

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 531 704

②1 N° d'enregistrement national : **82 14128**

⑤1 Int Cl³ : C 07 D 213/89; A 61 K 31/455.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 13 août 1982.

③0 Priorité

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

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

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

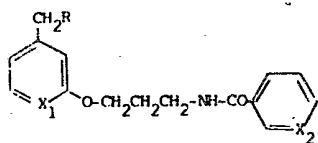
⑦2 Inventeur(s) : Dino Nisato et Sergio Boveri.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Beau de Loménie.

⑤4 Amides d'acides (hétéro)aromatiques N-substitués, leurs sels, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques en contenant.

⑤7 Amides d'acides (hétéro)aromatiques de formule :



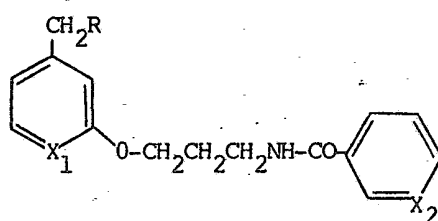
dans laquelle R est dialkylamino, pipéridino, pyrrolidino, mor-
pholino ou thiomorpholino, X₁ est N ou CH et X₂ est N→O ou
CNH—A—B, où A est CO ou SO₂ et B est alkyle, phényle,
pyridyle, pyridyle 1-oxyde, thiényle, et leurs sels pharmaceu-
tiquement acceptables, possèdent une bonne activité H₂-blo-
quante et peuvent être inclus dans des compositions pharma-
ceutiques utiles pour le traitement de l'hypersécrétion gas-
trique et de la maladie ulcéreuse.

FR 2 531 704 - A1

Amides d'acides (hétéro)aromatiques N-substitués, leurs sels, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques en contenant.

La présente invention concerne de nouveaux amides d'acides (hétéro)aromatiques N-substitués ayant une activité bloquant les récepteurs H_2 de l'histamine, leurs sels, un procédé pour leur préparation, ainsi que des compositions pharmaceutiques renfermant lesdits amides en tant qu'ingrédients actifs.

Plus particulièrement, la présente invention concerne, selon un de ses aspects, des amides (hétéro)aromatiques N-substitués de formule



- 15 dans laquelle R représente un groupe dialkylamino inférieur, un groupe pipéridino, un groupe pyrrolidino, un groupe morpholino ou un groupe thiomorpholino, X_1 représente un atome d'azote ou un groupe CH et X_2 représente
- un groupe $N \rightarrow O$,
 - 20 - un groupe $C-NH-A-B$, où A est CO ou SO_2 et B est un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe pyridyle, un groupe pyridyle 1-oxyde ou un groupe thiényle, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

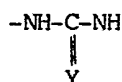
Le terme "dialkylamino inférieur", tel qu'utilisé ici, désigne le groupe NH_2 substitué par deux groupes alkyle contenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone.

Après la subdivision des récepteurs de l'histamine en récepteurs H_1 (Ash et Schild, Brit. J. Pharmac. Chemoter. 1966, 27, 427) et récepteurs H_2 (Black et al., Nature 1972, 236, 385) et la découverte que le blocage sélectif des récepteurs H_2 provoque une inhibition de la sécrétion gastrique, de nombreux produits ont été proposés comme antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine, ci-après indiqués " H_2 - bloquants". Ainsi, les composés ayant reçu les

-2-

Dénominations Communes Internationales burimamide, métiamide, cimétidine, ranitidine, tiotidine, étintidine, oxmétidine ont fait l'objet d'un grand nombre de publications scientifiques.

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

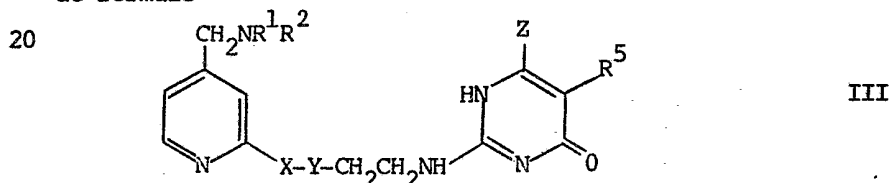


II

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

La cimétidine, 2-cyano-1-méthyl-3-[2-(5-diméthylimidazol-4-ylméthylthio)éthyl]guanidine ayant la structure II où Y est N-CN, et la ranitidine, N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]-N'-méthyl-2-nitro-1,1-éthènediamine ayant la structure II où Y est CH-NO₂, sont déjà utilisées en thérapeutique pour le traitement de l'ulcère gastrique et duodénal.

