

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 524 887

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 06128

(54) Nouvelles cyanoguanidines, leur procédé d'obtention et les compositions pharmaceutiques en renfermant.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 405/06; A 61 K 31/445; C 07 D 405/04.

(22) Date de dépôt..... 8 avril 1982.
(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 41 du 14-10-1983.

(71) Déposant : BOUCHARA Emile. — FR.

(72) Invention de : Pierre-Jean Cornu, Claude Perrin, Bernard Dumaître et Gilles Streichenberger.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Jean-François Burtin,
5 bis, rue Parmentier, 92200 Neuilly-sur-Seine.

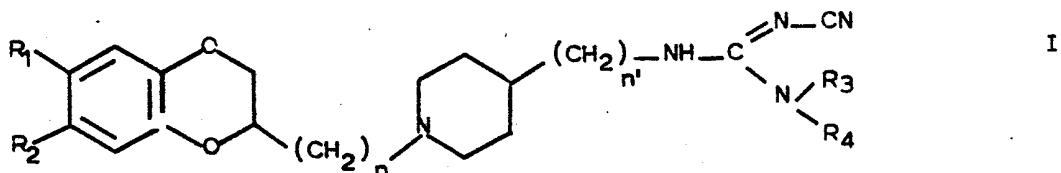
D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés, de la guanidine ainsi que leurs procédés d'obtention.

Elle a plus particulièrement pour objet de nouvelles N-Cyano guanidines liées à un cycle pipéridine substitué.

5 Elle a spécifiquement pour objet des [2,3 dihydro-benzo 1,4 - dioxinyl-2] alcoyl pipéridinyl-4 (N-cyano N'- R) guanidines de formule générale I



dans laquelle R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical alcoxy inférieur, un halogène ou un radical trifluorométhyle

R₃ représente un radical alcoyle inférieur, un radical alcényle inférieur, un radical cycloalcoyle inférieur ou un radical hétérocyclanylique ayant 5, 6 ou 7 chaînons

R₄ représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur 15 ou le reste acyle d'un acide organique carboxylique

ou R₃ et R₄ forment ensemble le reste alcoylène d'un hétérocycle azoté comportant éventuellement un autre hétéroatome

n est égal à 1, 2 ou 3
et n' est égal à 0 ou à 1

La formule générale I représente une des structures possibles des cyanoguanidines. En milieu acide l'un quelconque des azotes de la fonction guanidine peut être protoné. Il en résulte que les composés selon l'invention peuvent exister sous 5 les deux formes tautomères imino-cyanoamine et amino-cyanoimine.

En outre, le groupe cyano peut se trouver d'un côté ou de l'autre du plan déterminé par la double liaison - C = N. Il en résulte une possibilité d'isomérie syn et anti.

Les formes tautomères et les formes isomères font partie 10 de l'invention.

L'invention se rapporte aussi aux sels d'addition avec un acide minéral ou organique, de préférence un acide thérapeutiquement compatible, d'un composé de formule générale I.

L'invention se rapporte encore aux formes optiquement 15 actives des composés de formule générale I ainsi qu'aux diastéréoisomères des composés de formule générale I.

Parmi les sels d'addition des composés de formule générale I, on pourra citer plus particulièrement les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates, thiosulfates, 20 les formiates, acétates, maléates, fumarates, benzoates, dichloro 2,6- benzoates, citrates, tartrates, (méthoxy salicylates), 3, 4, 5- triméthoxy benzoates, les vanillates, les O-carbéthoxy syringoates, les naphtoates, les benzène sulfonates, les méthane sulfonates, les iséthionates, les 25 nicotinates, les isonicotinates, les embonates et les glucose phosphates.

Pour autant que l'invention soit concernée, un radical alcoyle inférieur est une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 6 atomes de Carbone en chaîne droite ou ramifiée, comme par 30 exemple le méthyle, l'éthyle, l'isopropyle, le secbutyle, le terbutyle, le pentyle, le néopentyle et le n-hexyle.

Un radical alcoxy inférieur à de 1 à 6 atomes de Carbone dans la chaîne alcoyle qui peut être droite ou ramifiée comme un méthoxy, un éthoxy, un isopropoxy, un terbutoxy, ou un pentyloxy.

- 5 Un radical acyle est dérivé d'un acide organique carboxylique ayant de 1 à 12 atomes de Carbone, comme par exemple un acide alcoyl carboxylique, un acide arylcarboxylique, un acide arylalcoyl carboxylique, un acide cycloalcoyl-carboxylique ou un acide hétéroaryl carboxylique. On pourra
10 citer à cet égard un acétyle, un butyryle, un benzoyle, un 3, 4, 5- triméthoxybenzoyle, un cyclopropylcarbonyle ou un nicotinoyle.

La signification des paramètres n et n' est importante et joue un rôle significatif dans les propriétés pharmacologiques
15 des composés de formule générale I. L'intensité ou la durée d'action des composés, selon l'invention, peut être modulée en modifiant la longueur de la chaîne carbonée de l'une ou l'autre partie de la molécule.

