

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

②

**N° 81 11043**

---

⑤④ Propénimidamides substitués, leur préparation et leurs utilisations thérapeutiques.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 C 123/00; A 61 K 31/275, 31/38;  
C 07 D 307/52; 333/22.

②② Date de dépôt..... 4 juin 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : Japon, 8 août 1980, n° 55-109060 et 1<sup>er</sup> novembre 1980, n° 55-154348.

④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 6 du 12-2-1982.

---

⑦① Déposant : Société dite : KOTOBUKI SEIYAKU COMPANY LTD, résidant au Japon.

⑦② Invention de : Tsuyoshi Tomiyama et Akira Tomiyama.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Office Blétry,  
2, bd de Strasbourg, 75010 Paris.

La présente invention se rapporte à de nouveaux 2-propéni-  
midamides substitués en position 3, qu'on peut également considérer  
comme des propénamidines substituées en position 3, à des procédés  
pour leur préparation et à leurs utilisations thérapeutiques. Plus  
5 précisément, les composés selon l'invention sont des dérivés N'-  
cyanés et N'-carbamoylés de 3-furyl-, 3-thiényl- et 3-phényl-propéni-  
midamides. On a constaté que ces composés avaient une activité  
pharmacologique et pouvaient être utilisés notamment pour le trai-  
tement des ulcères peptiques.

10 D'autres buts et avantages de l'invention apparaîtront  
à la lecture de la description ci-après.

Les composés selon l'invention répondent à la formule



15 dans laquelle

A représente un groupe furyle, thiényle, phényle, chlorophényle  
ou (alcoxy inférieur)-phényle;

R<sup>1</sup> représente =NCN ou =N-CONH<sub>2</sub> et

20 R<sup>2</sup> représente -NHR<sup>3</sup> ou -NHHCOR<sup>4</sup>, R<sup>3</sup> représentant un atome d'hydro-  
gène, un groupe alkyle inférieur, phényl-(alkyle inférieur) ou  
cyclohexyle, ce dernier groupe pouvant éventuellement porter  
des substituants alkyle inférieur, et R<sup>4</sup> représente un groupe  
alkyle inférieur;

l'invention comprend également les sels des composés de formule I  
25 formés par addition avec des acides acceptables pour l'usage phar-  
maceutique.

On a constaté que les composés selon l'invention avaient un effet d'inhibition sur les sécrétions gastriques et pouvaient donc être utilisés, tels quels ou sous forme de compositions pharmaceutiques, dans le traitement des ulcères peptiques.

Les composés répondant à la formule I peuvent être préparés par réaction du cyanamide avec un imidate répondant à la formule



0 dans laquelle A a les significations indiquées en référence à la formule I et R représente un groupe alkyle, la réaction donnant un N'-cyano-2-propénimide de formule



15 qu'on fait ensuite réagir avec une amine ou un hydrazide de formules respectives  $\text{H}_2\text{NR}^3$  ou  $\text{H}_2\text{NNHCOR}^4$ ,  $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$  ayant les significations indiquées en référence à la formule I.

20 Les composés selon l'invention répondant à la formule I sont donc des N'-cyano- ou N'-carbamoyl-2-propénimidamides substitués en position 3 qu'on peut également considérer comme les 2-propénamidines correspondantes, et leurs sels formés par addition avec des acides acceptables pour l'usage pharmaceutique; ces composés peuvent porter sur le groupe amido des substituants alkyle inférieur, phényl-(alkyle inférieur), cyclohexyle lui-même éventuelle-  
25 ment substitué par un groupe alkyle inférieur, ou alcanoylamino. Les substituants du groupe amido qu'on préfère sont entre autres les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, phénéthyle, cyclohexyle, méthylcyclohexyle, éthylcyclohexyle et propionylamido.

30 L'expression "alkyle inférieur" telle qu'elle est utilisée dans la présente demande, s'applique à des groupes alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

Pour chacun des composés de formule I, il existe deux isomères, l'isomère trans appelé E et l'isomère cis appelé Z.

35 Les sels des composés de formule I formés par addition avec des acides acceptables pour l'usage pharmaceutique entrent

également dans le cadre de l'invention; les sels préférés sont entre autres les sels des acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, fumarique, maléique et succinique qu'on peut former commodément à partir de la base correspondante par un mode opératoire classique.

5 Les composés selon l'invention énumérés ci-après sont particulièrement intéressants :

- (1) N'-cyano-3-(2-thiényl)-2-propénimidamide
- (2) N'-cyano-3-(2-furyl)-2-propénimidamide
- (3) N-méthyl-N'-cyano-3-(2-thiényl)-2-propénimidamide
- 10 (4) N-n-propyl-N'-cyano-3-(2-furyl)-2-propénimidamide
- (5) N-isopropyl-N'-cyano-3-(2-thiényl)-2-propénimidamide
- (6) N-éthyl-N'-cyano-3-(2-furyl)-2-propénimidamide
- (7) N-n-butyl-N'-cyano-3-(2-furyl)-2-propénimidamide
- (8) N-cyclohexyl-N'-cyano-3-(2-furyl)-2-propénimidamide
- 15 (9) N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-cyano-3-(2-furyl)-2-propénimidamide
- (10) N-propionylamino-N'-cyano-3-(2-furyl)-2-propénimidamide
- (11) N-n-propyl-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide
- 20 (12) N-n-butyl-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide
- (13) N-isopropyl-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide
- (14) N-éthyl-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide
- (15) N-isobutyl-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide
- (16) N-cyclohexyl-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide
- 25 (17) N-3-méthylcyclohexyl)-N'-cyano-3-(2-furyl)-2-propénimidamide
- (18) N-phénéthyl-N'-cyano-3-(2-furyl)-2-propénimidamide
- (19) N-isopropyl-N'-cyano-3-(2-furyl)-2-propénimidamide
- (20) N-méthyl-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide
- 30 (21) N'-cyano-3-(2-furyl)-2(E)-propénimidamide
- (22) N-isopropyl-N'-cyano-3-(2-furyl)-2(E)-propénimidamide
- (23) N-(3-méthylcyclohexyl)-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide
- 35 (24) N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide