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



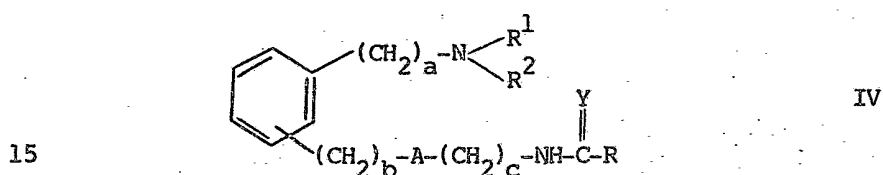
dans laquelle R¹ et R² sont des alkyles en C₁-C₄ ou, avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, forment un groupe pyrrolidino ou pipéridino, Y est méthylène ou soufre, X est méthylène ou oxygène, X étant méthylène lorsque Y est soufre, Z est hydrogène ou alkyle en C₁-C₄ et R⁵ est hydrogène, alkyle en C₁-C₄ ou -A-B, où A est un alkylène en C₁-C₄ et B est un hétéroaryle ou phényle éventuellement substitués.

Les composés de formule III sont des antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et, notamment, les composés de formule III où R¹=R²=CH₃, X=CH₂, Y=S, Z=H et R⁵=6-méthyl-3-pyridylméthyl et où R¹=R²=CH₃, X=CH₂, Y=S, Z=H et R⁵=5,6-diméthyl-3-pyridylméthyl possèdent, selon la demande de brevet ci-dessus, une DE₅₀ inférieure

à 0,1 mmol/kg i.v. dans le test de l'hypersécrétion gastrique selon Ghosh et Schild, Brit. J. Pharmacol. 1958, 13, 54 et ils montrent aussi une durée d'action supérieure à celle de la cimétidine chez le chien.

- 5 Dans les composés de formule III, la structure II ci-dessus est incluse dans un cycle.

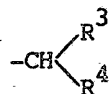
La demande de brevet européen 23 578 décrit des dérivés de l'aminoalkylbenzène de formule



utiles comme H₂-bloquants.

- Plus particulièrement, les composés de formule IV, disubstitués en 1,3 sur le noyau benzène, où NR¹R² est pyrrolidino, a=1, b=0, A=CH₂, c=2, Y=O et R=formyle ou nicotinoyle (composés VII et VIII ci-dessus), possèdent une DE₅₀, respectivement de 0,84 et 1,25 mg/kg i.v. dans le test de l'hypersécrétion gastrique selon Ghosh et Schild.
- 20

- Ladite demande de brevet décrit notamment des composés de formule IV où Y est un atome d'oxygène et R est l'hydrogène, un cycloalkyle en C₃-C₆, un trihaloalkyle en C₁-C₅, un alkoxy en C₁-C₅, un dialkylamino en C₂-C₆, un aryle en C₆-C₁₀, un aroyle en C₇-C₁₁, un groupe hétérocycle choisi parmi thiényl, furyl, pyrrolidinyl, isoxazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiopyranyl, pyridyl, pipéridyl, 4,5,6,7-tétrahydroisoxazolo[4,5-c]pyridyl, ou un groupe de formule
- 25
- 30

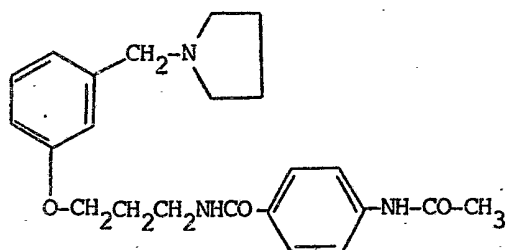


- ou R³ est hydrogène, halogène, amino, alkyle en C₁-C₅, alkylamino en C₁-C₅, dialkylamino en C₂-C₆, alkylthio en C₁-C₅ ou aryloxy en C₆-C₁₀, R⁴ est hydrogène, alkyle en C₁-C₅, alkényle en C₃-C₅, aryle en C₆-C₁₀ ou un groupe hétérocyclique choisi parmi tétrazolyle, oxadiazolyle, pipéridyle et morpholinyle, ou R³ et R⁴, pris ensemble
- 35

