élevée, qu'elle diminue le volume et augmente le pH du suc gastrique. Si on le compare avec la ranitidine, on voit que le produit de l'exemple 1 b) possède pratiquement la même activité par voie intraduodénale et une activité légèrement supérieure par voie intraveineuse. Le produit de l'exemple 1 b) est plus actif que la cimétidine, aussi bien par voie intraduodénale que par voie intraveineuse.

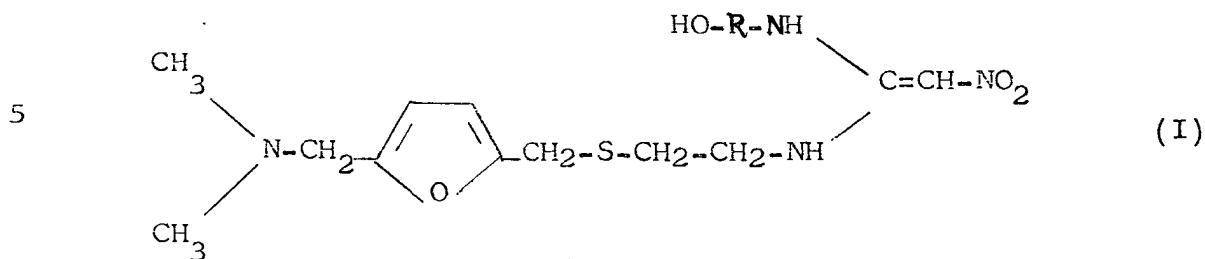
Toxicité aiguë

La toxicité aiguë chez le rat et la souris du produit de l'exemple 1 b) est faible comme l'indique le tableau suivant :

ESPECE	VOIE	DL ₅₀ (mg/kg)
Rat	orale	> 10 000
Souris	orale	> 6 000
Souris	intraveineuse	200 mg/kg

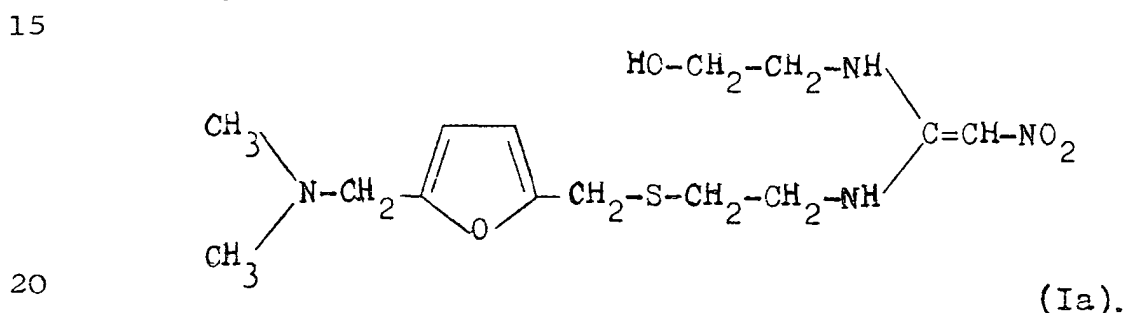
REVENDICATIONS

1 - Dérivés du furanne de formule générale :



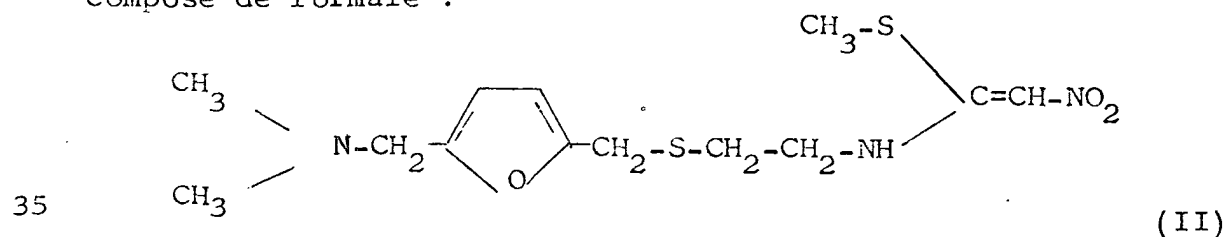
où R représente un groupe alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

2 - Dérivés du furanne selon la revendication 1, caractérisés en ce que, le symbole R représentant un groupe -CH₂-CH₂-, le composé répond à la formule



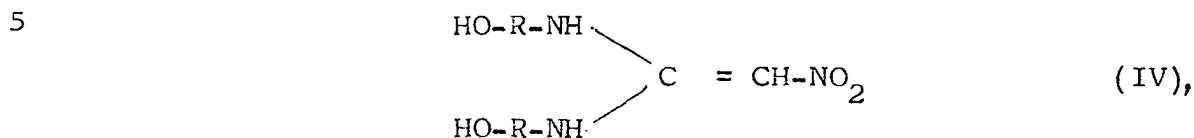
3 - Dérivé du furanne selon la revendication 2, caractérisé en ce que le nom du produit est N-[2-[[[5-[(di-
25 méthylamino)méthyl]-2-furannyl)méthyl]thio]éthyl]-N'-(2-hydroxyéthyl)-2-nitro-1,1-éthénodiamine.