- (25) N-méthyl-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide
- (26) Chlorhydrate du N'-carbamoyl-3-(2-furyl)-2-propénimidamide
- 5 (27) Chlorhydrate du N-n-propyl-N'-carbamoyl-3-phényl-2-propénimidamide
- (28) Chlorhydrate du N-n-butyl-N'-carbamoyl-3-phényl-2-propénimidamide
- (29) Chlorhydrate du N-isopropyl-N'-carbamoyl-3-phényl-2-propénimidamide
- 10 (30) Chlorhydrate du N-cyclohexyl-N'-carbamoyl-3-phényl-2-propénimidamide
- (31) Chlorhydrate du N-méthyl-N'-carbamoyl-3-phényl-2-propénimidamide
- (32) Chlorhydrate du N-(3-méthylcyclohexyl)-N'-carbamoyl-3-phényl-2-propénimidamide
- 15 (33) Chlorhydrate du N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-carbamoyl-3-phényl-2-propénimidamide
- (34) Chlorhydrate du N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-carbamoyl-3-(2-furyl)-2-propénimidamide
- 20 (35) Chlorhydrate du N-isopropyl-N'-carbamoyl-3-(2-furyl)-2-propénimidamide
- (36) N-méthyl-N'-cyano-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide
- (37) N-éthyl-N'-cyano-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide
- 25 (38) N-n-propyl-N'-cyano-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide
- (39) N-isobutyl-N'-cyano-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide
- 30 (40) N-cyclohexyl-N'-cyano-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide
- (41) N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-cyano-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide
- (42) N-isopropyl-N'-cyano-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide
- 35 (43) N-éthyl-N'-cyano-3-(p-chlorophényl)-2-propénimidamide

- (44) N-isopropyl-N'-cyano-3-(p-chlorophényl)-2-propénimida-  
damide
- (45) N-n-propyl-N'-cyano-3-(p-chlorophényl)-2-propénimida-  
damide
- 5 (46) N-isobutyl-N'-cyano-3-(p-chlorophényl)-2-propénimida-  
damide
- (47) N-cyclohexyl-N'-cyano-3-(p-chlorophényl)-2-propéni-  
midamide
- (48) N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-cyano-3-(p-chlorophényl)-  
2-propénimidamide
- 10 (49) N-méthyl-N'-cyano-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimida-  
mide
- (50) N-éthyl-N'-cyano-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimida-  
mide
- 15 (51) N-n-propyl-N'-cyano-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimida-  
damide
- (52) N-isobutyl-N'-cyano-3-(p-méthoxyphényl)-2-propéni-  
midamide
- (53) N-isobutyl-N'-cyano-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimi-  
damide
- 20 (54) N-cyclohexyl-N'-cyano-3-(p-méthoxyphényl)-2-propé-  
nimidamide
- (55) N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-cyano-3-(p-méthoxyphényl)-  
2-propénimidamide
- 25 (56) Chlorhydrate du N-isopropyl-N'-carbamoyle-3-(o-chloro-  
phényl)-2-propénimidamide
- (57) Chlorhydrate du N-méthyl-N'-carbamoyle-3-(o-chlorophé-  
nyl)-2-propénimidamide
- (58) Chlorhydrate du N-éthyl-N'-carbamoyle-3-(o-chlorophé-  
nyl)-2-propénimidamide
- 30 (59) Chlorhydrate du N-cyclohexyl-N'-carbamoyle-3-(o-chloro-  
phényl)-2-propénimidamide
- (60) Chlorhydrate du N-n-propyl-N'-carbamoyle-3-(o-chloro-  
phényl)-2-propénimidamide
- 35 (61) Chlorhydrate du N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-carbamoyle-  
3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide

(62) Chlorhydrate du N-isopropyl-N'-carbamoyl-3-(p-chlorophényl)-2-propénimidamide

(63) Chlorhydrate du N-cyclohexyl-N'-carbamoyl-3-(p-chlorophényl)-2-propénimidamide

5 (64) Chlorhydrate du N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-carbamoyl-3-(p-chlorophényl)-2-propénimidamide

(65) Chlorhydrate du N-isopropyl-N'-carbamoyl-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimidamide

10 (66) Chlorhydrate du N-cyclohexyl-N'-carbamoyl-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimidamide

(67) Chlorhydrate du N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-carbamoyl-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimidamide

Dans tout ce qui suit, les composés énumérés ci-dessus seront désignés par leur numéro d'ordre, de 1 à 67.

15 Les composés de formule I selon l'invention peuvent être préparés de la manière suivante :

on peut convertir un 2-propène-nitrile substitué en position 3 et répondant à la formule

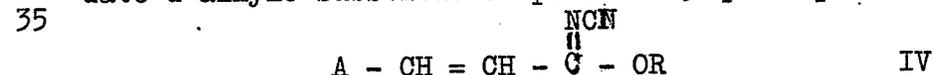


20 dans laquelle A a les significations indiquées en référence à la formule I, en imino-éther de formule

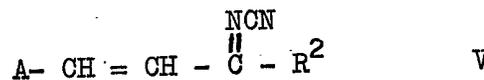


25 dans laquelle R représente un radical alkyle, par une réaction de Pinner ou par réaction avec un alcool en présence d'un catalyseur basique selon le mode opératoire décrit dans Journal of Organic Chemistry 26, page 412, dont les enseignements sont considérés comme intégrés à la présente demande.

30 On fait ensuite réagir l'imino-éther de formule III avec le cyanamide dans l'alcool comme décrit dans Gazz. Chem. Ital. 41 II, page 98, 1911, dont les enseignements sont considérés comme intégrés à la présente demande. On obtient ainsi un N-cyanopropénimide d'alkyle substitué en position 3 qui répond à la formule

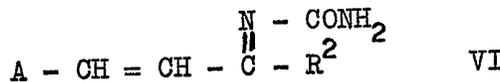


dans laquelle A a les significations indiquées en référence à la formule I et R représente un groupe alkyle, qu'on fait réagir avec une amine appropriée de formule  $H_2NR^3$  ou un hydrazide approprié de formule  $H_2NNHCOR^4$ ,  $R^3$  et  $R^4$  ayant les significations indiquées en référence à la formule I, ce qui donne un N-cyano-2-propénimidamide substitué en position 3 selon l'invention, répondant à la formule



dans laquelle  $R^2$  a les significations indiquées en référence à la formule I. Cette réaction se déroule correctement à température ambiante mais si c'est nécessaire ou si on le désire, on peut chauffer le mélange durant la réaction.