Lorsque R₃ et R₄ forment ensemble la chaîne alcoylène
20 d'un hétérocycle azoté, ils représentent un cycle pipéridinyl, pyrrolidinyl, hexahydropyrimidinyl, hexaméthylène imino, heptaméthylène imino, morpholyl, tétrahydrothiazinyl.

Parmi les composés de l'invention on citera plus particulièrement :

- 25 - la 1- [(2,3 dihydro[4H](1,4- benzodioxin - 2 yl) méthyl]
 4- (N-cyano N' - méthyl guanidinyl) piperidine
 - la 1- [2,3 - dihydro[4H](1,4- benzodioxin - 2 yl) méthyl]
 4 (N-cyano N' - méthyl) guanidinyl méthyl pipéridine
 - la 1- [2,3 - dihydro[4H](1,4- benzodioxin - 2 yl) méthyl]
30 4- (N-cyano N' - allyl) guanidinyl méthyl pipéridine

- la 1- [2,3- dihydro[4H] 1,4- benzodioxin- 2 yl) méthyl]
4- (N-cyano N'- (1-méthyl propyl) guanidinyl méthyl
pipéridine
- la 1- [2,3- dihydro[4H] 1,4- benzodioxin- yl) méthyl]
5 4- (N- cyano N'- cyclopropyl) guanidinyl méthyl pipéridine

Les composés selon l'invention se distinguent par leurs propriétés pharmacologiques intéressantes et notamment par leurs propriétés anti-hypertensives et vaso-dilatatrices associées à une action sédative sur le SNC. Du fait de leur 10 haut niveau d'activité, les composés de formule générale I ou leurs sels d'addition trouvent un emploi en thérapeutique humaine ou animale comme principes actifs de médicaments destinés à combattre ou à réduire les effets de la maladie hypertensive.

15 A ces fins ils sont utilisés sous forme de compositions pharmaceutiques destinées à l'administration par voie parentérale, buccale, rectale ou sublinguale.

Les compositions pharmaceutiques renferment, comme principe actif, au moins un composé de formule générale I ou 20 un de ses sels d'addition avec un acide minéral ou organique, en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte, pharmaceutiquement acceptable.

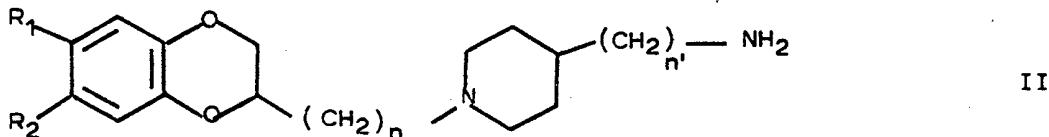
On pourra citer comme formes d'administration préférées les comprimés nus ou enrobés, les capsules, les gélules, les 25 dragées, les comprimés à noyaux multiples, les gouttes, les solutions ou suspensions buvables ; les solutés ou suspensions injectables répartis en ampoules, en flacons multidoses ou en seringues auto-injectables ; les suppositoires ; les comprimés sublinguaux.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent en outre renfermer un ou d'autres principes actifs d'action similaire, complémentaire ou synergique. On pourra ainsi ajouter un diurétique du type thiazidique ou du type 5 triaminoptéridine ; ou un agent beta bloqueur comme le propranolol ou le pindolol.

La posologie journalière peut varier entre des limites larges en fonction de l'indication thérapeutique, de la voie d'administration, de l'âge du malade et de l'ancienneté de la 10 maladie hypertensive. En règle générale, chez l'adulte la posologie s'échelonne entre 0,1 et 50 mg par prise et entre 0,1 et 150 mg par jour.

D'une manière préférée, les compositions pharmaceutiques selon l'invention renferment entre 0,1 et 25 mg par prise 15 unitaire de principe actif.

L'invention comprend aussi un procédé pour préparer les composés de formule générale I caractérisé en ce que l'on fait réagir une 4- amino-pipéridine de formule générale II



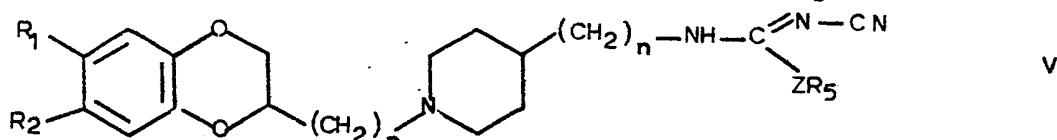
avec un réactif de cyanoimination choisi dans le groupe 20 constitué parmi les cyanoimino isodithiocarbamates d'alcoyle de formule générale III



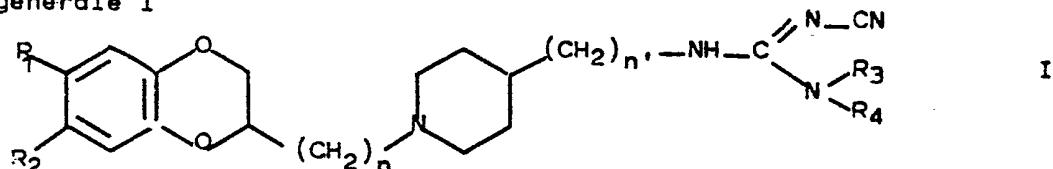
dans laquelle R₅ et R₆ sont des radicaux alcoyle inférieur et les cyanoimino isothiocarbamates mixtes d'alcoyle de formule générale IV



dans laquelle R_5 et R_6 sont définis comme précédemment pour former l'isothiourée ou l'isourée de formule générale V.

