



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 885.263

Classif. Internat.: C 07 C / A 61 K

Mis en lecture le: 16-01-1981

Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 17 septembre 1980 à 14 h. 30

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à* aux Stés dites : NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD., et TEIKOKU CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.,

resp. : 2-3, Iwamotocho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo,
et : 1-18 Kita-Horie 1-chome, Nishi-ku, Osaka-shi,
(Japon),

repr. par le Cabinet Bede à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Dérivés d'acides cyclohexane-carboxyliques,

qu'elles déclarent avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées au Japon le 20 septembre 1979, n° 54-120142 et le 26 décembre 1979, n° 54-168271 et n° 54-168272

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 15 octobre 1980

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

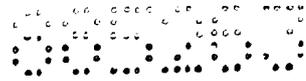
Le Directeur

L. SALPETEUR

Les Sociétés dites : NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD. et
TEIKOKU CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.

"Dérivés d'acides cyclohexane-carboxyliques".

C.I.: Demandes de brevets japonais no 54-120142 déposée le
le 20 septembre 1979 et no 54-168271 et 54-168272
déposées le 26 décembre 1979



La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'acides cyclohexane-carboxyliques, leur procédé de préparation, ainsi qu'une composition pharmaceutique en contenant.

L'acide tranéxamique (acide trans-4-aminométhylcyclohexane-carboxylique) est un dérivé d'acide cyclohexane-carboxylique et l'on sait qu'il exerce d'excellents effets anti-plasmines. On sait également que les esters de l'acide tranéxamique exercent d'excellents effets anti-plasmines (A. Okano et al, "J. Med. Chem.", volume 15, n° 3, 247 (1972)). Toutefois, il a été mentionné que l'acide 4-guanidinométhylcyclohexane-carboxylique exerçait peu d'effets anti-plasmines (ibid.).

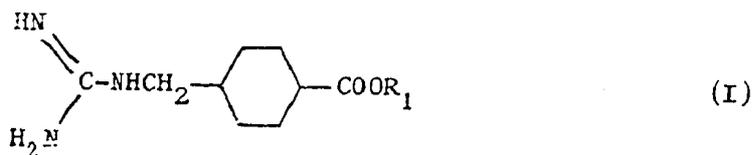
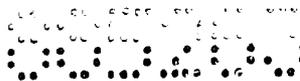
A présent, on a étudié une variété de dérivés de cyclohexane et l'on a abouti à la découverte faisant l'objet de la présente invention.

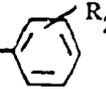
Un objet de la présente invention est de fournir de nouveaux dérivés d'acides cyclohexane-carboxyliques exerçant de puissants effets inhibiteurs sur la protéase, des effets anti-ulcères, des effets anti-histamines, des effets anti-inflammatoires et des effets anti-allergiques.

Un autre objet de la présente invention est de fournir un procédé de préparation de ces nouveaux dérivés d'acides cyclohexane-carboxyliques.

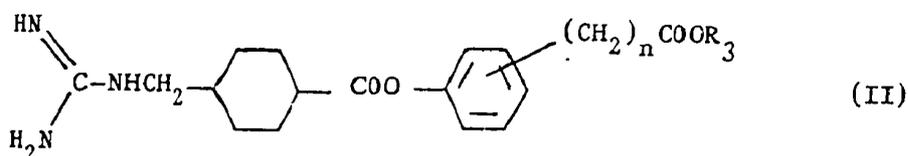
De plus, un autre objet de la présente invention est de fournir un dérivé d'acide cyclohexane-carboxylique utile comme agent anti-ulcère.

Ces différents objets de l'invention, ainsi que d'autres qui apparaîtront plus clairement ci-après, peuvent être réalisés grâce à la découverte de composés répondant à la formule (I) :



dans laquelle R_1 représente un groupe vanilyle, un groupe naphthyle, un groupe pyridyle, un groupe α -tocophéryle, un groupe de formule , dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur, un groupe formyle, un groupe alcanoyle inférieur ou un groupe phényle; ou encore R_2 représente un groupe de formule $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_3$ dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle, un groupe benzyle, un groupe anisyle ou un groupe alcoxy inférieur-carbonyleméthyle, tandis que n représente un nombre entier de 0 à 2. On a trouvé que ces dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables exerçaient d'excellents effets inhibiteurs sur la protéase, ainsi que d'excellents effets anti-ulcères, anti-histamines, anti-inflammatoires et anti-allergiques.