4 - Procédé de préparation de dérivés du furanne selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une hydroxyalkylamine de formule générale (III) HO-R-NH₂, où
30 R a la signification définie à la revendication 1, avec un composé de formule :

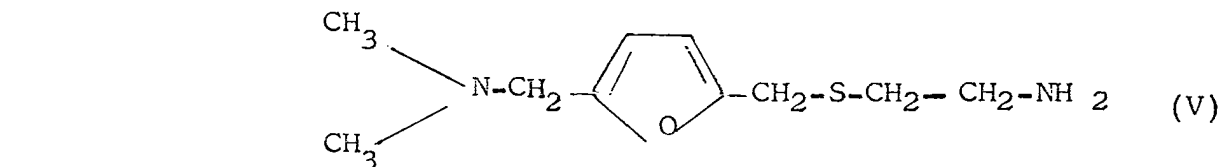


dans un milieu adéquat.

5 - Procédé de préparation de dérivés du furanne selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule générale :

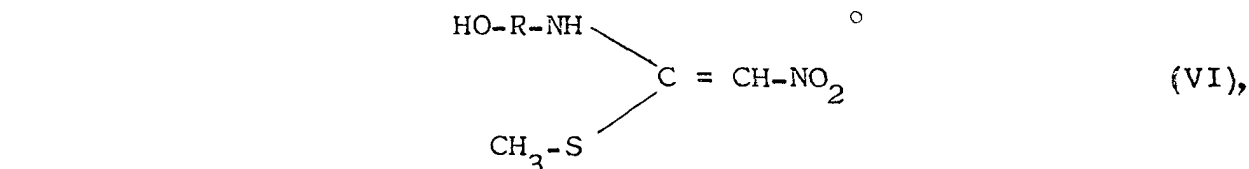


où les deux R doivent être identiques et possèdent la signification définie à la revendication 1, avec un composé de formule :

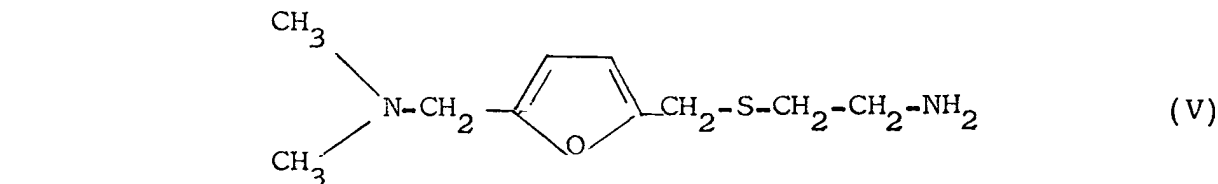


15 dans un milieu solvant approprié.

6 - Procédé de préparation de dérivés du furanne selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule générale :

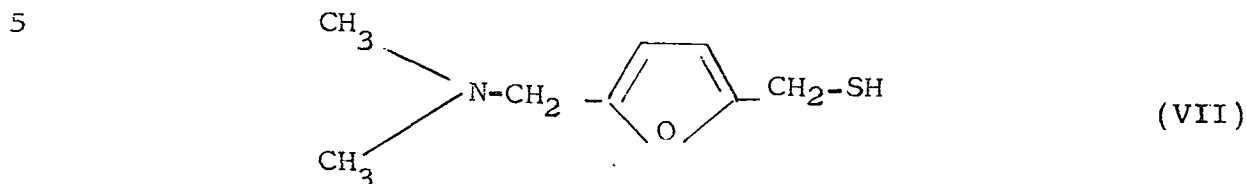


25 où R a la signification définie à la revendication 1, avec un composé de formule :

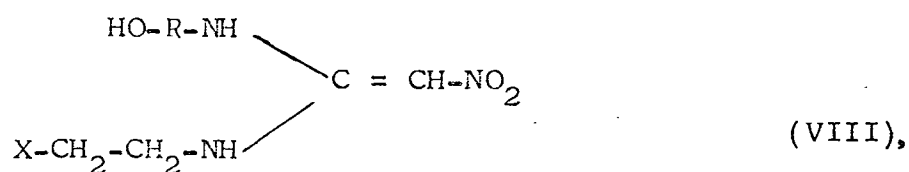


dans un milieu solvant approprié.