ble, représentent alkylidène en C_1-C_5 ou aralkylidène en C_7-C_{12} , lesdits substituants aryle et aroyle pouvant être substitués par 1 à 3 substituants choisis parmi hydroxy, halogène, amino, nitro, cyano, carboxy, carbamoyle, sulfamoyle, alkanesulfonyle en C_1-C_5 ,
 5 alkanesulfonamido en C_1-C_5 , benzoyle, alkyle en C_1-C_5 , alkoxy en C_1-C_5 , alkoxy-carbonyle en C_2-C_6 , dialkylamino en C_2-C_6 , alkanoyl-amino en C_1-C_5 et tétrazolyle et lesdits groupes hétérocycliques pouvant être substitués par 1 à 3 substituants choisis parmi halo-
 gène, nitro, oxo, phényle, alkyle en C_1-C_5 et alkanoyle en C_1-C_5 .

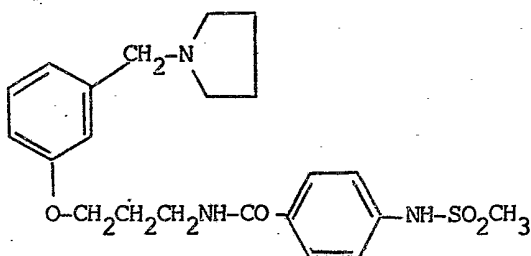
10 Comme il a été souligné ci-dessus, la demande de brevet européen 23 578 comprend d'une façon générale les composés de formule IV dans laquelle R est un groupe aryle substitué par un groupe alkanesulfonamido en C_1-C_5 et alkanoylamino en C_1-C_5 et, parmi les nombreux exemples, elle cite les composés de formule

15



V

et de formule



VI

20 On a maintenant trouvé d'une manière surprenante que les composés de formule I ci-dessus, caractérisés par la présence d'un amide de l'acide nicotinique 1-oxyde ou de l'acide benzoïque substitué en position méta par un groupe acylamido ou sulfonamido, possèdent une activité H_2 -bloquante extraordinairement élevée.

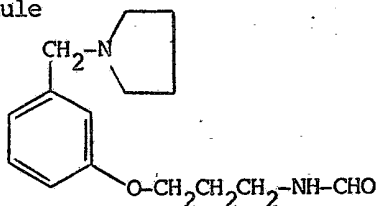
On a aussi trouvé d'une façon surprenante que la substitution en position méta est essentielle pour l'obtention d'une activité élevée, comme il a été démontré par un essai de comparaison entre, entre autres, le composé de l'invention de formule I, où R est pyrrolidino, X_1 est CH et X_2 est $\text{CH-NH-SO}_2\text{-CH}_3$ et son isomère para de formule VI ci-dessus décrit dans la demande de brevet européen 23 578.

La sélectivité de l'activité des produits de la présente invention vers les récepteurs du type H_2 est confirmée par l'absence d'activité du type H_1 dans le test de la contraction provoquée par l'histamine sur l'iléon isolé de cobaye.

L'activité antagoniste des composés de la présente invention vers les récepteurs H_2 gastriques de l'histamine a été confirmée dans le test de l'activité antisécrétoire basé sur l'antagonisme pour l'hypersécrétion provoquée par l'histamine chez le rat selon la méthode de Ghosh et Schild (Brit. J. Pharmacol. 1958, 13, 54). Selon ce test, on provoque une hypersécrétion acide gastrique par infusion intraveineuse d'une dose submaximale d'histamine équivalent à 15 $\mu\text{mol/kg/heure}$ et l'on mesure la sécrétion gastrique par perfusion d'une solution physiologique à une vitesse constante dans l'estomac de l'animal.