En traitant le composé de formule V par HCl alcoolique ou par HCl concentré, on obtient un N'-carbamoylpropénimidamide selon l'invention, répondant à la formule



dans laquelle  $R^2$  a les significations indiquées en référence à la formule I.

Le 2-propène-nitrile substitué en position 3 et répondant à la formule II peut être séparé correctement en les isomères respectifs E et Z par distillation, chromatographie sur colonne ou recristallisation.

La forme isomère est retenue par l'intermédiaire de la série de réactions susmentionnées, comme nécessaire pour produire un composé selon cette invention.

Les 2-propénimidamides substitués en position 3 selon l'invention ont un effet d'inhibition marqué sur les sécrétions gastriques et leur utilisation en clinique en tant qu'agents anti-ulcère peptique est prometteuse. Ces composés peuvent être administrés sous la forme de compositions pharmaceutiques contenant les excipients habituels pour l'administration orale et parentérale, à la posologie voulue.

La posologie des présents composés est d'environ 500 mg - 1500 mg par jour pour un adulte. La posologie préférée est de 900 - 1200 mg. L'exemple suivant illustre la préparation d'une composition type selon la présente invention sous forme unitaire pour posologie orale.

Constituants :

Composé (9) .....	150 mg
Lactose .....	20 mg
Amidon .....	10 mg
10 Stéarate de magnésium .....	2 mg

Les constituants sont mélangés et on remplit une capsule du mélange.

Dans la préparation de compositions pharmaceutiques contenant les nouveaux composés, presque tous les excipients d'usage courant peuvent être employés. On citera par exemple à titre d'excipients utilisables, l'eau, l'huile comestible, la dextrine, la cellulose cristallisée, le jus de réglisse, le glycosé, etc...

On a mis en évidence et chiffré les effets d'inhibition des composés sur les sécrétions gastriques en procédant à des essais sur des rats Wistar selon le mode opératoire décrit par Shay et collaborateurs dans Gastroenterology 26, 906. Après 4 heures de ligature du pylore, on a sacrifié les animaux, prélevé leur estomac,

et procédé à des mesures de l'acidité et du volume en ml des sucs  
gastriques. Les composés soumis aux essais avaient été administrés  
par voie intraduodénale juste avant la ligature du pylore. Les ré-  
sultats obtenus sont rapportés dans le tableau I ci-après, exprimés  
5 en inhibition % par rapport aux résultats trouvés sur les animaux  
du groupe témoin.

TABLEAU I

Comp.n <sup>o</sup>	Dose, mg/kg	Inhibition, % du volume du suc gastrique	Inhibition, % de l'acidité totale	
10	4	50	69,2	77,2
	7	50	69,7	71,5
	8	50	60,6	63,3
15	10	50	33,6	39,5
	26	50	57,6	73,2
	16	50	70,8	82,5
	34	50	76,0	95,4
20	38	50	48,2	61,4
	51	50	44,0	46,8
	52	50	30,0	30,1
	57	50	70,2	74,2
25	58	50	64,9	59,0
	62	50	70,6	61,0
	64	50	33,3	31,5

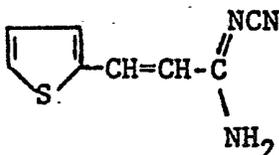
30 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toute-  
fois la limiter; dans ces exemples, les indications de parties et  
de % s'entendent en poids sauf mention contraire.

EXEMPLE 1.-

35 Composé 1 : N'-cyano-3-(2-thiényl)-2-propénimidamide.  
On introduit 2,16 g de chlorhydrate du 3-(2-thiényl)-2-

propénimide d'éthyle dans 4 ml d'eau froide, on alcalinise par  $K_2CO_3$  et on extrait à l'éther. On évapore la couche étherée et on redissout le résidu dans 1 ml d'éthanol. A la solution éthanolique, on ajoute 0,42 g de cyanamide et on laisse reposer une nuit à température ambiante. On sépare les cristaux qui ont précipité et on recristallise dans un mélange éthanol/éther, 1:1.

Le composé obtenu



possède les caractéristiques suivantes :

P.F. 178°C (Décomp.)

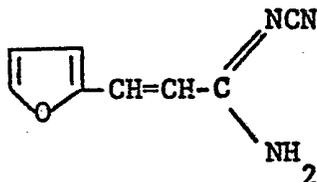
15 IR. 3320, 3160, 2160, 1640, 1610, 1540  $cm^{-1}$

S.M. : m/e 177 ( $M^+$ )

EXEMPLE 2.-

Composé 2 : N'-cyano-3-(2-furyl)-2-propénimidamide.

20 On suit le mode opératoire de l'exemple 1 mais on part du chlorhydrate du 3-(2-furyl)-2-propénimide d'éthyle; on obtient le composé de formule



possédant les caractéristiques suivantes :

P.F. 198°C.

30 IR. 3340, 3180, 2170, 1660, 1550  $cm^{-1}$

S.M. : m/e 161 ( $M^+$ )

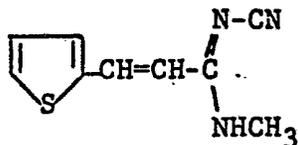
EXEMPLE 3.-

Composé 3 : N-méthyl-N'-cyano-3-(2-thiényl)-2-propénimidamide.

35 A. A une solution de 1,34 g de chlorhydrate du 3-(2-thiényl)-2-propénimide d'éthyle dans 3 ml d'éthanol, on ajoute successivement 0,6 g de triéthylamine et 0,252 g de cyanamide. Après

agitation pendant 30 mn à température ambiante, on élimine le solvant sous vide. On ajoute au résidu de l'acétate d'éthyle et de l'eau. On traite la couche d'acétate d'éthyle de la manière habituelle.

5 B. On dissout le résidu de la couche d'acétate d'éthyle obtenue en A. ci-dessus dans le méthanol en chauffant, on ajoute 12 ml d'une solution de méthylamine à 40% dans le méthanol et on abandonne au repos pendant une nuit. On recueille le précipité et on recristallise dans le mélange éthanol/éther, 1:1; on obtient le composé de formule



15 possédant les caractéristiques suivantes :

P.F. : 182 - 184°C.

