

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

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

**2 531 706**

②1 N° d'enregistrement national :

**82 14125**

⑤1 Int Cl<sup>3</sup> : C 07 D 307/52; A 61 K 31/44; C 07 D 407/12.

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.

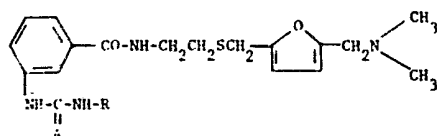
⑦2 Inventeur(s) : Dino Nisato et Sergio Boveri.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Beau de Loménie.

⑤4 Benzamides, leurs sels, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les renfermant.

⑤7 Benzamides à action antagonisant les récepteurs H<sub>2</sub> de  
l'histamine de formule :



dans laquelle A représente O, S, ou N—CN et R représente  
alkyle, phényle, pyridyle ou pyridyle 1-oxyde, éventuellement  
substitués, leurs sels, un procédé pour leur préparation et  
compositions pharmaceutiques les renfermant.

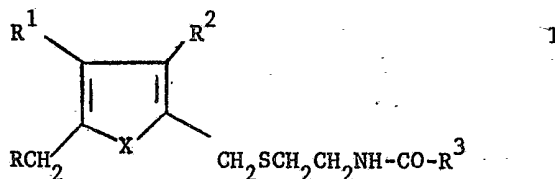
FR 2 531 706 - A1

Benzamides, leurs sels, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les renfermant.

La présente invention concerne des uréido, thiouréido et cyanoguanidino benzamides ayant une activité bloquant les récepteurs  $H_2$  de l'histamine, leurs sels, un procédé pour leur préparation et des compositions pharmaceutiques les renfermant en tant qu'ingrédients actifs.

La demande de brevet français publiée sous le n° 2 471 376 décrit et revendique des composées ayant la formule

10



où R est le groupe diméthylamino ou 1-pyrrolidinyle;  $R^1$  et  $R^2$  représentent chacun l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ ;  $R^3$  est l'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1-C_3$  (substitué de manière facultative par un membre choisi dans le groupe se composant de groupes cyano, alkoxy en  $C_1-C_3$ , phényle, et d'un groupe hétérocyclique pentagonal ou hexagonal), un groupe cycloalkyle en  $C_3-C_6$ , un groupe alkényle en  $C_2-C_5$  (substitué de manière facultative par un membre choisi dans le groupe se composant de groupes alkoxy en  $C_1-C_3$ , phényle et phénoxy), un groupe aryle en  $C_6-C_{10}$  (substitué de manière facultative par un ou deux membres choisis dans le groupe se composant de groupes hydroxy, halogène, nitro, sulfamoyle, alkyle en  $C_1-C_3$ , alkoxy en  $C_1-C_3$ , alkanoyle en  $C_1-C_3$ , alkoxy-carbonyle en  $C_2-C_4$ , dialkylamino en  $C_2-C_4$  et alkanesulfonyle en  $C_1-C_3$ ), ou un groupe hétérocyclique pentagonal ou hexagonal (éventuellement substitué par un membre choisi dans le groupe se composant de groupes oxo, halogène, alkyle en  $C_1-C_3$  et alkoxy en  $C_1-C_3$ ) et X est l'oxygène ou le soufre, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, pharmaceutiquement acceptables.

30

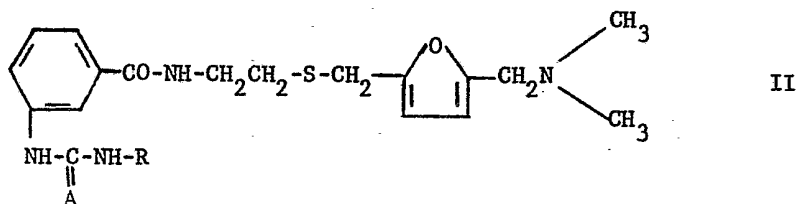
Parmi les produits décrits dans la demande de brevet ci-dessus, le composé de formule I où R = diméthylamino,  $R^1 = R^2 = H$  et  $R^3 = 4$ -sulfamoylphényle, à savoir la N-[2-(5-dimé-

thylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]-4-sulfamoylbenzamide, sous forme d'oxalaté, montre une valeur de  $DE_{50}$  de 2,54 mg/kg dans l'activité d'inhibition de la sécrétion d'acide de l'estomac chez le rat.