Comme composés de référence, on a utilisé la cimétidine et la ranitidine, qui constituent les composés standard, ainsi que - le composé de formule

25

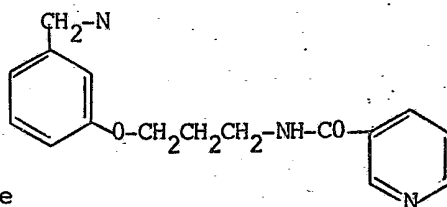


VII

sous forme d'oxalate

- le composé de formule

30



VIII

sous forme de dioxalate

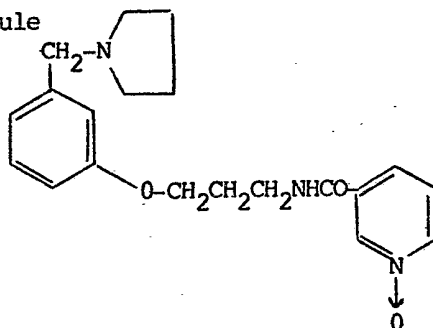
et

- le composé VI ci-dessus, décrits dans la demande de brevet européen 23 578.

Comme composés représentatifs de la présente invention, on

5 a utilisé

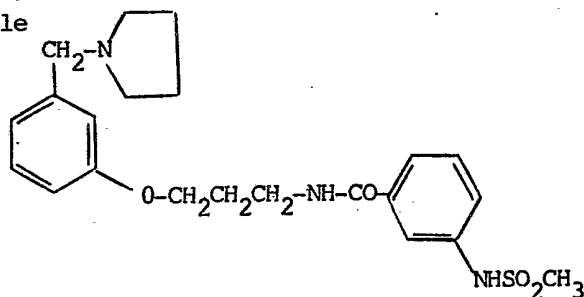
- le composé de formule



10

sous forme de sesquioxalate, désigné par son numéro de code CM 57891,

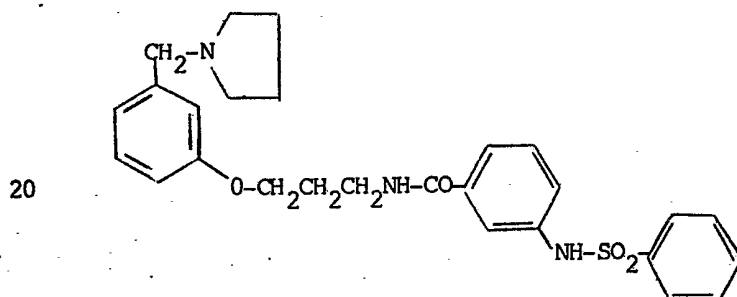
- le composé de formule



15

sous forme d'oxalate, désigné par son numéro de code SR 57896 A, et

- le composé de formule



20

désigné par son numéro de code SR 57919.

Le tableau I montre, pour chaque produit, la dose (en mmol/kg par voie veineuse en dose unique) qui inhibe de 50 % l'hypersé-

crétion gastrique provoquée par l'histamine (DL_{50}) ainsi que la puissance relative par rapport à la cimétidine. Dans le tableau, les composés CM 57891 et SR 57896 A sont directement comparés à des composés chimiquement proches décrits dans le brevet européen 5 23 578, à savoir, respectivement, au composé VIII et au composé VI.

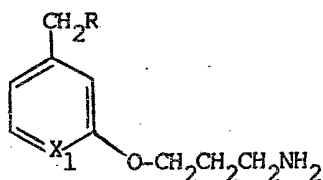
TABLEAU I

	Composé	DL_{50} (mmol/kg)	Puissance relative (cimétidine = 1)
10	Cimétidine	0,95	1,00
	Ranitidine	0,25	3,80
	Composé VII	2,01	0,47
	Composé VIII	2,22	0,43
	CM 57 891	0,39	2,43
15	Composé VI	9,35	0,10
	SR 57896 A	0,52	1,82
	SR 57919	0,16	5,93

De ce tableau il ressort que les composés représentatifs de la présente invention sont tous plus actifs que la cimétidine et qu'un d'entre eux est plus actif que la ranitidine. En outre, ils sont beaucoup plus actifs que les trois produits décrits dans le brevet européen 23 578. Plus particulièrement le CM 57891, qui est le dérivé N-oxyde du composé VIII, est plus de 5 fois plus actif que le composé de référence et le SR 57896 A est environ 18 fois plus actif que le composé VI. Cette dernière donnée est très surprenante si l'on considère que la différence entre le SR 57896 A et le composé VI n'est qu'une isomérisation de position.