IR : 3400, 3220, 2150, 1620, 1580, 1400 cm.<sup>-1</sup>

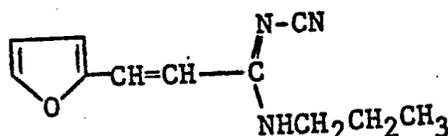
S.M. : m/e 191 (M<sup>+</sup>)

EXEMPLE 4.-

20 Composé 4 : N-n-propyl-N'-cyano-3-(2-furyl)-2-propénimide.

On dissout 1,34 g de chlorhydrate du 3-(2-furyl)-2-propénimide d'éthyle dans 3 ml d'éthanol et en refroidissant à la glace, on ajoute une quantité équimoléculaire de triéthylamine. On ajoute ensuite 0,25 g de cyanamide et on poursuit l'agitation pendant 25 1 heure à température ambiante. Après élimination du solvant, on redissout le résidu dans l'acétate d'éthyle. On lave la couche d'acétate d'éthyle à l'eau et on la sèche sur sulfate de magnésium. Après élimination de l'acétate d'éthyle, on ajoute au résidu 3 ml de méthanol et 1,1 g de n-butylamine en chauffant légèrement et on poursuit l'agitation pendant 1 heure. On évapore le mélange et on soumet 30 le résidu à chromatographie sur colonne de Kiesel Gel 40 T avec l'acétate d'éthyle comme éluant. Après recristallisation dans l'acétone, on obtient le composé de formule

35



possédant les caractéristiques suivantes : P.F. : 188 - 189°C

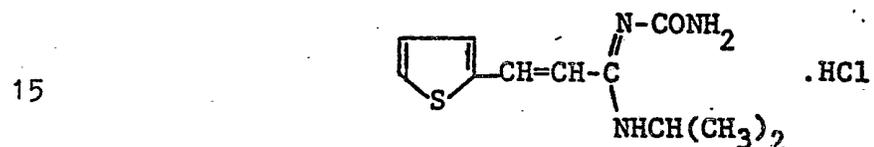
IR. 3320, 3150, 2150, 1640, 1450 cm.<sup>-1</sup>

S.M. : m/e 217 (M<sup>+</sup>)

EXEMPLE 5.-

5 Composé 35 : chlorhydrate du N-isopropyl-N'-carbamoyl-3-(2-thiényl)-2-propénimidamide.

On fait barboter du gaz chlorhydrique dans une solution du composé 5, c'est-à-dire le N-isopropyl-N'-cyano-3-(2-thiényl)-2-propénimidamide (0,05 g) dans 7 ml d'éthanol pendant 1 heure sous agitation. On évapore l'éthanol sous vide jusqu'à demi-volume environ. L'addition d'éther au mélange provoque la formation d'un précipité du composé de formule



P.F. : 161-163°C.

20 IR : 3400, 3150, 1710, 1640, 1600, 1570, 1270 cm.<sup>-1</sup>

S.M. : m/e 237 (M<sup>+</sup> - HCl)

EXEMPLE 6.-

Lorsque, en opérant comme décrit dans l'exemple 3 A., on fait réagir l'un des composés suivants :

25 chlorhydrate du 3-(2-thiényl)-2-propénimidate d'éthyle, chlorhydrate du 3-(2-furyl)-2-propénimidate d'éthyle ou chlorhydrate du 3-phényl-2-propénimidate d'éthyle

avec le cyanamide puis, comme décrit dans l'exemple 3 B., avec une amine correspondante, on obtient les composés possédant les formules et caractéristiques ci-après :



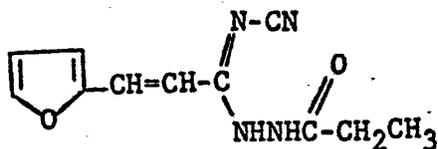
35 P.F. : 137 - 138°C

IR : 3240, 3100, 2930-80, 2170, 1640, 1590, 1570, 1530, 1300, 1210 cm.<sup>-1</sup>

S.M. : m/e 189 (M<sup>+</sup>)

Composé 10 : N-propionylamino-N'-cyano-3-(2-furyl)-2-propénimidamide

5



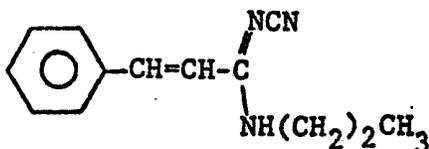
P.F. : 97 - 102°C

IR : 3320, 3170, 2150, 1660, 1620, 1580, 1530, 1375 cm.<sup>-1</sup>

S.M. : m/e 216 (M<sup>+</sup>)

10

Composé 11 : N-n-propyl-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide



15

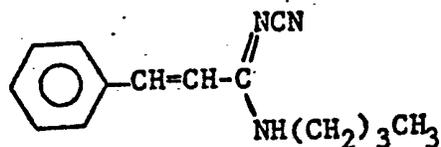
P.F. 135-136°C

IR : 3230, 3100, 2950, 2160, 1640, 1580, 1540 cm.<sup>-1</sup>

S.M. m/e 213 (M<sup>+</sup>)

Composé 12 : N-n-butyl-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide

20



25

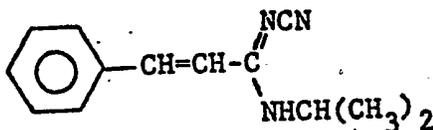
P.F.: 176-178°C

IR: 3325, 3250, 3160, 2960, 2160, 1660, 1640, 1585 cm.<sup>-1</sup>

S.M. : m/e 227 (M<sup>+</sup>)

Composé 13 : N-isopropyl-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide

30



P.F. : 197-200°C

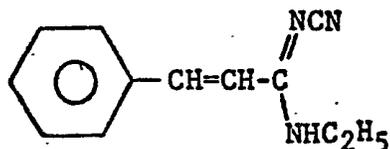
IR : 3250, 3100, 2960, 2160, 1640, 1590, 1540 cm.<sup>-1</sup>

35

S.M. m/e 213 (M<sup>+</sup>)

Composé 14 : N-éthyl-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide

5



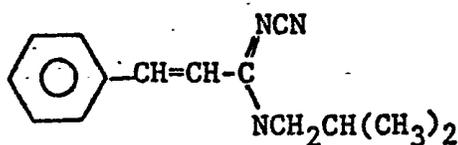
P.F. : 142-145°C

IR : 3240, 3100, 2960, 2160, 1640, 1590  $\text{cm}^{-1}$

S.M. : m/e 199 ( $\text{M}^+$ )

Composé 15 : N-isobutyl-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide

10



15

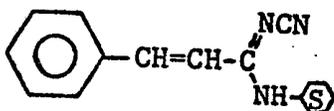
P.F. 143-146°C

IR : 3240, 3100, 2940, 2150, 1635, 1580  $\text{cm}^{-1}$

S.M. : m/e 227 ( $\text{M}^+$ )

Composé 16 : N-cyclohexyl-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide

20



P.F. : 163-166°C.