5 La demande de brevet français ci-dessus ne comprend, dans sa formule générale, aucun benzamide substitué dans le noyau benzénique par un groupe uréido, thiouréido ou guanidino.

10 On a maintenant trouvé que de nouveaux benzamides, présentant un groupe uréido, thiouréido ou guanidino dans la position méta de noyau benzénique, possèdent une bonne action antagonisant les récepteurs  $H_2$  de l'histamine et que cette action est de longue durée.

15 Ainsi la présente invention, selon un de ses aspects, a pour objet des benzamides de formule

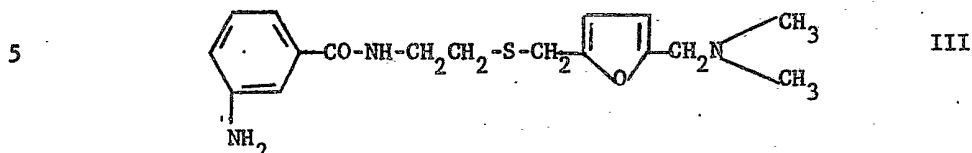


20 dans laquelle A représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupe N-CN et R représente un groupe alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe pyridyle ou un groupe pyridyle 1-oxyde, éventuellement substitués, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

25 Les sels pharmaceutiquement acceptables comprennent les sels non toxiques dérivés d'acides minéraux ou organiques tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, le succinate, le tartrate, le citrate, le fumarate, le maléate, le 4,4'-méthylènebis-(3-hydroxy-2-naphtoate), ci-après désigné  
30 "pamoate", le 2-naphtalènesulfonate, ci-après désigné "napsylate", le méthanesulfonate, ci-après désigné "mésylate", le p-toluène-sulfonate, ci-après désigné "tosylate", et similaires.

Selon un autre de ses aspects, la présente

invention a pour objet un procédé pour la préparation des composés de formule II ci-dessus, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on traite le 3-amino-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide de formule



avec un composé de formule



dans laquelle Y représente deux groupes méthylthio et R' représente CN ou bien Y représente un atome d'oxygène ou de soufre et R' a la même signification donnée ci-dessus à R, dans un solvant organique à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant employé et, lorsque Y représente deux groupes méthylthio et R' représente CN, on traite le produit résultant avec une amine de formule R-NH<sub>2</sub>, où R est tel que défini ci-dessus, dans un solvant organique; et on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu dans ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10

15

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

20

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne, en tant que produit intermédiaire, le 3-amino-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide de formule III ci-dessus ainsi que ses sels d'addition.

25

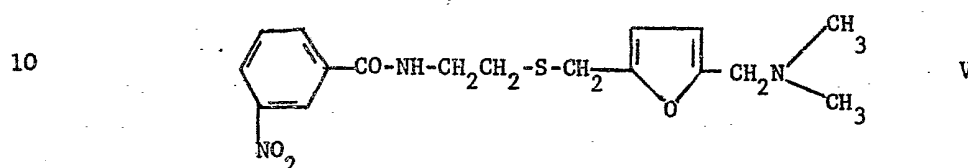
Ledit composé, qui n'est pas décrit en littérature et qui n'est pas compris dans la demande de brevet français n° 2 471 376, représente l'intermédiaire clé pour le procédé de la présente invention, mais il est également utile pour la préparation des amidobenzamides décrits dans la demande de brevet européen 42 401 252.0 déposée le 5 juillet 1982.

30

En fait, on a trouvé qu'à partir de la nouvelle

amine III on peut préparer, par simple réaction avec un dérivé fonctionnel d'un acide carboxylique ou sulfonique, toute la série des amidobenzamides décrite dans la demande de brevet européen ci-dessus. On évite ainsi de devoir préparer, pour chaque synthèse, des intermédiaires particuliers.

Le 3-amino-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)-éthyl]benzamide peut être préparé par réduction du composé nitré correspondant de formule



en utilisant, comme agent réducteur, l'hydrogène naissant de la réaction entre un métal, tel que le fer, et l'acide chlorhydrique.