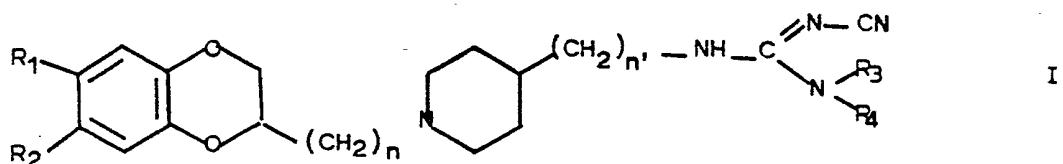


5 dans laquelle les substituants R₁, R₂, R₅, n et n' sont, définis comme précédemment et Z est de l'oxygène ou du soufre, que l'on fait réagir avec une amine primaire ou secondaire de formule R₃ NH R₄ pour obtenir la cyanoguanidine de formule générale I



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , n et n' sont définis comme précédemment et R_4 est de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur.

10 que l'on peut si désiré, lorsque R₄ est de l'hydrogène,
acyler par action d'un dérivé fonctionnel d'acide carboxylique
pour former une N' - acyl N- cyano-guanidine de formule
générale I



dans laquelle R₁, R₂, R₃, n et n' ont les définitions antérieures et R₄ le reste acyle d'un acide carboxylique ayant de 1 à 12 atomes de carbone ou bien encore dédoubler par action d'un acide organique 5 optiquement actif en ses somères optiques ou bien encore salifier par addition d'un acide minéral ou organique.

Les 4- amino pipéridines de formule générale II peuvent être également obtenues lorsque n' est égal à zéro - 10 par un procédé qui consiste à condenser un ester réactif de (benzodioxanyl)- alcoyle avec une pipéridone bloquée, libérer la fonction cétone bloquée par hydrolyse pour former une 1-(benzodioxanyl) alcoyl pipéridine 4- one, condenser celle-ci avec l'hydroxylamine ou un de ses sels pour former une oxime 15 que l'on réduit au moyen d'un hydrure mixte en l'amine correspondante.

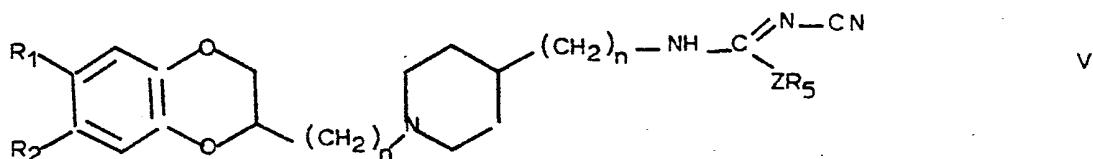
L'ester réactif de benzodioxanyl alcoyle est de préférence un chlorure, un bromure, un iodure, un méthane sulfonate ou un p. toluène sulfonate.

20 La réaction de condensation avec la pipéridone s'effectue en milieu polaire, de préférence en présence d'un iodure de métal alcalin. Le solvant polaire est en général la pyridine, le diméthyl formamide, la méthyl éthyl cétone ou l'hexaméthyl phosphorotriamide.

25 L'hydrure mixte de métal alcalin est un alumino-hydru de sodium ou de lithium, le borohydru de sodium ou de potassium, le triméthoxy borohydru de lithium ou le cyano-borohydru de lithium.

L'hydrolyse de la pipéridone bloquée est effectuée soit par action d'un acide minéral ou organique aqueux ou par échange de fonction avec un acide cétonique ou aldehyde. Le bloquage peut être assuré sous forme de cétal dialcoylique ou de dioxolane substitué ou non, ou bien encore de thiocétal. Parmi les agents d'hydrolyse on citera plus particulièrement l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide p. toluène sulfonique.

L'invention comprend encore en tant que moyens nécessaires pour la réalisation de l'invention, les isothio ou les iso urées de formule générale V



dans laquelle la définition des substituants R₁, R₂, R₅ n et n' demeure celle fournie précédemment et Z est de l'oxygène ou du soufre.

Les exemples suivants illustrent l'invention. Ils ne la limitent en aucune façon.

Ex1

4-[2,3- dihydro[4H] (1,4- benzodioxin- 2 yl) méthyl]
1-(N- cyano N' méthylguanidinyl)pipéridine.