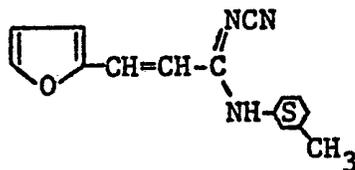
IR : 3230, 2820, 2160, 1660, 1640, 1580, 1540  $\text{cm}^{-1}$

25

S.M. : m/e 254 ( $\text{M}^+$ )

Composé 17 : N-3-méthylcyclohexyl-N'-cyano-3-(2-furyl)-2-propénimidamide

30



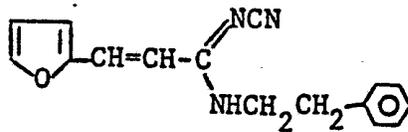
P.F. : 184-188°C.

35 IR 3340, 3170, 2160, 1660, 1535, 1450, 1385, 1260  $\text{cm}^{-1}$

S.M. : m/e 257 ( $\text{M}^+$ )

Composé 18 : N-phénéthyl-N'-cyano-3-(2-furyl)-2-propénimidamide

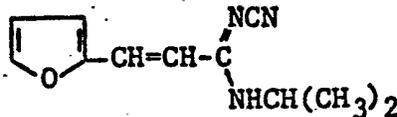
5



P.F. 124-127°C

IR: 3210, 3170, 3140, 2910, 2160, 1640, 1560, 1520, 1460  $\text{cm}^{-1}$   
S.M. : m/e 265 ( $\text{M}^+$ )

10 Composé 19 : N-isopropyl-N' -cyano-3-(2-furyl)-2 (E)-propénimidamide

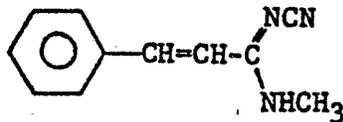


15

P.F. : 135-137°C

IR : 3320, 3160, 2950, 2150, 1640, 1560  $\text{cm}^{-1}$   
S.M. m/e 203 ( $\text{M}^+$ )

20 Composé 20 : N-méthyl-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide

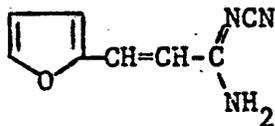


25 P.F. : 175-179°C

IR : 3230, 3100, 2160, 1640, 1595, 1540  $\text{cm}^{-1}$   
S.M. : m/e 185 ( $\text{M}^+$ )

Composé 21 : N'-cyano-3-(2-furyl)-2 (E)-propénimidamide

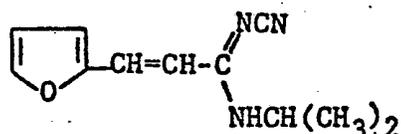
30



P.F. : 192-194°C.

35 IR : 3320, 3170, 2160, 1655, 1530  $\text{cm}^{-1}$   
S.M. : m/e 177 ( $\text{M}^+$ )

Composé 22 : N-isopropyl-N'-cyano-3-(2-furyl) 2 (E)-propénimidamide



5

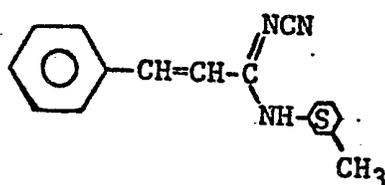
P.F. : 122-124°C

IR : 3240, 3080, 2950, 2150, 1630, 1540, 1520 cm<sup>-1</sup>

S.M. : m/e 203

10

Composé 23 : N-(3-méthylcyclohexyl)-N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide



15

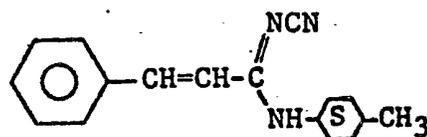
P.F. 135-138°C

IR : 3210, 3075, 2900, 2150, 1660, 1630, 1575 cm<sup>-1</sup>

S.M. : m/e 267 (M<sup>+</sup>)

20

Composé 24 : N(4-méthylcyclohexyl) N'-cyano-3-phényl-2-propénimidamide



25

P.F. 157-159°C

IR : 3200, 2150, 1660, 1640, 1570, 1535 cm<sup>-1</sup>

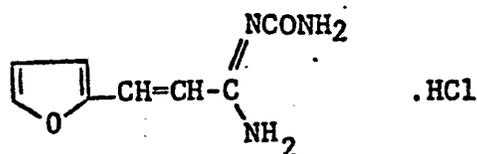
S.M. : m/e 267 (M<sup>+</sup>)

30 EXEMPLE 7.-

On suit le mode opératoire de l'exemple 5 en partant respectivement des composés 2, 11, 12, 13, 16, 20, 23, 24 et 9; on obtient les composés ci-après :

Composé 26 : chlorhydrate du N'-carbamoyl-3-(2-furyl)-2-propénimidamide

35 mide



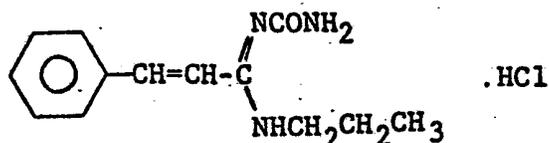
P.F. : 192-194°C.

IR : 3240, 3150, 2920, 1725, 1660, 1630, 1520, 1470, 1380, 1320  $\text{cm}^{-1}$

S.M. : m/e 179 ( $\text{M}^+ - \text{HCl}$ )

Composé 27 : chlorhydrate du N-n-propyl-N'-carbamoyl-3-phényl-2-propénimidamide

5



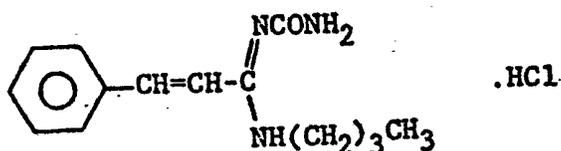
10 P.F. : 175-178°C

IR : 3230, 3110, 2950, 1720, 1650, 1610, 1570  $\text{cm}^{-1}$

S.M. : m/e 231 ( $\text{M}^+ - \text{HCl}$ )

Composé 28 : chlorhydrate du N-n-butyl-N'-carbamoyl-3-phényl-2-propénimidamide

15



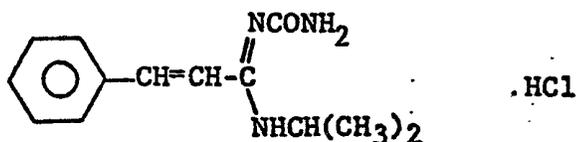
20 P.F. : 171-174°C.