En particulier, on a trouvé que les composés de formule (II):



dans laquelle R_3 et n ont les mêmes significations que celles définies ci-dessus, exerçaient d'excellents effets inhibiteurs sur la sécrétion gastrique, ainsi que d'excellents effets préventifs et curatifs sur différents ulcères gastriques et duodénaux.

Parmi les radicaux esters R_1 des composés répondant à la formule (I) suivant la présente invention, on peut mentionner un groupe vanilyle, un groupe naphthyle, un groupe pyridyle, un groupe α -tocophéryle ou un groupe de formule . Parmi les groupes naphthyle appropriés, il y a le groupe α -naphthyle ou le groupe β -naphthyle. Parmi les groupes pyridyle appropriés, il y a le groupe 2-pyridyle,



le groupe 3-pyridyle ou le groupe 4-pyridyle. Parmi les groupes appropriés de formule , il y a le groupe phényle, le groupe méthoxyphényle, le groupe éthoxyphényle, le groupe propoxyphényle, le groupe formylphényle, le groupe acétylphényle, le groupe propanoylphényle, le groupe butyrylphényle, le groupe biphényle ou un groupe de formule . Parmi les groupes appropriés de formule , il y a le groupe hydroxycarbonylphényle, le groupe méthoxycarbonylphényle, le groupe éthoxycarbonylphényle, le groupe t-butoxycarbonylphényle, le groupe phénoxycarbonylphényle, le groupe benzoyloxycarbonylphényle, le groupe anisyloxycarbonylphényle, le groupe (éthoxycarbonyl)méthoxycarbonylphényle, le groupe hydroxycarbonylméthylphényle, le groupe méthoxycarbonylméthylphényle, le groupe éthoxycarbonylméthylphényle, le groupe t-butoxycarbonylméthylphényle, le groupe phénoxycarbonylméthylphényle, le groupe benzyloxycarbonylméthylphényle, le groupe hydroxycarbonyléthylphényle, le groupe éthoxycarbonyléthylphényle, le groupe (éthoxycarbonyl)éthoxycarbonyléthylphényle, le groupe phénoxycarbonyléthylphényle, le groupe benzyloxycarbonyléthylphényle, le groupe anisyloxycarbonyléthylphényle ou analogues.

Les composés de formule (I) peuvent être les isomères cis ou trans. Les isomères trans sont particulièrement préférés.

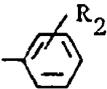
Les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de la présente invention sont les sels d'addition d'acide formés à partir de l'acide chlorhydrique, de l'acide sulfurique, de l'acide phosphorique, de l'acide bromhydrique, de l'acide acétique, de l'acide lactique, de l'acide maléique, de l'acide fumarique, de l'acide tartrique,



de l'acide citrique, de l'acide méthane-sulfonique, de l'acide p-toluène-sulfonique ou analogues.

Suivant la présente invention, on prépare les composés de formule (I) en faisant réagir l'acide 4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique ou un de ses dérivés réactifs avec un composé de formule (III) :



dans laquelle R'_1 représente un groupe vanilyle, un groupe naphtyle, un groupe pyridyle, un groupe α -tocophéryle ou un groupe de formule  dans laquelle R'_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur, un groupe formyle, un groupe alcanoyle inférieur, un groupe phényle ou un groupe de formule $-(CH_2)_n COOR'_3$ dans laquelle R'_3 représente un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle, une groupe benzyle, un groupe anisyle ou un groupe alcoxy inférieur-carbonyleméthyle, tandis que n représente un nombre entier de 0 à 2 et, si on le désire, en éliminant le groupe benzyle, le groupe anisyle ou le groupe alcoxy inférieur-carbonyleméthyle du produit.