15 Le produit est isolé selon les méthodes conventionnelles sous forme d'une huile assez instable à la chaleur et même à la température ambiante qui doit être conservée au frais. Sous forme de sel, il peut être conservé sans problèmes; l'oxalate est particulièrement préféré.

20 De toute façon, le 3-amino-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide base libre que l'on obtient à la fin de la réaction est suffisamment pure pour sa transformation dans les benzamides de la présente invention.

25 Le composé de départ V, à savoir le 3-nitro-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthyl]benzamide, est également nouveau, mais il peut être aisément préparé selon le procédé décrit dans la demande de brevet français publiée au n° 2 471 376 citée ci-dessus.

30 Les benzamides de formule II ci-dessus, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, agissent comme antagonistes sélectifs des récepteurs  $H_2$  de l'histamine et sont donc utiles pour le traitement de la maladie ulcéreuse.

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.

5 L'activité antagoniste des amidobenzamides de la présente invention vers les récepteurs  $H_2$  gastriques de l'histamine a été confirmée dans le test de l'activité anti-sécrétoire basé sur l'antagonisme pour l'hypersécrétion provoquée par l'histamine chez le rat selon la méthode de Ghosh et Schild  
10 (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 mcmol/kg/h et l'on mesure la sécrétion gastrique par perfusion d'une solution physiologique à une vitesse constante dans l'estomac de l'animal.

15 Le tableau I montre, pour trois composés représentatifs de la présente invention, désignés par leurs codes SR 57 914, SR 57 934 et SR 57 970 et pour trois produits de référence, la 2-cyano-1-méthyl-3-[2[(5-méthylimidazol-4-yl)méthylthio]éthyl] guanidine, ci-après désignée par sa Dénomination Com-  
20 mune Internationale "cimétidine", la N-[2-[[5-[(diméthylamino)méthyl]-furfuryl]thio]éthyl]-N'-méthyl-2-nitro-1,1-éthènediamine ci-après désignée par sa Dénomination Commune Internationale "ranitidine" et le N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-yl)méthylthio]éthyl]-4-sulfamoylbenzamide, décrit dans la demande de brevet  
25 français 2 471 376 citée ci-dessus, ci-après désigné "Composé A", la dose (en mcmol/kg par voie veineuse en dose unique) qui inhibe de 50 % l'hypersécrétion gastrique provoquée par l'histamine ( $DI_{50}$ ), qui représente l'index de l'activité  $H_2$ -bloquante gastrique.

TABLEAU 1

Composé	DI <sub>50</sub> (mmol/kg)	Puissance relative (cimétidine = 1)
Cimétidine	0,95	1,00
Ranitidine	0,25	3,80
Composé A	2,26	0,42
SR 57 914	0,45	2,11
SR 57 934	1,53	0,62
SR 57 970	0,50	1,90

De ce tableau il ressort que les composés représentatifs de la présente invention sont tous plus actifs que le Composé A et que la majorité d'entre eux a une activité comparable ou supérieure à celle de la cimétidine.

L'activité antisécrétoire des produits de la présente invention a été évaluée chez le chat porteur de fistule gastrique selon la méthode de Emas et al. (Gastroenterology, 1960; 39, 771) en utilisant, comme hypersécréteur, le dimaprit à la dose de 640 mcg/kg/h. Dans ces conditions, un composé représentatif de la présente invention, le SR 57 914, administré par voie intragastrique une heure avant la perfusion du dimaprit, antagonise de manière dose-dépendante l'hypersécrétion provoquée par le dimaprit. Son activité est supérieure à celle de la cimétidine utilisée comme composé de référence. De plus, le produit de la présente invention montre une plus longue durée d'action par rapport à la cimétidine et à la ranitidine.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne ainsi des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant qu'ingrédients actifs, les benzamides de formule II ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition acceptables du point de vue pharmaceutique.

Les compositions pharmaceutiques à action H<sub>2</sub>-bloquante de la présente invention peuvent être formulées pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-

veineuse, transdermique ou rectale, en mélangeant les ingrédients actifs avec des supports pharmaceutiques classiques. Elles peuvent être administrées aux animaux et aux êtres humains dans le traitement de l'hypersécrétion gastrique et de l'ulcère peptique sous des formes unitaires d'administration.