IR : 3210, 2950, 1715, 1650, 1600, 1560  $\text{cm}^{-1}$

S.M. : m/e 245 ( $\text{M}^+ - \text{HCl}$ )

Composé 29 : Chlorhydrate du N-isopropyl-N'-carbamoyl-3-phényl-2-propénimidamide

25



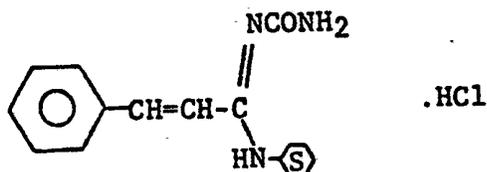
P.F. 165-166°C.

30 IR : 3250, 3150, 1710, 1640, 1600, 1560  $\text{cm}^{-1}$

S.M. : m/e 231 ( $\text{M}^+ - \text{HCl}$ )

Composé 30 : chlorhydrate du N-cyclohexyl-N'-carbamoyl-3-phényl-2-propénimidamide

35

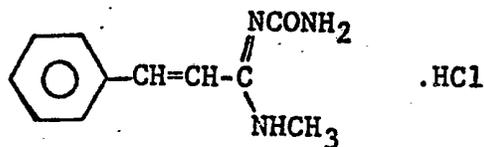


P.F. 180-183°C.

IR : 3250, 3120, 2900, 1720, 1640, 1600, 1560  $\text{cm}^{-1}$

S.M. : m/e 271 ( $\text{M}^+ - \text{HCl}$ )

Composé 31 : N-méthyl-N'-carbamoyl-3-phényl-2-propénimide, HCl

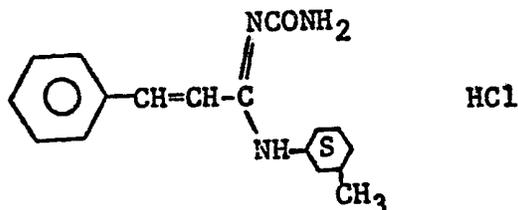


10 P.F. : 175-178°C.

IR: 3250, 3130, 1780, 1660, 1610  $\text{cm}^{-1}$

S.M. : m/e 203 ( $\text{M}^+ - \text{HCl}$ )

Composé 32 : chlorhydrate du N-(3-méthylcyclohexyl)-N'-carbamoyl-3-phényl-2-propénimide



15

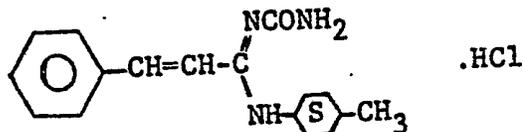
20

P.F. : 169 - 172°C

IR : 3280, 3100, 2910, 2850, 1730, 1650, 1600, 1460  $\text{cm}^{-1}$

S.M. : m/e 285 ( $\text{M}^+ - \text{HCl}$ )

Composé 33 : Chlorhydrate du N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-carbamoyl-3-phényl-2-propénimide



25

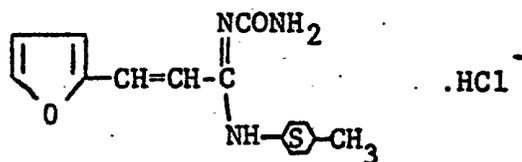
30

P.F. : 157 - 159°C

IR : 3200, 2150, 1660, 1640, 1570, 1535  $\text{cm}^{-1}$

S.M. : m/e 285 ( $\text{M}^+ - \text{HCl}$ )

Composé 34 : chlorhydrate du N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-carbamoyl-3-(2-furyl)-2-propénimide



35

P.F. 185 - 192°C.

IR : 3380, 3270, 1720, 1640,  $\text{cm}^{-1}$

S.M. : m/e 275 ( $\text{M}^+ \ominus \text{HCl}$ )

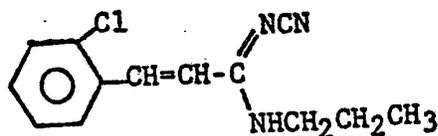
EXEMPLE 8.

5                    Composé 38 : N-n-propyl-N'-cyano-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide.

A. Préparation du chlorhydrate du 3-(o-chlorophényl)-2-propénimidate d'éthyle.

10                    On dissout 10,47 g de 3-(o-chlorophényl)-2-propène-nitrile dans un mélange de 10 ml d'éthanol et 5 ml d'éther. Après avoir introduit 2,34 g d'HCl gazeux dans la solution à 0-3°C, on abandonne une semaine à température ambiante. On ajoute de l'éther et on filtre les cristaux qui précipitent; rendement : 7,44 g du chlorhydrate d'imidate recherché.

15                    B. A la solution de 2,416 g de chlorhydrate du 3-(o-chlorophényl)-2-propénimidate d'éthyle dans 9 ml d'éthanol, on ajoute successivement 0,01 g de triéthylamine et 0,42 g de cyanamide. On agite 1 heure à température ambiante et on élimine le solvant sous vide. On ajoute au résidu de l'acétate d'éthyle et de l'eau. On lave la couche d'acétate d'éthyle à l'eau et on la sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .  
20                    On élimine le solvant par distillation et on redissout le résidu dans 10 ml d'éthanol. On ajoute à la solution 3 ml de n-propylamine et on laisse le mélange reposer une nuit. Après élimination du solvant, on lave le produit avec un mélange acétate d'éthyle/n-hexane,  
25                    1:1. La recristallisation dans l'éthanol donne le composé 38 de formule



P.F. : 134-136°C

IR : (KBr) 3250, 2160, 1640, 1580, 1560, 1540  $\text{cm}^{-1}$

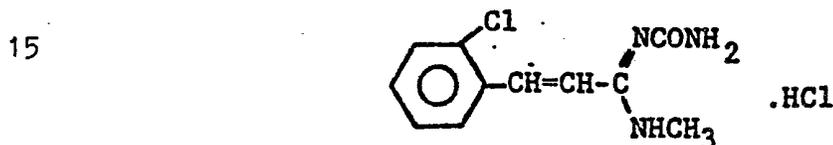
S.M. m/e 247 ( $\text{M}^+$ )

EXEMPLE 9.-

Composé 57 : chlorhydrate du N-méthyl-N'-carbamoyl-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide.