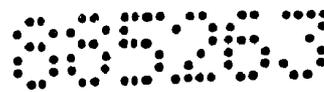
Parmi les dérivés réactifs appropriés de l'acide 4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, il y a les halogénures d'acides, par exemple, le chlorure d'acide, le bromure d'acide ou analogues, de même que les anhydrides mixtes en utilisant le chloroformiate d'éthyle, le chloroformiate de butyle ou analogues. On prépare les halogénures d'acides en faisant réagir l'acide 4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique avec des réactifs d'halogénéation tels que le chlorure de thionyle et le bromure de thionyle, à une température se situant entre la température ambiante et le point d'ébullition du réactif d'halogénéation. On fait



réagir les halogénures d'acides ainsi obtenus avec les composés de formule (III) pour obtenir les composés de la présente invention. On effectue cette réaction par agitation à une température se situant entre la température ambiante et le point d'ébullition du solvant pendant une période de 1 à 40 heures. Parmi les solvants pouvant être utilisés, il y a le diméthylformamide, le diméthylacétamide, la pyridine, le dichlorométhane, le dichloréthane, le chloroforme, l'acétonitrile ou analogues. Il est parfois recommandé d'utiliser un agent fixateur d'acide, par exemple, la triéthylamine, la diméthylaniline ou la pyridine.

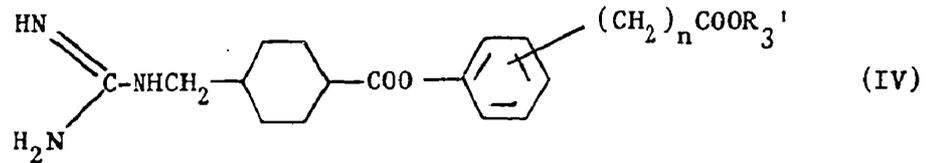
Lorsqu'on fait réagir directement l'acide 4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique sans transformation en un de ses produits intermédiaires réactifs, on effectue la réaction, de préférence, en présence d'un agent de condensation, par exemple, un carbodiimide tel que le dicyclohexylcarbodiimide ou le chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)carbodiimide, un complexe d'acide sulfurique/acide borique, le carbodiimidazole, le sulfodiimidazole ou un acide de Lewis tel que l'oxychlorure de phosphore ou le trifluorure de bore. On effectue la réaction avec un solvant, par exemple, le toluène, le xylène ou le diméthylformamide, un solvant du type mentionné ci-dessus, ou des mélanges de ces solvants, à une température se situant entre la température ambiante et le point d'ébullition du solvant.

On prépare les composés de formule (I) dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène, par hydrogénation des composés de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe benzyle ou un groupe anisyle, en présence d'un catalyseur, par exemple, le palladium. On peut également préparer ces composés en hydrolysant les composés de formule

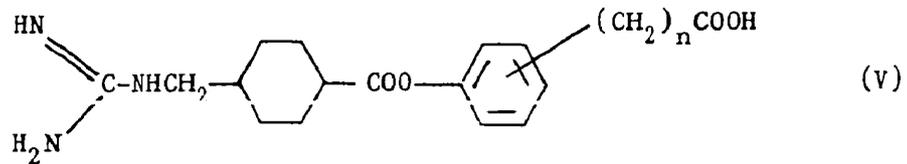


(I) dans laquelle R_3 représente un groupe butyle ou un groupe alcoxy inférieur-carbonylméthyle, en présence d'un catalyseur, par exemple, l'acide trifluoracétique ou un complexe d'acide chlorhydrique/acide acétique.

On peut également préparer les composés de formule (IV) :



dans laquelle R_3' et n ont les mêmes significations que celles définies ci-dessus, en faisant réagir les composés de formule (V) :



dans laquelle n a la même signification que celle définie ci-dessus, ou un de ses dérivés réactifs, avec un composé de formule (VI) :



dans laquelle R_3' a la même signification que celle définie ci-dessus.

On effectue la réaction par le même procédé d'estérification que celui mentionné ci-dessus. Ensuite, on isole les composés ainsi obtenus de formule (I) par des techniques classiques.

Il est habituellement de loin préférable de récupérer les composés de la présente invention sous forme de leurs sels d'addition d'acide ainsi qu'on l'a mentionné ci-dessus.

Les composés de formule (I) peuvent contenir de l'eau de cristallisation en quantités équimolaires.



Les composés ainsi obtenus de formule (I) présentent une excellente gamme d'activités pharmaceutiques. En d'autres mots, les composés de la présente invention exercent d'excellents effets inhibiteurs sur une protéase telle que la trypsine, la chymotrypsine, la thrombine ou l'urokinase. Les composés de la présente invention exercent également d'excellents effets anti-ulcères. Dès lors, on peut les utiliser comme excellents agents préventifs ou curatifs chez les rats pour des modèles d'ulcères tels que les ulcères de Shay, les ulcères dus aux agressions, les ulcères dus à l'indométhacine, les ulcères provoqués par l'acide acétique, les ulcères dus à la cystéamine ou à l'histamine.