Stade A

(2,3 dihydro-[4H] 1,4 benzodioxin- 2 yl méthyl) - 1 pipéridone
éthylènecétal

On porte 17 heures à l'ébullition avec agitation, un mélange de 184 g de 8- aza 1,4 dioxaspiro (4-5) décane 320 g de 2- (méthylsulfonyl oxyméthyl) 1,4- benzodioxanne 25 180 g de carbonate de potassium et 1500 ml de toluène.

Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau puis extrait avec une solution d'acide chlorhydrique normale.

La solution chlorhydrique est ensuite rendue basique par addition de soude diluée et extraite à l'éther.

Après séchage et concentration, on obtient 328 g du produit cherché sous forme d'huile épaisse. Elle est suffisamment pure
5 pour être utilisée telle quelle dans le stade suivant.

Stade B

1-[2,3 dihydro- [4H](1,4- benzodioxin- 2 yl méthyl) pipéridone- 4

On porte 2 heures à l'ébullition, un mélange de 328 grammes de 1-[2,3 dihydro- 4H (1,4 benzodioxin - 2 yl) méthyl] pipéridone
O éthylènecétal obtenu au stade A, de 550 g d'acide chlorhydrique concentré et 3500 ml d'eau pendant 2 heures.

Après refroidissement, la solution est extraite à l'éther puis rendue basique par addition d'une solution de soude concentrée.

15 Après extraction à l'éther, lavage à l'eau, séchage sur sulfure de sodium et concentration, on obtient un solide qui est recristallisé dans le cyclohexane. On obtient ainsi 246 g de cristaux blancs de PF_i : 95-6°.

Stade C

20 Oxime de la 1-[2,3 dihydro[4H]1,4 benzodioxin - 2 yl] méthyl] pipéridone- 4

On porte $\frac{1}{2}$ heure à l'ébullition un mélange de 72 g de 1-[2,3 dihydro - 4H (1,4 benzodioxin- 2 yl)méthyl] pipéridone- 4, 21 g de chlorhydrate d'hydroxylamine préalablement mis en solution dans 80 ml d'eau et 500 ml d'éthanol.
25

Après refroidissement, il y a cristallisation du chlorhydrate de l'oxime cherché ($\text{Fi}=250^\circ$). La base est libérée de cette dernière par addition de soude puis extraction au chloroforme.

Après séchage et concentration à sec, on obtient 65 g de
30 l'oxime cherchée. $\text{Fi} = 115^\circ$.

Stade D

1-[2,3 dihydro [4H] (1,4 benzodioxin- 2 yl) méthyl]4- amino pipéridine

On met en suspension 10 grammes d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans 150 ml de tétrahydrofurane anhydre, et sous agitation à la température ordinaire on coule goutte à goutte une solution de 50 grammes d'oxime de 1- 2,3 dihydro 4H (1,4 benzodioxin 2- yl) méthyl pipéridone- 4 dans 300 parties de tétrahydrofurane anhydre.

10 On chauffe ensuite 16 heures à 80° puis refroidit dans la glace et hydrolyse l'excès d'hydrure par addition d'eau.

Après filtration du précipité d'alumine sur célite et concentration à sec, l'huile résultante est redissoute dans l'éther. La solution éthérée est séchée sur sulfate de sodium puis 15 la solution est concentrée à sec.

On obtient ainsi 35 grammes de l'amine cherchée sous forme d'huile qui peut être utilisée telle quelle pour la suite de la synthèse.

Stade E

20 1-[2-3 dihydro -[4H] (1,4 benzodioxin - 2 yl) méthyl]
4-[N- cyano s- méthylisothiouréido]pipéridine

On porte 2 heures à l'ébullition 7,2 grammes de
1- (2,3 dihydro[4H](1,4 benzodioxin- 2 yl) méthyl)
4- amino pipéridine avec 4,2 grammes de cyanoiminodithiocarbomate 25 de diméthyle et 100 ml d'éthanol.

Au refroidissement, il y a cristallisation d'un produit qui est filtré et lavé à l'éthanol.

On obtient ainsi 6,1 grammes du produit cherché qui est purifié pour l'analyse puis recristallisé dans le méthanol.
30 Fi = 168°.

Le cyanoiminodithiocarbamate de diméthyle est préparé selon le procédé décrit par R.J. TIMMONS et L.S. WITTENBROOK - J. org. chem. vol. 32 p. 1566 (1966).

On peut utiliser dans les mêmes conditions le cyanoimino-
5 thiocarbamate mixte de diméthyle obtenu selon le procédé décrit dans le brevet français 2.445.322. On obtient ainsi le 1-[(2,3-dihydro 4H (1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]4- N-cyano O- méthylisoureido pipéridine.

Stade F

10 1-[(2,3 dihydro [4H]1,4 benzodioxin 2 yl)méthyl]
4(N- cyano N- méthylguanidino pipéridine

On met en solution 10 grammes de 1-[2-3 dihydro
[4H] (1,4 benzodioxin- 2 yl méthyl)4-(N- cyano S- méthylisothiou-
reido)pipéridine dans 200 ml de méthanol et en maintenant la
15 température à 25° on fait barbotter la méthylamine gazeuse
jusqu'à ce qu'il y ait une absorption de 40 grammes.