On fait réagir le chlorhydrate du 3-(o-chlorophényl)-2-propénimidate d'éthyle obtenu dans l'exemple 8 A. avec la méthylamine par le mode opératoire de l'exemple 8 B.; on introduit 1,59 g du N-méthyl-N'-cyano-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide obtenu dans 15 ml d'éthanol.

On fait barboter dans cette solution pendant 1 heure, à 0-5°C, de l'HCl gazeux sec. On laisse reposer la solution pendant une nuit. Après élimination de l'éthanol par distillation, on recristallise le résidu dans l'éthanol; on obtient 1,30 g du composé recherché répondant à la formule



et fondant à 223-228°C.

IR (méthode au KBr) : 3350, 3200, 3100, 2830, 1710, 1650, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
 20 S.M. : m/s : 237 ( $\text{M}^+$ -HCl).

EXEMPLE 10.-

En suivant le mode opératoire de l'exemple 8 ou de l'exemple 9, on obtient les composés ci-après :

25 Composé 36: N-méthyl-N'-cyano-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide  
 PF : 200-201°C

S.M. m/e 219 ( $\text{M}^+$ )

Composé 37 : N-éthyl-N'-cyano-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide

PF : 186 - 187°C.

S.M. m/e 233 ( $\text{M}^+$ )

30 Composé 39 : N-isobutyl-N'-cyano-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide

PF : 134 - 136°C.

S.M. m/e 261 ( $\text{M}^+$ )

Composé 40 : N-cyclohexyl-N'-cyano-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide.

35 PF: 166 - 168°C.

S.M. m/e 288 ( $\text{M}^+$ )

- Composé 41 : N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-cyano-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide  
PF : 164 - 166°C.  
S.M. m/e 301 (M<sup>+</sup>)
- 5 Composé 42 : N-isopropyl-N'-cyano-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide  
PF : 144 - 146°C.  
S.M. m/e 247 (M<sup>+</sup>)
- Composé 43 : N-éthyl-N'-cyano-3-(p-chlorophényl)-2-propénimidamide  
10 PF 180 - 184°C.  
S.M. m/e 233 (M<sup>+</sup>)
- Composé 44 : N-isopropyl-N'-cyano-3-(p-chlorophényl)-2-propénimidamide  
PF 177 - 181°C.  
15 S.M. m/e 247 (M<sup>+</sup>)
- Composé 45 : N-n-propyl-N'-cyano-3-(p-chlorophényl)-2-propénimidamide  
PF : 161 - 164°C.  
S.M. m/e 247 (M<sup>+</sup>)
- 20 Composé 46 : N-isobutyl-N'-cyano-3-(p-chlorophényl)-2-propénimidamide  
PF : 180 - 185°C.  
S.M. m/e 261 (M<sup>+</sup>)
- Composé 47 : N-cyclohexyl-N'-cyano-3-(p-chlorophényl)-2-propénimidamide  
25 PF : 210- 212°C.  
S.M. m/e 287 (M<sup>+</sup>)
- Composé 48 : N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-cyano-3-(p-chlorophényl)-2-propénimidamide  
30 PF : 218-220°C.  
S.M. m/e 301 (M<sup>+</sup>)
- Composé 49 : N-méthyl-N'-cyano-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimidamide  
PF: 198-200°C.  
S.M. m/e 215 (M<sup>+</sup>)
- 35 Composé 50 : N-éthyl-N'-cyano-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimidamide

- PF : 156-160°C.  
S.M. m/e 299 ( $M^+$ )  
Composé 51 : N-n-propyl-N'-cyano-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimida-  
mide
- 5 PF: 134 - 140°C  
S.M. m/e 243 ( $M^+$ )  
Composé 52 : N-isopropyl-N'-cyano-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimi-  
damide  
PF : 138 - 143°C.
- 10 S.M. m/e 243 ( $M^+$ )  
Composé 53 : N-isobutyl-N'-cyano-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimida-  
mide  
PF : 140-144 °C  
S.M. m/e 257 ( $M^+$ )
- 15 Composé 54 : N-cyclohexyl-N'-cyano-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimi-  
damide  
PF : 140 - 146°C  
S.M. m/e 283 ( $M^+$ )  
Composé 55 : N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-cyano-3-(p-méthoxyphényl)-2-  
20 propénimidamide  
PF: 158 ÷ 160°C.  
S.M. m/e 297 ( $M^+$ )  
Composé 56 : chlorhydrate du N-isopropyl-N'-carbamoyl-3-(o-chloro-  
phényl)-2-propénimidamide
- 25 PF : 177 - 178°C  
S.M. m/e 265 ( $M^+-HCl$ )  
Composé 58 : chlorhydrate du N-éthyl-N'-carbamoyl-3-(o-chlorophényl)-  
2-propénimidamide  
PF : 175 - 178°C.
- 30 S.M. : 251 ( $M^+-HCl$ )  
Composé 59 : chlorhydrate du N-cyclohexyl-N'-carbamoyl-3-(o-chloro-  
phényl)-2-propénimidamide  
PF : 277 - 279°C.  
S.M. m/e 306 ( $M^+-HCl$ )
- 35 Composé 60 : chlorhydrate du N-n-propyl-N'-carbamoyl-3-(o-chlorophé-  
nyl)-2-propénimidamide

PF : 165-169°C.

S.M. m/e 265 ( $M^+ - HCl$ )

Composé 61 : chlorhydrate du N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-carbamoyl-3-(o-chlorophényl)-2-propénimidamide

5 PF : 210 - 220°C

S.M. m/e 319 ( $M^+ - HCl$ )

Composé 62 : chlorhydrate du N-isopropyl-N'-carbamoyl-3-(p-chlorophényl)-2-propénimidamide

PF : 135 - 137°C

10 S.M. m/e 302 ( $M^+ - HCl$ )

Composé 63 : chlorhydrate du N-cyclohexyl-N'-carbamoyl-3-(p-chlorophényl)-2-propénimidamide

PF : 144-146°C.