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

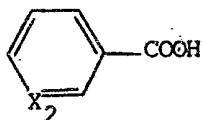
5



IX

dans laquelle X_1 et R sont tels que définis ci-dessus, avec un dérivé fonctionnel d'un acide carboxylique de formule

10



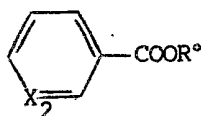
X

dans laquelle X_2 est tel que défini ci-dessus, dans un solvant organique à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant employé et l'on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu dans ses sels pharmaceutiquement acceptables.

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

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

20



XI

dans laquelle X_2 a la signification donnée ci-dessus et R° représente un groupe nitrophényle, méthoxyphényle, trityle, benzhydryle.

La température de réaction peut varier entre 0°C et le point d'ébullition du solvant employé, mais en général on opère à la température ambiante ou à 30-50°C. Il peut être préférable de conduire la réaction au froid lorsqu'elle est exothermique, comme

25

dans le cas où on utilise le chlorure en tant que dérivé fonctionnel de l'acide carboxylique de formule X.

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

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

15 La réaction est assez rapide ; en général, après 24 heures à la température ambiante ou à 30-50°C la réaction est achevée et le composé de formule I obtenu est isolé selon les techniques conventionnelles sous forme de base libre ou d'un de ses sels.

La base libre peut être transformée dans un de ses sels pharmaceutiquement acceptables par traitement avec une solution de l'acide convenable dans un solvant organique. Si le composé I est isolé sous forme de sel, la base libre correspondante peut être libérée à l'aide d'un hydroxyde ou d'un carbonate alcalin.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention se réfère à des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant qu'ingrédients actifs, les amides d'acides (hétéro)aromatiques de formule I ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique ou rectale, les ingrédients actifs de formule I ci-dessus peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour le traitement de l'hypersécrétion gastrique et de la maladie ulcéreuse.

Parmi les formes unitaires d'administration appropriées, il y a les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales et les formes d'administration sublinguale et buccale, de même

5 que les formes d'administration parentérale utiles pour une administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

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

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

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

PREPARATIONS

1. 3-(3-morpholinométhylphénoxy)propylamine

a) 3-morpholinométhylphénol

20 A une solution de 0,2 mol de 3-hydroxybenzaldéhyde dans 100 ml de méthanol, on ajoute, à environ 20°C, une solution de 0,4 mol de morpholine dans 40 ml de méthanol. Dans le mélange obtenu, on introduit, par portions, sous agitation à la température de 20-25°C et en 90 minutes, environ, 0,2 mol de borohydrure de

25 sodium, puis on agite le mélange réactionnel 3 heures à la température ambiante et on évapore le solvant sous pression réduite jusqu'à siccité. On reprend le résidu par de la glace, on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique, on lave la solution

30 acide 2 fois avec 40 ml d'acétate d'éthyle et on y ajoute de l'hydroxyde d'ammonium concentré jusqu'à réaction nettement basique. On extrait 4 fois avec 80 ml d'acétate d'éthyle et on évapore le solvant. Le produit ainsi obtenu fond à 113-116°C.

Rendement : 67 %.

b) 3-(3-morpholinométhylphénoxy)propylamine

35 A une suspension de 0,28 mol d'hydrure de sodium à 80 % dans du

diméthylformamide, on ajoute, par portions, sous agitation à la température d'environ 20°C, 0,06 mol de 3-morpholinométhylphénol, puis on agite 15 minutes à la température ambiante et on ajoute ensuite au mélange, à 5-10°C, une solution de 0,08 mol de chlorhydrate de 3-chloropropylamine dans 20 ml de diméthylformamide. On agite le mélange réactionnel 24 heures à la température ambiante, puis on y ajoute 400 ml d'eau glacée et on extrait 4 fois avec 100 ml d'acétate d'éthyle. On lave la solution organique 2 fois avec 30 ml d'hydroxyde de sodium à 10 % et ensuite 3 fois avec 20 ml d'eau. On sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on évapore à sec sous pression réduite. On obtient ainsi le 3-(3-morpholinométhylphénoxy)propylamine sous forme d'une huile jaune. Rendement: 64 %.