On peut suivre l'avancement de la réaction par chromatographie en couche mince dans le système toluène : 95
isopropylamine : 5.

20 Après environ 3 heures, la réaction est terminée et on concentre à sec ce qui donne une huile qui cristallise par traitement à l'eau.

Les cristaux obtenus sont purifiés par recristallisation dans l'isopropanol.

25 On obtient ainsi 8 grammes de la cyanoguanidine cherchée qui cristallise avec $\frac{1}{2}$ molécule d'eau. $F_i = 140-2^\circ$.

Exemple II

1-[2,3 dihydro 4H (1,4 benzodioxin 2-yl)méthyl]
4- (N- cyano N' - méthyl) guanidinyl méthyl pipéridine

Stade A

1-[3 dihydro[4H](1,4 benzodioxin- 2 yl)méthyl] pipéridine

4- carboxamide

On porte 3 heures à l'ébullition avec une bonne agitation,
5 un mélange de 245 grammes de 2- tosyloxyméthyl benzodioxanne,
130 grammes de pipéridine- 4- carboxamide, 140 grammes de
carbonate de potassium et de 2000 ml de xylène.

Le mélange qui devient gélatineux est ensuite traités en
phase hétérogène avec agitation avec 2 litres d'eau et le solide
10 formé est filtré, lavé abondamment à l'eau puis à l'éther
isopropylique.

On obtient ainsi 190 grammes du produit cherché sous
forme de cristaux blancs, fondant à 135-6°, assez purs pour la
suite de la synthèse.

15 Stade B

1-[2,3 dihydro[4H](1,4 benzodioxin 2-yl)méthyl]

4- aminométhyl pipéridine

A une suspension de 75 grammes d'hydrure de lithium et
d'aluminium dans 500 ml de tétrahydrofurane, on coule à
20 température ambiante sous agitation, une solution de 190 g
de 1-[2,3 dihydro[4H](1,4 benzodioxin-2 yl)méthyl] pipéridine
4- carboxamide dans 1500 ml de tétrahydrofurane. Une fois
l'addition terminée on chauffe 2 heures à l'ébullition.

L'excès d'hydrure de lithium et d'aluminium est hydrolysé
25 par addition d'eau en refroidissant.

On filtre ensuite sur célite et la solution est
concentrée à sec.

L'huile obtenue est dissoute dans l'éther, et la solution
obtenue séchée sur sulfate de sodium anhydre.

Après concentration à sec, on obtient 124 grammes de l'amine cherchée sous forme d'une huile épaisse. Le produit est assez pur pour pouvoir être utilisé pour la poursuite de la synthèse.

5 Stade C

1-[2,3 dihydro 4H (1,4 benzodioxin 2 - yl) méthyl]

4- (N-cyano S- méthylisothiouréido)- méthyl pipéridine

On porte 4 heures à l'ébullition un mélange de 65,5 grammes 1-[2,3 dihydro[4H](1,4 benzodioxin- 2 yl) méthyl] 4- aminométhyl 10 pipéridine, 36,5 grammes de cyanoiminodithiocarbamate de diméthyle et 500 ml d'éthanol.

Le produit qui cristallise par refroidissement est filtré, lavé à l'éthanol et séché. On obtient 84 grammes d'iso-urée sous forme de cristaux blancs de $F_i = 148^\circ$.

15 Stade D

1-[2,3 dihydro[4H](1,4 benzodioxin - 2 yl) méthyl]

4- (N- cyano N' - méthyl guanidinyl)méthyl pipéridine.

On met en suspension 10 grammes de 1-[2,3 dihydro [4H](1,4 benzodioxin 2-yl)méthyl] 4- (N- cyano S-méthylisothiouréido) méthyl pipéridine dans 120 ml de méthanol et on fait barbotter de la méthylamine gazeuse en maintenant la température vers 30° .

Il y a dissolution progressive et on arrête le barbottage après prise de 50 grammes de méthylamine.

25 On peut suivre la réaction en chromatographie en couche mince en utilisant le mélange chloroforme - Isopropylamine comme éluant.

Après 2 heures de barbottage, la réaction est terminée et on évapore à sec la solution réactionnelle. On lave l'huile 30 obtenue avec de l'éther isopropylique.

Après séchage, on obtient un solide cassant mais non cristallisé. Fi peu nette vers 100°.

Exemple III

1-[2,3 dihydro 4H (1,4 benzodioxin 2-yl) méthyl]

5 4- (N-cyano N' -allyl) guanidinyl méthyl pipéridine

On porte 16 heures à l'ébullition un mélange de 6,5 grammes de 1-[2,3 dihydro[4H](1,4 benzodioxin - 2 yl) méthyl] 4-(N-cyano N'-S-méthylisothiouréido) méthyl pipéridine obtenu comme au stade C de l'exemple II, 20 ml de pyridine et 10 30 grammes d'allylamine.