On a trouvé que ces composés inhibaient fortement le volume de la sécrétion gastrique, l'acidité des sucs gastriques et l'activité peptique. De plus, ces effets semblent être de très longue durée. Des expériences de toxicité aiguë et subaiguë ont confirmé que les composés de la présente invention avaient un faible degré de toxicité. En particulier, les composés de formule (II) exercent d'excellents effets anti-ulcères et semblent être remarquablement sûrs.

Les composés de la présente invention exercent également des effets anti-histamines, des effets anti-inflammatoires et des effets anti-allergiques (essai d'anaphylaxie cutanée passive).

Les composés de formule (I) exercent d'excellents effets inhibiteurs sur la protéase. Les effets inhibiteurs ont été déterminés par les procédés suivants :

1) Effets inhibiteurs sur la trypsine :

Les effets inhibiteurs des composés sur la trypsine ont été déterminés conformément au procédé décrit par M. Muramatsu et al. ("The Journal of Biochemistry", volume 58, 214 (1965)). En particulier, on a examiné les effets



inhibiteurs exercés par les composés sur l'hydrolyse de l'ester méthylique de p-tosylarginine par la trypsine (incubation à 37°C pendant 10 minutes).

2) Effets inhibiteurs sur la chymotrypsine :

Les effets inhibiteurs exercés par les composés sur la chymotrypsine ont été déterminés conformément au procédé décrit par M. Muramatsu ("The Journal of Biochemistry", volume 62 (4), 408 (1967)). En particulier, on a examiné les effets inhibiteurs exercés par les composés sur l'hydrolyse de l'ester éthylique de N-acétyl-L-tyrosine par la chymotrypsine (incubation à 37°C pendant 10 minutes).

3) Effets inhibiteurs sur la thrombine :

Les effets inhibiteurs exercés par les composés sur la thrombine ont été déterminés conformément au procédé décrit par M. Muramatsu et al. ("The Journal of Biochemistry", volume 65 (1), 17 (1969)). En particulier, on a examiné les effets inhibiteurs exercés par les composés sur l'hydrolyse de l'ester méthylique de p-tosylarginine par la thrombine (incubation à 37°C pendant 10 minutes).

4) Effets inhibiteurs sur l'urokinase :

Les effets inhibiteurs exercés par les composés sur l'urokinase ont été déterminés conformément au procédé décrit par A.J. Joelson et al. ("Throm. Diath. Haemorrh.", 21, 259-272 (1969)). En particulier, on a déterminé les effets inhibiteurs exercés par les composés sur l'hydrolyse de l'ester méthylique de N-acétylglycyl-lysine par l'urokinase (incubation à 37°C pendant 10 minutes).

Les résultats obtenus sont repris dans le tableau 1 ci-après.



TABLEAU 1

EFFETS INHIBITEURS SUR LA PROTEASE

Composé d'essai	Inhibition (%)			
	Trypsine	Chymotrypsine	Thrombine	Uro-kinase
Composé 1	79	100	37	32
Composé 2	61	100	51	72
Composé 3	42	43	30	52
Composé 4	22	28	35	84
Composé 5	38	90	34	35
Composé 6	25	70	39	50
Composé 7	23	70	32	67
Composé 8	51	20	43	55
Composé 9	28	60	29	50
Composé A	65	0	30	32

Composé 1 : chlorhydrate du trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-benzyloxycarbonylphényle.

Composé 2 : chlorhydrate du trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-méthoxy-4'-formylphényle.

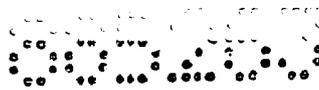
Composé 3 : chlorhydrate du trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de phényle.

Composé 4 : chlorhydrate du trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-éthoxyphényle.

Composé 5 : chlorhydrate du trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-phénoxycarbonylphényle.

Composé 6 : chlorhydrate du trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-éthoxycarbonylphényle.

Composé 7 : chlorhydrate du trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-pyridyle.



Composé 8 : chlorhydrate du trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-(2"-éthoxycarbonyléthyl)phényle.