S.M. m/e 342 ( $M^+ - HCl$ )

15 Composé 64 : chlorhydrate du N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-carbamoyl-3-(p-chlorophényl)-2-propénimidamide

PF : 127 - 129°C.

S.M. m/e 319 ( $M^+ - HCl$ )

Composé 65 : chlorhydrate de N-isopropyl-N'-carbamoyl-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimidamide

20

PF : 160 - 175°C

S.M. m/e 261 ( $M^+ - HCl$ )

Composé 66 : chlorhydrate du N-cyclohexyl-N'-carbamoyl-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimidamide

25 PF : 130- 135°C

S.M. m/e 301 ( $M^+ - HCl$ )

Composé 67 : chlorhydrate du N-(4-méthylcyclohexyl)-N'-carbamoyl-3-(p-méthoxyphényl)-2-propénimidamide

PF : 175 - 180°C

30 S.M. m/e 315 ( $M^+ - HCl$ )

REVENDEICATIONS  
-----

1. Composés répondant à la formule



dans laquelle

10 A représente un groupe furyle, thiényle, phényle, chloro-  
phényle ou (alcoxy inférieur)-phényle,  
R<sup>1</sup> représente =NCN ou =NCONH<sub>2</sub> et  
R<sup>2</sup> représente -NHR<sup>3</sup> ou -NHNHCOR<sup>4</sup>, R<sup>3</sup> représentant un atome  
15 d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, phényl-(alkyle  
inférieur) ou cyclohexyle, ce dernier pouvant éventuelle-  
ment être substitué par un groupe alkyle inférieur, et R<sup>4</sup>  
un groupe alkyle inférieur, et  
leurs sels formés par addition avec des acides acceptables pour  
l'usage pharmaceutique.

20 2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce  
que :

A représente un groupe furyle, thiényle, phényle, chloro-  
phényle ou méthoxyphényle,  
R<sup>1</sup> représente =NCN ou =NCONH<sub>2</sub> et  
25 R<sup>2</sup> représente -NHR<sup>3</sup> ou -NHNHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup> représentant un atome  
d'hydrogène, un groupe alkyle en C 1-C 4, un groupe phéné-  
thyle ou un groupe cyclohexyle éventuellement substitué  
par un groupe alkyle inférieur.

3. Composés selon la revendication 1, à l'état de sels formés par addition avec des acides acceptables pour l'usage pharmaceutique.

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que A représente un groupe furyle.

5. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que A représente un groupe thiényle.

6. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que A représente un groupe phényle, chlorophényle ou (alcoxy inférieur)-phényle.

7. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que R<sup>1</sup> représente =NCN.

8. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que R<sup>1</sup> représente =NCONH<sub>2</sub>.

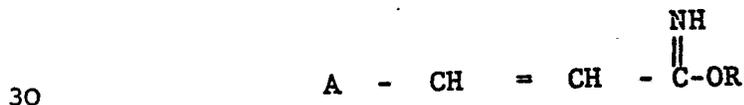
9. Composés selon la revendication 7, caractérisés en ce que R<sup>2</sup> représente -NHR<sup>3</sup>.

10. Composés selon la revendication 8, caractérisés en ce que R<sup>2</sup> représente -NHR<sup>3</sup>.

11. Composés selon la revendication 7, caractérisés en ce que R<sup>2</sup> représente -NHNHCOR<sup>4</sup>.

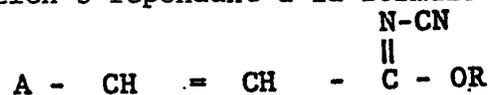
12. Composés selon la revendication 8, caractérisés en ce que R<sup>2</sup> représente -NHNHCOR<sup>4</sup>.

13. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 dans lesquels R<sup>1</sup> représente un groupe =NCN, les autres symboles ayant les significations indiquées dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un imino-éther de formule



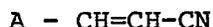
dans laquelle R représente un groupe alkyle et A a les significations indiquées dans la revendication 1,

avec le cyanamide, ce qui donne un N-cyano-2-propénimide substitué en position 3 répondant à la formule



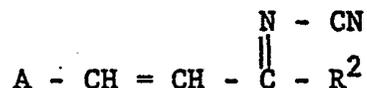
dans laquelle R et A ont les significations indiquées ci-dessus, qu'on fait réagir avec une amine de formule  $H_2NR^3$  ou un hydrazide de formule  $H_2NNHCOR^4$ ,  $R^3$  et  $R^4$  ayant les significations indiquées dans la revendication 1.

5 14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'imino-éther qui sert de produit de départ a été préparé à partir d'un nitrile correspondant de formule



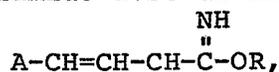
10 dans laquelle A a les significations indiquées dans la revendication 1, par traitement à l'aide d'un alcool en présence d'un catalyseur acide ou basique.

15 15. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 dans lesquels  $R^1$  représente un groupe  $=NCONH_2$ , caractérisé en ce que l'on fait réagir un N'-cyano-2-propénimidamide de formule

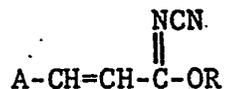


20 dans laquelle A et  $R^2$  ont les significations indiquées dans la revendication 1, avec l'acide chlorhydrique dans l'alcool ou dans l'eau.

25 16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que le N'-cyano-2-propénimidamide de départ a lui-même été obtenu par réaction du cyanamide avec un imino-éther de formule



30 dans laquelle R représente un groupe alkyle et A a les significations indiquées dans la revendication 15, la réaction donnant un N-cyano-2-propénimidate substitué en position 3 qui répond à la formule



35 dans laquelle R et A ont les significations indiquées ci-dessus, qu'on fait réagir avec une amine de formule  $H_2NR^3$  ou un hydrazide de formule  $H_2NNHCOR^4$ ,  $R^3$  et  $R^4$  ayant les significations indiquées dans la revendication 15.

17. A titre de médicaments nouveaux, utiles notamment en tant qu'inhibiteurs des sécrétions gastriques et agents anti-ulcère peptique, les composés selon la revendication 1.

5 18. Compositions thérapeutiques contenant en tant que substance active un composé selon la revendication 1.