La solution est ensuite concentrée à sec et traitée par l'éther isopropylique ce qui permet d'obtenir 6,5 grammes de cristaux blancs. Fi = 136,7°, qu'il est possible de recristalliser dans l'isopropanol. Le point de fusion reste inchangé.

15 Exemple IV

1-[2,3 dihydro[4H](1,4 benzodioxin 2-yl) méthyl]

4- (N- cyano N' - (méthyl 1) propyl) guanidinyl méthyl pipéridine

On porte 16 heures à l'ébullition, un mélange de 3 20 grammes de 1- (2,3 dihydro[4H](1,4 benzodioxin 2 - yl) méthyl] 4-(N- cyano N'-S- méthyl isothiouréido) méthyl pipéridine, 10 ml de pyridine et 30 grammes de butylamine secondaire.

Après évaporation à sec, l'huile obtenue est traitée à l'éther isopropylique ce qui permet d'obtenir un solide sous 25 forme de cristaux blancs qui sont recristallisés dans l'isopropanol.

On obtient 2 grammes de dérivé secbutylé de PFi : 145°.

Exemple V

1-[2,3 dihydro 4H (1,4 benzodioxin 2-yl)méthyl]

30 4- (N- cyano N' - propyl) guanidinylméthyl pipéridine

On porte 18 heures à l'ébullition un mélange de 4 grammes de 1-[(2,3 dihydro-[4H](1,4 benzodioxin-2 yl)méthyl 4-(N-cyano N'- S- méthylisothiouréido) méthyl pipéridine, 15 ml de pyridine et 30 grammes de n- propylamine.

Après concentration à sec, l'huile obtenue est traitée par l'éther isopropylique pour donner 3,5 grammes d'un solide sous forme de cristaux qui sont purifiés par recristallisation dans l'isopropanol. Fi = 130-1°.

5 Exemple VI

1-[(2,3 dihydro[4H] (1,4 benzodioxin 2-yl)méthyl]

4- (N- cyano N'- cyclopropyl) guanidinylméthyl pipéridine

On porte 18 heures à l'ébullition un mélange de 6 grammes de 1-[(2,3 dihydro[4H] (1,4 benzodioxin - 2 yl)méthyl]

10 4- (N-cyano N'-S méthylisothiouréido) - méthyl pipéridine, 20 ml de pyridine et 30 grammes de cyclopropylamine.

Après concentration à sec, l'huile obtenue est traitée à l'éther isopropylique ce qui donne 5,4 grammes de cristaux blancs qui sont recristallisés dans l'éthanol. Fi = 162°.

15 Exemple VII

1-[2,3 dihydro- 4H (1,4 benzodioxin 2 - yl)méthyl]

4- (N-cyano N'-triméthyl-1, 2, 2 propyl)guanidinométhyl pipéridine

On porte 16 heures à l'ébullition un mélange de 20 grammes de 1- [2,3 dihydro[4H] (1,4 benzodioxin - 2 - yl)méthyl] 4 (N-cyano N'-S- méthylisothiouréido) méthyl pipéridine, 80 grammes de 3,3 diméthyl 2- butylamine et 20 ml de pyridine.

On concentre à sec et on lave l'huile obtenue plusieurs fois à l'éther isopropylique et après séchage sous vide, on obtient le produit cherché sous forme d'un solide vitreux fondant progressivement vers 100°.

Bien que non cristallisé, le produit est pur et ne présente qu'une seule tache en chromatographie en couche mince avec le mélange chloroforme - Isopropylamine 9-1 comme éluant.

Exemple VIII

1-[2,3 dihydro[4H](1,4 benzodioxin 2 yl) - méthyl]

4-(N- cyano N' allyl) guanidino pipéridine

- On porte 14 heures à l'ébullition, un mélange de 10
5 grammes de 1-[2,3 dihydro[4H](1,4 benzodioxin 2 yl)- méthyl]
4-(N- cyano S- isothiouréido pipéridine et 60 ml d'allylamine.

La solution est concentrée à sec ce qui donne une huile
qui, traitée par l'éther isopropylique, fournit des cristaux
blancs.

- 10 Ceux-ci sont lavés à l'éther isopropylique, séchés et
recristallisés dans l'isopropanol pour donner 7,5 g du dérivé
allylé cherché sous forme de cristaux incolores de $F_i = 140^\circ$.

Exemple IX

1-[2,3 dihydro[4H]1,4- benzodioxin 2-yl) méthyl]

- 15 4- (N- cyano N' - morpholino) guanidinyl méthyl pipéridine

On porte à l'ébullition pendant 20 heures un mélange
de 5 g de 1-[2,3- dihydro[4H](1,4- benzodioxin - 2 yl)
méthyl] 4- (N-cyano S- méthyl isothiouréido) méthyl pipéridine
et 50 ml de morpholine. On évapore ensuite la solution claire
20 à sec sous pression réduite et on obtient un produit huileux
qui se solidifie par trituration avec de l'éther éthylique.