7 - Procédé de préparation de dérivés du furanne selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule :

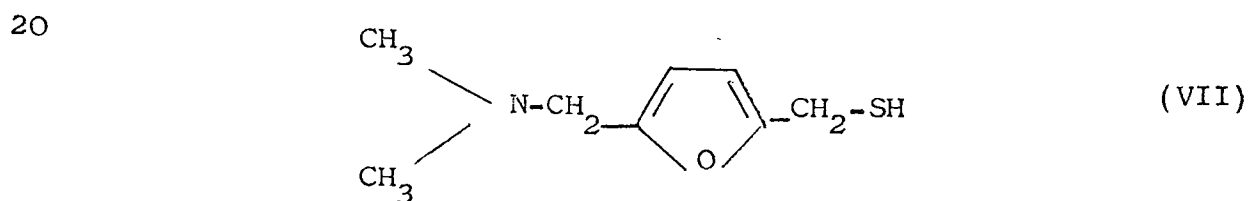


10 avec un composé de formule générale :

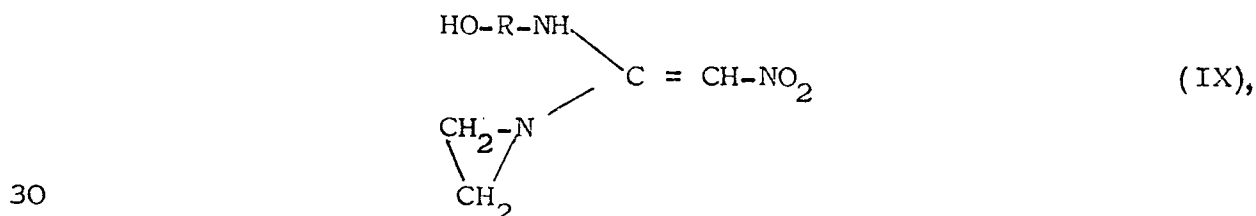


15 où X est un halogène et R a la signification donnée à la revendication 1.

8 - Procédé de préparation de dérivés du furanne selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule :

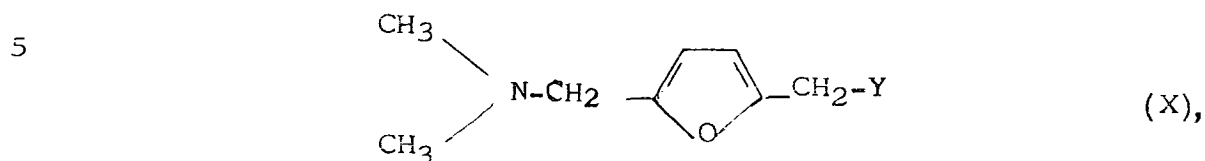


25 avec un composé de formule générale

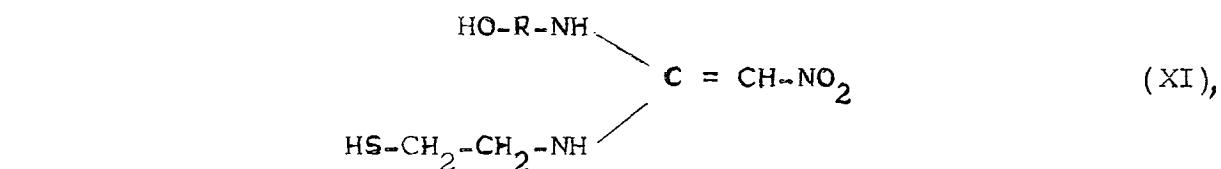


où R a la signification donnée à la revendication 1.

9 - Procédé de préparation de dérivés du furanne selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule :

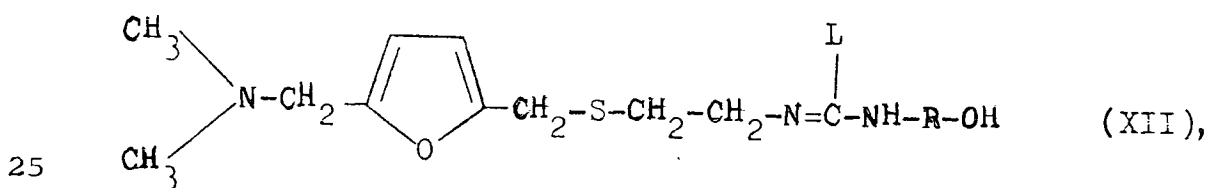


où Y est un halogène et peut également être -OH ou un groupe acyle, avec un composé de formule générale :



où R a la signification donnée à la revendication 1, ou avec un sel métallique de ce composé, par exemple un sel de Ag, Cu, Zn et Pb.

10 - Procédé de préparation de dérivés du furanne selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir le nitrométhane avec un composé de la formule :



où L est un groupe saillant et R a la signification donnée à la revendication 1.