Afin d'obtenir l'effet  $H_2$ -bloquant désiré, la dose de principe actif peut varier entre 1 et 100 mg par kg de poids et par jour, de préférence 10 à 50 mg par kg de poids et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 10 à 1 000 mg, de 100 à 500 de préférence, d'ingrédient actif en combinaison avec un support pharmaceutique. Grâce à la longue durée d'action des composés de la présente invention, cette dose unitaire peut être administrée une ou, au maximum, deux fois par jour.

Les formes unitaires d'administration comprennent les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales et les tablettes pour l'administration sublinguale, les suppositoires ainsi que les ampoules utiles pour une administration parentérale.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de sucrose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent continuellement une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant acalorique, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granulats dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en



suspension, tels que la polyvinylpyrrolidone et similaires, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une application rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylène-glycols.

Pour une administration orale en gouttes ou pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

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

#### Exemple 1

a) 3-nitro-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl] benzamide

A une solution de 10,7 g de 2-(5-diméthylamino-méthylfuran-2-ylméthylthio)éthylamine et de 5,86 g de 4-diméthylaminopyridine dans 100 ml de chlorure de méthylène, on ajoute, goutte à goutte, sous agitation et à la température de -5 à 0°C, une solution de 9,5 g de chlorure de 3-nitrobenzoyle dans 50 ml de chlorure de méthylène; puis on agite le mélange réactionnel 30 minutes à 0°C et, ensuite, 2 heures à la température ambiante. On évapore à sec sous pression réduite, on reprend le résidu avec 100 ml d'acide chlorhydrique N, on lave la solution acide deux fois avec 30 ml d'acétate d'éthyle et l'on ajuste son pH à 7,8. On extrait avec de l'acétate d'éthyle contenant 10 % d'éthanol, on sèche la solution organique sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore. On obtient 16 g de base libre sous forme d'une huile jaune pâle.

On dissout l'huile ainsi obtenue dans de l'isopropanol et on traite la solution résultante avec de l'acide oxalique

en isopropanol. On obtient ainsi 17,8 g d'oxalate de 3-nitro-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide;

F. 146-148°C.

b) 3-amino-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]

5 benzamide

A une suspension de 13 g de 3-nitro-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide et 8 g de fer métallique, lavé au préalable avec de l'acide chlorhydrique 2 N, dans un mélange de 50 ml d'eau et de 50 ml de méthanol, on ajoute, 10 goutte à goutte et sous agitation, de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 5, puis on chauffe le mélange 2 heures au reflux. Après refroidissement, on filtre et on lave à fond le précipité avec du méthanol. La solution ainsi obtenue est ensuite évaporée sous pression réduite pour éliminer le méthanol. On ajuste le pH de la 15 solution aqueuse à 10 avec de l'hydroxyde de sodium et on élimine le précipité inorganique qui s'est formé, après l'avoir lavé à l'éthanol. On extrait la solution 4 fois avec 40 ml d'acétate d'éthyle contenant 10 % d'éthanol, on sèche la solution dans l'acétate d'éthyle sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore à 20 sec. On obtient 9 g de 3-amino-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide base sous forme d'une huile.

On dissout le produit ainsi obtenu dans de l'éthanol et l'on traite la solution alcoolique avec de l'acide oxalique dans de l'éthanol à 95 %. On obtient ainsi 13 g d'oxalate de 3- 25 amino-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide; F. 112-115°C.

#### Exemple 2

A une solution de 6 g de 3-amino-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide dans 50 ml d'éthanol absolu, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 2,3 g d'isocyanate de méthyle dans 10 ml d'éthanol absolu, puis on abandonne le mélange 30 minutes à la température ambiante et on la chauffe 30 ensuite à 50°C pendant 2 heures. On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'acide chlorhydrique dilué, 35 on extrait la solution aqueuse deux fois avec 100 ml d'acétate d'éthyle et on la traite avec de l'hydroxyde de sodium concentré

jusqu'à pH nettement basique. On extrait trois fois avec 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave à l'eau la phase organique, on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore à sec. On obtient ainsi le 3-(3-méthyluréido)-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide sous forme d'une huile qui est dissoute dans l'isopropanol et traitée avec une solution de 1,5 g d'acide oxalique dans l'isopropanol. On obtient un solide blanc après cristallisation dans l'éthanol 95 %, ce qui donne 4,5 g d'oxalate de 3-(3-méthyluréido)-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide; F. 156-158°C. Numéro de code : SR 57 934 A.