Le solide obtenu est filtré, lavé à l'éther, séché et
recristallisé dans l'acétonitrile après décoloration au noir
animal.

- 25 On obtient ainsi 1g3 du dérivé morpholinique cherché.
Il fond à 164° .

Exemple X

Etude pharmacologique des composés selon l'invention

a) Détermination de la toxicité aiguë

Une dose léthale 50 approchée a été déterminée par voie
5 orale, sur des lots de 8 souris femelles EOPS d'élevage CESAL
par la méthode de CAMPBELL D.E.S et RICHTER W. (Acta Pharmacol.
and Toxicol. 1967 - 25-345).

Les animaux ont été gardés en observation pendant 5
jours. Les doses léthales moyennes des produits selon l'inven-
10 tion s'échelonnent entre 110 et 880 mg/kg P.O.

b) Détermination d'un effet sur le système nerveux central

Les composés suivant l'invention ont été administrés
par voie orale à des lots de 5 souris femelles EOPS d'élevage
CESAL et à des doses variant de 5 à 50 mg/kg. Des tests :
15 traction - cheminée - évasion - planche à trous - température -
ptosis - électrochocs ont été effectués 1 heure après gavage.

Ces produits entraînent une légère sédation avec baisse
de température, un léger ptosis et une diminution du comporte-
ment d'investigation.

20 c) Mise en évidence d'un effet vasodilatateur

L'effet vasodilatateur périphérique des composés selon
l'invention a été observé chez le Rat, particulièrement au
niveau des pattes postérieures pour lesquelles on enregistre
25 parallèlement une augmentation de la température cutanée de 3
à 4°C. Cet effet apparaît, selon les produits, pour des doses
variant de 1 à 5 mg/kg.

Cet effet vaso-dilatateur s'accompagne d'un effet
inhibiteur très important sur la diurèse.

d) Détermination d'un effet anti-hypertensif

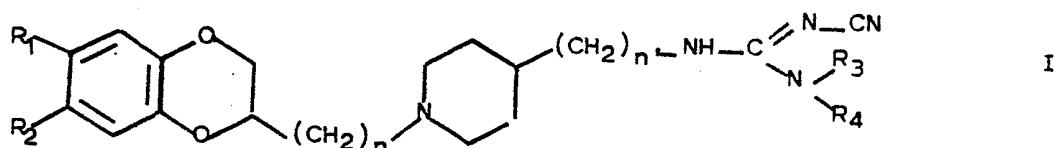
L'essai a été réalisé sur des Rats mâles hypertendus vigiles, obtenus après ligature de l'aorte abdominale.

Les produits selon l'invention ont été administrés par 5 voie orale à 2, 5 ou 10 mg/kg. Ils entraînent une baisse de pression artérielle nette et prolongée.

D'autre part, ces mêmes composés entraînent également une très nette hypotension pour des doses de 100 et 500 µg/kg lorsqu'ils sont administrés par voie intra-veineuse chez le Rat 10 normotendu anesthésié.

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

1°/ Les [2,3-dihydro(benzo 1,4 - dioxinyl-2)alcoyl]pipéridinyl-
4(N-cyano N' - R) guanidines de formule générale I



dans laquelle R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un
5 radical alcoxy inférieur, un halogène ou un radical trifluorométhyle

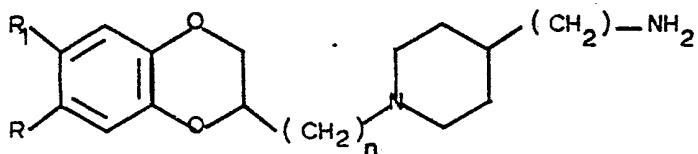
R₃ représente un radical alcoyle inférieur, un radical alcényle inférieur, un radical cycloalcoyle inférieur ou un radical hétérocyclanyl ayant 5, 6 ou 7 chaînons
10 R₄ représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou le reste acyle d'un acide organique carboxylique ou R₃ et R₄ forment ensemble le reste alcoylène d'un hétérocycle azoté comportant éventuellement un autre hétéroatome

15 n est égal à 1, 2 ou 3
et n' est égal à 0 ou à 1

2°) Les sels d'addition avec un acide minéral ou organique, de préférence un acide thérapeutiquement compatible, d'un composé de formule générale I, selon la revendication 1.

20 3°) Les formes optiquement actives des composés de formule générale I ainsi que les diastéréoisomères des composés de formule générale I, selon la revendication 1.