2. 3-(3-thiomorpholinométhylphénoxy)propylamine

En opérant comme décrit ci-dessus, par réaction de 0,2 mol de 3-hydroxybenzaldéhyde avec 0,4 mol de thiomorpholine en présence de 0,2 mol de borohydrure de sodium (comme dans la PREPARATION 1 a), on obtient le 3-thiomorpholinométhylphénol qui, traité avec un excès de chlorhydrate de 3-chloropropylamine en présence d'hydrure de sodium, donne le 3-(3-thiomorpholinométhylphénoxy)propylamine, sous forme d'huile.

EXEMPLE 1

A un mélange de 0,03 mol de 3-(3-pyrrolidin-1-méthylphénoxy)propylamine et 0,095 mol de pyridine dans 100 ml de chlorure de méthylène, agité à 0°C, on ajoute, par portions, 0,047 mol de chlorhydrate du chlorure de l'acide nicotinique 1-oxyde, puis on agite 1 heure à la température ambiante et l'on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu par de l'acide chlorhydrique N et on élimine par filtration les sels obtenus, puis on extrait 3 fois avec 100 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute de l'hydroxyde de sodium jusqu'à pH basique. On extrait 4 fois avec 100 ml d'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium anhydre et on évapore le solvant sous pression réduite. On chromatographie sur silice l'huile obtenue, en éluant avec du méthanol, on réunit les fractions de produit pur, l'on traite la solution ainsi obtenue avec une solution d'acide oxalique dans de l'éthanol

et on cristallise de l'éthanol le précipité qui s'est formé. On obtient ainsi 3,5 g de sesquioxalate de N- β -(3-pyrrolidin-1-ylméthylphénoxy)propyl-3-pyridinecarboxamide 1-oxyde, $C_{20}H_{25}N_3O_3 \cdot 1,5 H_2C_2O_4$; CM 57891 ; p.f. 115-116°C.

- 5 On dissout 1 g du produit ainsi obtenu dans de l'hydroxyde de sodium anhydre, on extrait avec de l'acétate d'éthyle et on évapore la solution organique sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu cristallise après 24-48 heures pour donner le N- β -(3-pyrrolidin-1-ylméthylphénoxy)propyl-3-pyridinecarboxamide 1-oxyde ;
10 p.f. 101-103°C.

EXEMPLES 2 et 3

En opérant comme décrit à l'Exemple 1, par réaction de 0,03 mol de 3-(3-pipéridin-1-ylméthylphénoxy)propylamine et de 3-(3-morpholin-4-ylméthylphénoxy)propylamine avec 0,047 mol de chlorhydrate du chlorure de l'acide nicotinique 1-oxyde dans du chlorure de méthylène, on obtient, respectivement :

- le sesquioxalate de N- β -(3-pipéridin-1-ylméthylphénoxy)propyl-3-pyridinecarboxamide 1-oxyde ; p.f. 152-155°C ;
- le sesquioxalate de N- β -(3-morpholin-4-ylméthylphénoxy)propyl-3-pyridinecarboxamide 1-oxyde ; p.f. 112-114°C.

EXEMPLE 4

- A une solution de 0,03 mol de 3-(3-pyrrolidin-1-ylméthylphénoxy)propylamine dans 200 ml de méthanol, on ajoute 0,03 mol de 3-méthanesulfonamidobenzoate de p-nitrophényle et on agite le mélange obtenu 2 heures à 60-70°C. Après évaporation du solvant, on reprend le résidu par 60 ml d'acide chlorhydrique N et l'on lave la solution trois fois avec 20 ml d'acétate d'éthyle, puis on ajuste le pH de la solution acide à 8,1 et l'on extrait 4 fois avec 30 ml d'acétate d'éthyle. On évapore le solvant, on dissout le résidu
30 huileux dans de l'éthanol et l'on traite la solution ainsi obtenue avec une solution d'acide oxalique en éthanol. Par cristallisation du précipité de l'éthanol à 95 %, on obtient 4 g d'oxalate de 3-méthanesulfonamido-N- β -(3-pyrrolidin-1-ylméthylphénoxy)propylbenzamide, $C_{22}H_{29}N_3O_4S \cdot C_2H_2O_4$, SR 57896 A ; p.f. 180-181°C.