Composé 9 : chlorhydrate du trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-éthoxycarbonylphényle.

Composé A : chlorhydrate du trans-4-aminométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-(2"-hydroxycarbonyléthyl)phényle (décrit dans "J. Med. Chem.", volume 15, n° 3, 247 (1972)).

1. Ulcères de Shay

On prive de nourriture des rats mâles de la famille "Sprague-Dawley" pesant 160-180 g, mais on les laisse accéder librement à l'eau pendant 20 heures avant l'expérience.

Sous anesthésie à l'éther, on incise l'abdomen et on ligature le pylore comme décrit par Shay et al. ("Gastroenterology", 5, 43 (1945)).

18 heures plus tard, on sacrifie les rats par une surdose d'éther et on procède à l'ablation de l'estomac. On incise l'estomac le long de sa plus grande courbure et on mesure à l'oeil nu la surface de chaque lésion survenue à l'avant de l'estomac. La lésion est évaluée arbitrairement en 6 degrés comme indice d'ulcère conformément au procédé d'Adami et al. ("Arch. int. Pharmacodyn.", 147, 113-145 (1964)) comme suit :

0 = pas de lésion

1 = suffusion hémorragique

2 = 1-5 petits ulcères (< 3 mm)

3 = nombreux petits ulcères (plus de 5) ou 1 ulcère de forte dimension

4 = nombreux ulcères de forte dimension

5 = ulcère perforé.



On administre les médicaments d'essai par voie intrapéritonéale immédiatement après la ligature du pylore. Les résultats obtenus sont repris dans le tableau 2 ci-après.

TABLEAU 2

ULCERES DE SHAY

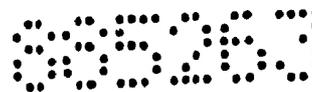
Composés d'essai	Dose (mg/kg)	Indice d'ulcère						Total
		0	1	2	3	4	5	
Témoin	--	0	1	0	2	2	5	10
Composé 1	300	7	0	0	0	0	0	7
Composé 1	150	10	0	0	0	0	0	10
Composé 1	75	8	0	2	0	0	0	10
Composé 3	400	11	4	5	0	0	0	20
Composé 8	200	4	2	2	1	1	0	10
Composé B	12,5	2	1	0	1	3	3	10
Composé A	300	6	0	0	1	2	1	10
Composé A	150	2	0	3	1	4	0	10

Composé B : sulfate d'atropine.

Le composé 1, le composé 3, le composé 8 et le composé A sont les mêmes que ceux définis ci-dessus.

2. Ulcères provoqués par l'acide acétique.

On utilise des rats mâles de la famille "Sprague-Dawley" pesant environ 200 g. Sous anesthésie à l'éther, on injecte prudemment 0,05 ml d'une solution d'acide acétique à 10% entre la membrane séreuse et le muscle proche du pylore, puis on ferme l'abdomen. Ensuite, on maintient les animaux sous conditions et on leur administre 1 ml/100 g de chaque médicament d'essai en solution ou en suspension dans une solution de carboxyméthyl-cellulose à 0,5%, cette administration s'effectuant quotidiennement par voie orale pendant 10 jours à partir du lendemain de l'opération.



Le onzième jour, on sacrifie les rats sous anesthésie à l'éther et on procède à l'ablation des estomacs. On mesure la surface de l'ulcère et on l'évalue en 5 degrés en guise d'indice d'ulcère conformément au procédé suivant :

<u>Indice d'ulcère</u>	<u>Surface de l'ulcère</u>
1	0 - 10 mm ²
2	11 - 20 mm ²
3	21 - 30 mm ²
4	31 - 40 mm ²
5	> 40 mm ² .

Les résultats obtenus sont repris dans le tableau 3 ci-après.