11 - Composition pharmaceutique pour le traitement de l'ulcère gastroduodénal et de tous les syndromes comportant ou accompagnés par une sécrétion acide, comprenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, en association avec des excipients et/ou autres ingrédients actifs pharmaceutiquement acceptables.

895462

25

12 - Composition pharmaceutique suivant la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle contient le principe actif sous une forme appropriée pour l'administration orale ou parentérale.

BRUXELLES, le 14 AVR. 1983

P. Pon

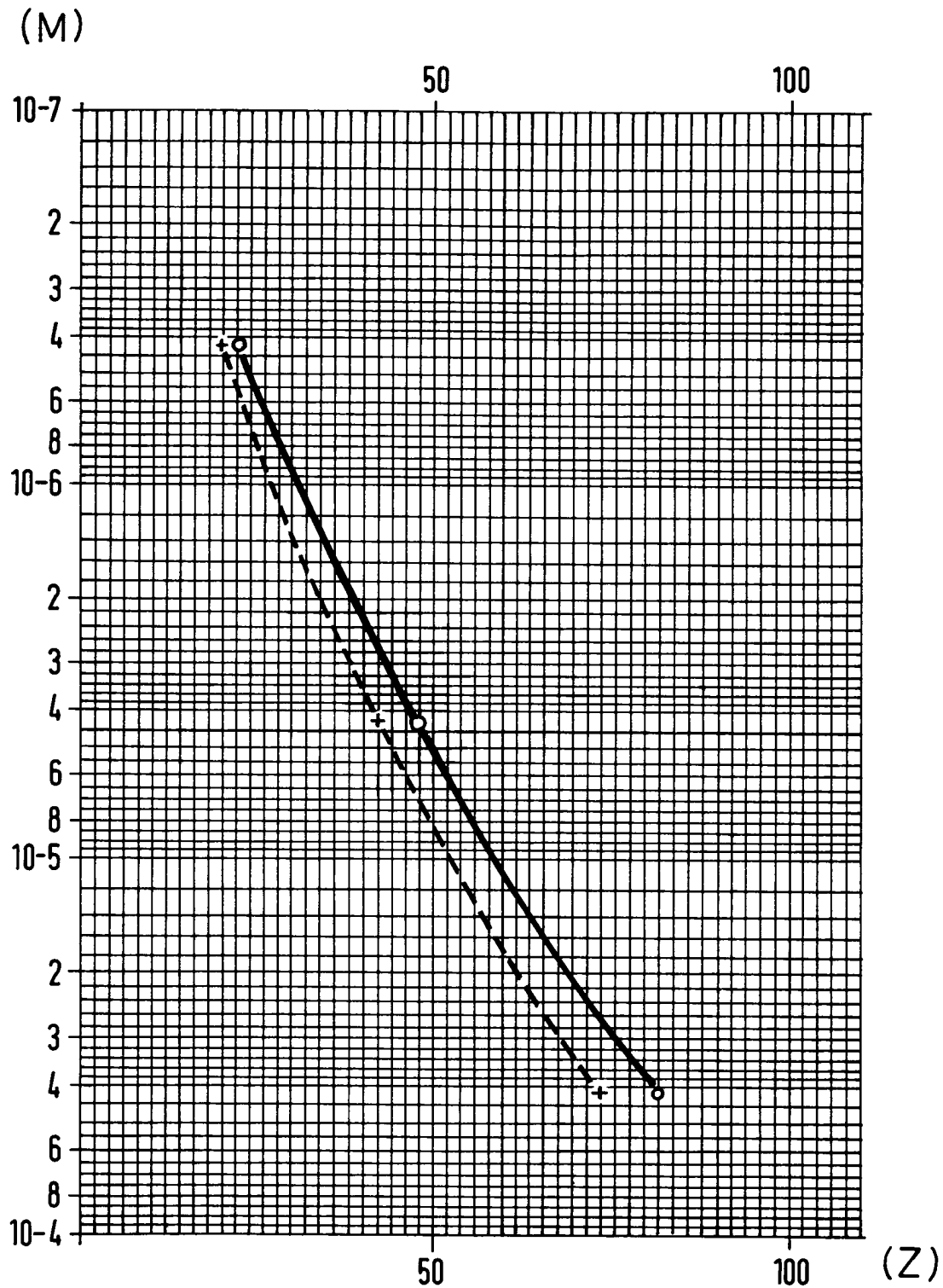
Inbe, S.A.

P. Pon BUREAU VANDER HAEGHEN

[Signature]

Inke, S.A.

898482



BRUXELLES, le 14 AVR. 1983

P. Pon Inke, S.A.

P. Pon BUREAU VANDER HAEGHEN

[Signature]