EXEMPLE 5

En opérant comme décrit à l'Exemple 4, par réaction de 0,03 mol de 3-(3-pyrrolidin-1-ylméthylphénoxy)propylamine avec 0,03 mol de 3-benzènesulfonamidobenzoate de p-nitrophényle dans 300 ml de méthanol, on obtient le 3-benzènesulfonamido-N- β -(3-pyrrolidin-1-ylméthylphénoxy)propylbenzamide, SR 57919, isolé sous forme de base libre. Solide vitreux.

EXEMPLE 6

A un mélange de 0,03 mol de 3-(4-diméthylaminométhylpyrid-2-yloxy)propylamine et 0,095 mol de pyridine dans 100 ml de chlorure de méthylène, agité à 0°C, on ajoute, par portions, 0,047 mol de chlorhydrate du chlorure de l'acide nicotinique 1-oxyde, puis on agite 90 minutes à la température ambiante et l'on évapore le solvant sous pression réduite. En opérant ensuite comme décrit à l'Exemple 1, on obtient le sesquioxalate de N- β -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-yloxy)propyl-3-pyridinecarboxamide 1-oxyde.

Par neutralisation du produit ainsi obtenu avec de l'hydroxyde de sodium, on obtient le N- β -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-yloxy)propyl-3-pyridinecarboxamide 1-oxyde.

EXEMPLE 7

A une solution de 0,03 mol de 3-(3-diméthylaminométhylphénoxy)propylamine dans 200 ml de méthanol, on ajoute 0,03 mol de 3-méthanesulfonamidobenzoate de p-nitrophényle, puis on agite le mélange obtenu 2 heures à 60-70°C. En opérant ensuite comme décrit à l'Exemple 1, on obtient l'oxalate de 3-méthanesulfonamido-N- β -(3-diméthylaminométhylphénoxy)propylbenzamide : p.f. 146-149°C.

De la même façon, à partir de la 3-(4-diméthylaminométhylpyrid-2-yloxy)propylamine, on obtient l'oxalate de 3-méthanesulfonamido-N- β -(4-diméthylaminométhylpyrid-2-yloxy)propylbenzamide.

EXEMPLE 8

A une solution de 0,03 mol de 3-(3-diméthylaminométhylphénoxy)propylamine dans 300 ml de méthanol, on ajoute 0,03 mol de 3-(3-pyridine 1-oxyde)carboxamidobenzoate de p-nitrophényle et on agite le mélange obtenu 2 heures à 60-70°C. Après évaporation du solvant, on reprend le résidu par 60 ml d'acide chlorhydrique N et

l'on lave la solution trois fois avec 20 ml d'acétate d'éthyle, puis on ajuste le pH de la solution acide à 8,2 et l'on extrait 4 fois avec 30 ml d'acétate d'éthyle. On évapore à sec et l'on lave le résidu avec de l'éther diéthylique. On obtient ainsi le 3-(3-pyridine 1-oxyde carboxamido-7-N-(3-(3-diméthylaminométhylphénoxy)-propyl)benzamide ; p.f. 170-173°C.

EXEMPLE 9

En opérant comme décrit à l'Exemple 1, par réaction de 0,03 mol de 3-(3-thiomorpholin-4-ylméthylphénoxy)propylamine avec 0,047 mol de chlorhydrate de chlorure de l'acide nicotinique 1-oxyde dans du chlorure de méthylène, on obtient le sesquioxalate de N-(3-(3-thiomorpholin-4-ylméthylphénoxy)propyl)-3-pyridinecarboxamide.