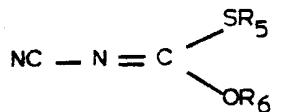
- 4°) La (2,3 dihydro[4H](1,4- benzodioxin - 2 yl) méthyl)
4- (N-cyano N' - méthyl) guanidinyl pipéridine selon la
revendication 1.
- 5°) La 1-[2,3 - dihydro [4H](1,4 benzodioxin - 2 yl) méthyl]
4 (N-cyano N' - méthyl) guanidinyl méthyl pipéridine
selon la revendication 1.
- 6°) La 1-[2,3 - dihydro [4H](1,4- benzodioxin - 2 yl) méthyl]
4- (N-cyano N' - allyl) guanidinyl méthyl pipéridine selon
la revendication 1.
- 10 7°) Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de
principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 6° en association ou en mélange avec un
excipient ou un véhicule inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable.
- 15 8°) Les compositions pharmaceutiques selon la revendication 7°
renfermant en outre un ou d'autres principes actifs d'action
similaire, complémentaire ou synergique.
- 9°) Un procédé pour préparer les composés de formule générale I
caractérisé en ce que l'on fait réagir une 4- amino-
20 pipéridine de formule générale II



dans laquelle R₁, R₂ et n sont définis comme ci-dessus
avec un réactif de cyanoimination choisi dans le groupe
constitué parmi les cyanoimino isodithiocarbamates
d'alcoyle de formule générale III

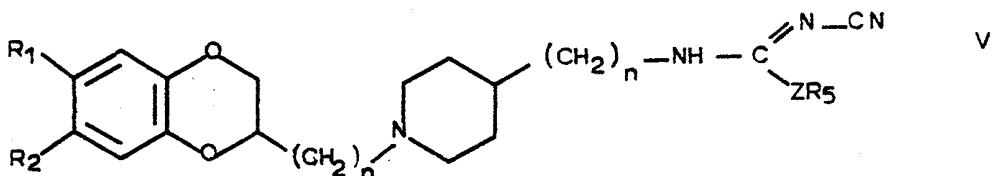


dans laquelle R_5 et R_6 sont des radicaux alcoyle inférieur et les cyanoimino isothiocarbamates mixtes d'alcoyle de formule générale IV

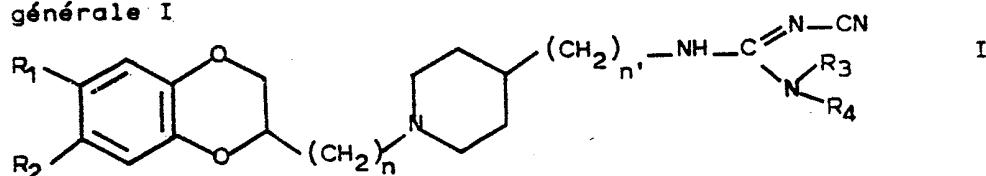


IV

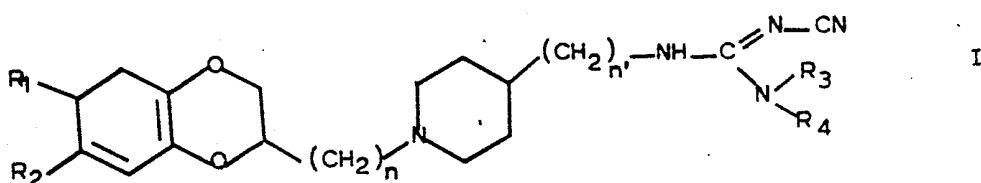
5 dans laquelle R_5 et R_6 sont définis comme précédemment pour former l'isothiourée ou l'isourée de formule générale V.



10 dans laquelle les substituants R_1 , R_2 , R_5 , n et n' sont définis comme précédemment et Z est de l'oxygène ou du soufre, que l'on fait réagir avec une amine primaire ou secondaire de formule $R_3 \text{NH } R_4$ pour obtenir la cyanoguanidine de formule générale I.



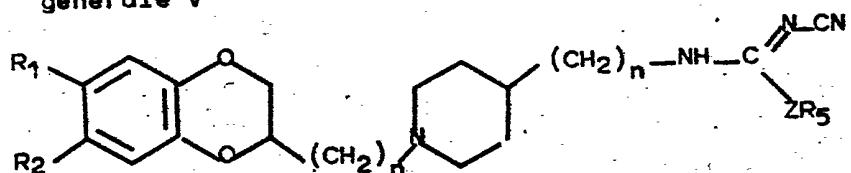
15 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , n et n' sont définis comme précédemment et R_4 est de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur que l'on peut si désiré, lorsque R_4 est de l'hydrogène, acyler par action d'un dérivé fonctionnel d'acide carboxylique pour former une N' - acyl N - cyano-guanidine de formule générale I.



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , n et n' ont les définitions antérieures et R_4 le reste acyle d'un acide carboxylique ayant de 1 à 12 atomes de carbone ou bien encore dédoubler par action d'un acide organique optiquement actif en ses somères optiques ou bien encore salifier par addition d'un acide minéral ou organique.

10 °) En tant que moyens nécessaires pour la réalisation de l'invention, les isothio ou les iso urées de formule générale V

12



V

dans laquelle la définition des substituants R_1 , R_2 , R_5 , n et n' demeure celle fournie précédemment et Z est de l'oxygène ou du soufre.