De la même façon, par réaction de 10 g de 3-amino-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide dans 50 ml d'éthanol avec 9 g d'isocyanate de phényle, on obtient, par cristallisation dans l'acétate d'éthyle, 7,5 g de 3-(3-phényluréido)-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide; F. 133-135°C. Numéro de code : SR 57 972.

De même, à partir de 5 g de 3-amino-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide et 1,4 g d'isothiocyanate de méthyle dans 60 ml d'éthanol, on obtient, par cristallisation dans l'éthanol 95 %, 2,5 g de 3-(3-méthylthiouréido)-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide; F. 155-157°C. Numéro de code : SR 57 914.

### Exemple 3

On chauffe au reflux pendant 30 heures un mélange de 20 g de 3-amino-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide et 8,8 g de cyanodithioiminocarbonate de diméthyle dans 150 ml d'éthanol absolu, puis on concentre sous pression réduite et on pose l'huile brute obtenue sur une colonne de silice en éluant avec un mélange chloroforme : méthanol 4 : 1. On réunit les fractions suffisamment pures et l'on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 6,5 g de 3-(3-cyano-2-méthylisothiouréido)-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide sous forme d'une huile qui est mélangée à 10 ml d'une solution à 33 % de méthylamine en éthanol. Le mélange ainsi obtenu est abandonné 48 heures à la température ambiante, puis on élimine l'excès de méthylamine sous pression réduite. On obtient 5 g d'une huile qui est soumise à une chromatographie flash sur silice en

éluant avec un mélange chloroforme : méthanol 1 : 1. On évapore les fractions pures réunies et l'on cristallise le résidu deux fois dans l'isopropanol. On obtient 2,5 g de 3-(2-cyano-3-méthylguanidino)-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide; F. 140-142°C.

#### Exemple 4

Comprimés à base d'un des composés décrits aux exemples 2 et 3 ayant la composition suivante :

	substance active	100 mg
10	lactose	70 mg
	fécule de pommes de terre	40 mg
	polyvinylpyrrolidone	8 mg
	stéarate de magnésium	2 mg

On humecte le mélange de la substance active avec le lactose et la fécule de pommes de terre par une solution alcoolique de polyvinylpyrrolidone à 15 %, on fait passer le granulé formé à travers un tamis de 1 mm, on le mélange avec le stéarate de magnésium et on forme des comprimés par compression. Poids d'un comprimé : 220 mg.

#### Exemple 5

On trouve de façon connue les comprimés fabriqués comme décrit à l'exemple 4 d'un enrobage pour dragées consistant essentiellement en sucre et talc et on polit les dragées finies par de la cire d'abeilles. Poids d'une dragée : 300 mg.

#### Exemple 6

Gélules à base d'un des composés décrits aux exemples 2 et 3 ayant la composition suivante :

	principe actif	200 mg
	amidon de maïs	90 mg
30	talc	10 mg

On mélange intimement le principe actif et les excipients et l'on introduit le mélange ainsi obtenu dans des gélules de gélatine de dimension 1. Contenu d'une gélule : 300 mg.

#### Exemple 7

Suppositoires à base d'un des composés décrits aux exemples 2 et 3 ayant la composition suivante :

principe actif 300 mg

masse pour suppositoires

(Witespol W 45) 1.450 mg

- 5 On met en suspension la substance active finement pulvérisée dans la masse pour suppositoires à 37°C et on verse le mélange dans des moules légèrement refroidis au préalable. Poids d'un suppositoire : 1.750 mg.