EXEMPLE 10

Comprimés à base d'un des composés décrits aux Exemples 1 à 8, ayant la composition suivante :

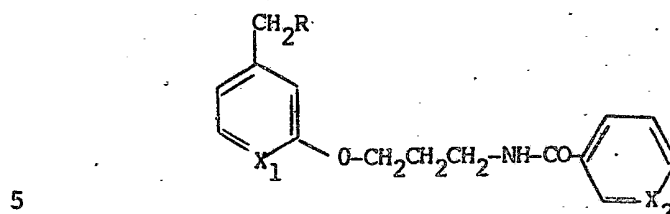
	principe actif	150 mg
	cellulose microcristalline	75 mg
	talc	15 mg
20	polyvinylpyrrolidone	30 mg
	silice précipitée	25 mg
	stéarate de magnésium	5 mg

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

De la même façon on prépare des comprimés contenant 250 mg de principe actif.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Amides (hétéro)aromatiques N-substitués de formule



dans laquelle R représente un groupe dialkylamino inférieur, un groupe pipéridino, un groupe pyrrolidino, un groupe morpholino ou un groupe thiomorpholino, X_1 représente un atome d'azote ou un groupe CH et X_2 représente

- 10 - un groupe $N \rightarrow O$,
 - un groupe $C-NH-A-B$, où A est CO ou SO_2 et B est un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe pyridyle, un groupe pyridyle 1-oxyde ou un groupe thiényle ;
 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

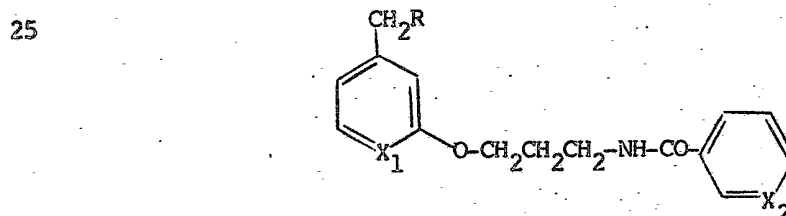
- 15 2. Amides selon la revendication 1 caractérisés en ce que le radical X_2 est un groupe $N \rightarrow O$.

3. Amides selon la revendication 1 caractérisés en ce que le radical X_2 est $C-NH-A-B$.

4. N -[3-(3-pyrrolidin-1-ylméthylphénoxy)propyl]-3-pyridinecarboxamide 1-oxyde et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 20 5. N -[3-(4-diméthylaminométhylpyrid-2-yloxy)propyl]-3-pyridinecarboxamide 1-oxyde et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

6. Procédé pour la préparation d'amides (hétéro)aromatiques N-substitués de formule



dans laquelle R représente un groupe dialkylamino inférieur, un

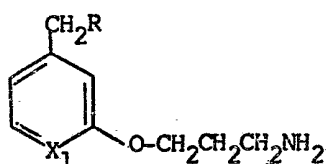
-16-

groupe pipéridino, un groupe pyrrolidino, un groupe morpholino ou un groupe thiomorpholino, X_1 représente un atome d'azote ou un groupe CH et X_2 représente

- un groupe $N \rightarrow O$,

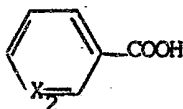
- 5 - un groupe $C-NH-A-B$, où A est CO ou SO_2 et B est un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe pyridyle, un groupe pyridyle 1-oxyde ou un groupe thiényle ; et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'on traite une amine de formule

10



dans laquelle X_1 et R sont tels que définis ci-dessus, avec un dérivé fonctionnel d'un acide carboxylique de formule

15



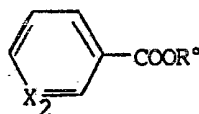
dans laquelle X_2 est tel que défini ci-dessus, dans un solvant organique à une température comprise entre $0^\circ C$ et la température d'ébullition du solvant employé et l'on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu dans ses sels pharmaceutiquement acceptables.

20

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que comme dérivé fonctionnel on utilise le chlorure.

8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le dérivé fonctionnel a la formule

25



dans laquelle X_2 est tel que défini dans la revendication 4 et R° représente un groupe nitrophényle, méthoxyphényle, trityle, benzhydryle.

9. Composition pharmaceutique renfermant, en tant que principe actif, un composé selon une des revendications 1 à 5.
10. Composition pharmaceutique à action H_2 -bloquante renfermant, par chaque unité de dosage, de 10 à 1000 mg d'un produit selon une des revendications 1 à 5 en mélange avec un excipient pharmaceutique.