Exemple 8

- 10 Comprimés à base d'un des composés décrits aux exemples 2 et 3 ayant la composition suivante :

principe actif 150 mg

cellulose microcristalline 75 mg

lactose 100 mg

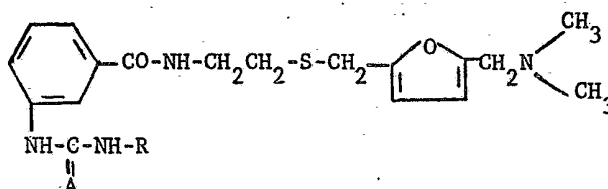
stéarate de magnésium 7 mg

15 talc 18 mg

- On fait passer les poudres à travers un tamis de 0,3 mm, puis on mélange les ingrédients jusqu'à ce qu'on obtienne un mélange homogène qui est comprimé et granulé. Les granules ainsi obtenus sont utilisés pour former des comprimés par compression.
- 20 Poids d'un comprimé : 350 mg.

# REVENDICATIONS

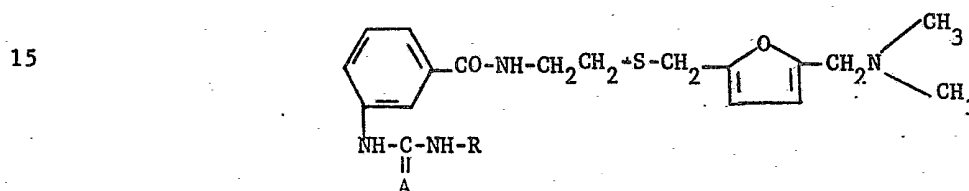
1. Benzamides de formule



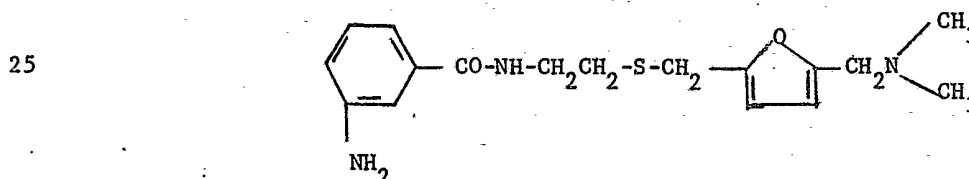
- 5 dans laquelle A représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe N-CN et R représente un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe pyridyle ou un groupe pyridyle 1-oxyde, éventuellement substitués; ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 10 2. 3-(3-méthylthiouréido)-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

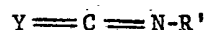
3. Procédé pour la préparation d'un composé de formule



- 20 dans laquelle A représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe N-CN et R représente un groupe alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe pyridyle ou un groupe pyridyle 1-oxyde, éventuellement substitués, caractérisé en ce que l'on traite le 3-amino-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide de formule



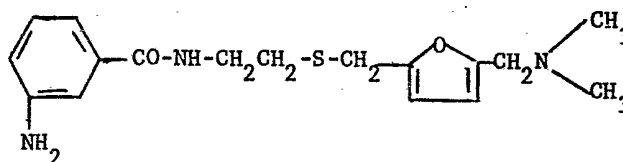
avec un composé de formule



dans laquelle Y représente deux groupes méthylthio et R' représente CN ou bien Y représente un atome d'oxygène ou de soufre et R' a la même signification donnée ci-dessus à R, dans un solvant organique à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant employé et, lorsque Y représente deux groupes méthylthio et R représente CN, on traite le produit résultant avec une amine de formule R-NH<sub>2</sub>, où R est tel que défini ci-dessus, dans un solvant organique; et on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu dans ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le produit de départ, 3-amino-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide, ou un de ses sels, est préparé par réduction du 3-nitro-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide en utilisant, comme agent réducteur, l'hydrogène naissant de la réaction entre fer et acide chlorhydrique.

5. 3-amino-N-[2-(5-diméthylaminométhylfuran-2-ylméthylthio)éthyl]benzamide de formule



et ses sels d'addition d'acides.

6. Composition pharmaceutique renfermant, en tant que principe actif, un composé selon une des revendications 1 et 2.

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, sous forme d'unité de dosage, dans laquelle chaque unité de dosage contient de 10 à 1 000 mg d'ingrédient actif en mélange avec un excipient pharmaceutique.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, contenant de 100 à 500 mg d'ingrédient actif par unité de dosage.