TABLEAU 3
ULCERES PROVOQUES PAR L'ACIDE ACETIQUE

Composés d'essai	Dose (mg/kg)	Indice d'ulcère					Total
		1	2	3	4	5	
Témoin	-	0	0	3	3	7	13
Composé 1	500	16	2	0	0	0	18
Composé 1	250	14	1	1	0	0	16
Composé 1	125	15	1	2	0	0	18
Composé 2	500	12	3	2	0	1	18
Composé 2	250	14	0	3	1	0	18
Composé 2	125	9	1	2	2	1	15
Composé 8	300	4	3	1	0	0	8
Composé 9	500	12	2	1	0	0	15
Composé 9	250	11	2	1	0	0	14
Composé 9	125	11	3	1	1	1	17
Composé 10	500	4	3	1	0	0	8
Composé 10	300	4	2	1	0	2	9
Composé A	500	7	6	1	0	1	15
Composé A	300	2	2	2	1	1	8
Composé A	250	4	8	3	2	0	17



Composé 10 : chlorhydrate du trans-4-guanidinométhyl-
cyclohexane-carboxylate de 2'-hydroxy-
carbonylphényle.

Le composé 1, le composé 2, le composé 8, le
composé 9 et le composé A sont les mêmes que ceux définis
ci-dessus.

3. Ulcères duodénaux (provoqués par la cystéamine).

Pendant 24 heures avant l'expérience, on prive
de nourriture des rats femelles de la famille "Sprague-Dawley"
pesant environ 200 g. Ensuite, à ces rats, on administre
une fois 400 mg de cystéamine/kg par voie sous-cutanée.
Sept heures plus tard, on fournit de la nourriture ad libitum
aux animaux. On administre le médicament d'essai par voie
orale sous forme d'une suspension aqueuse 7 heures après
l'administration de la cystéamine, puis quotidiennement
pendant 4 jours. Le lendemain de la dernière administration,
on sacrifie les animaux sous anesthésie à l'éther. On mesure
la surface des ulcères (mm²) et l'on établit ainsi l'indice
d'ulcère.

Les résultats obtenus sont repris dans le tableau 4.

TABLEAU 4

ULCERES PROVOQUES PAR LA CYSTEAMINE

Composés d'essai	Dose (mg/kg)	Nombre de rats	Indice d'ulcère (mm ²)	Inhibi- tion (%)
Témoin	-	7	80,7 ± 4,3	-
Composé 1	500	6	11,7 ± 3,6	85,5
Composé 1	250	6	22,5 ± 3,9	72,1

Le composé 1 est le même que celui défini ci-dessus.



4. Influence sur la sécrétion gastrique.

On prive de nourriture des rats mâles de la famille "Sprague-Dawley" pesant 160-180 g, mais on les laisse accéder librement à l'eau pendant 20 heures avant l'expérience. Sous anesthésie à l'éther, on incise l'abdomen et on ligature le pylore comme décrit par Shay et al. ("Gastroenterology", 5, 43 (1945)). Immédiatement après la ligature du pylore, on administre le médicament d'essai par voie intrapéritonéale. 3, 6 et 12 heures plus tard, on sacrifie les rats et on procède à l'ablation des estomacs. On recueille le suc gastrique et on l'analyse pour en déterminer le volume. On soumet ensuite le suc gastrique à une centrifugation à 1.300 g pendant 10 minutes à la température ambiante pour obtenir le produit surnageant. On détermine l'acidité totale et l'activité peptique du produit surnageant. On détermine l'acidité totale par titrage avec du NaOH 0,01N. On détermine l'activité peptique conformément au procédé décrit par Anson et al. ("J. Gen. Physiol.", 22, 79-89 (1938)). Les résultats sont repris dans les tableaux 5-7. L'acidité totale est indiquée par le volume de titrage (ml), tandis que l'activité peptique est indiquée par le poids correspondant (mg) de pepsine cristalline.



TABLEAU 5

(3 heures après l'essai)

Composés d'essai	Dose (mg/kg)	Nombre de rats	Teneurs du suc gastrique					
			Volume		Débit d'acide titrable		Débit de pepsine titrable	
			(ml)	Change-ment (%)	(μ Eq)	Change-ment (%)	(mg)	Change-ment (%)
Témoins	-	5	2,9 \pm 0,2	-	82,6 \pm 10,6	-	5,3 \pm 0,9	-
Composé 1	300	5	0,5 \pm 0,2	82,8	4,6 \pm 3,3	94,4	0,9 \pm 0,5	84,5
Composé 1	150	5	0,7 \pm 0,3	75,9	9,8 \pm 3,3	88,1	1,4 \pm 0,7	75,9
Composé 1	75	5	2,6 \pm 0,4	10,3	39,2 \pm 11,6	52,5	5,7 \pm 1,5	1,7
Composé B	12,5	5	1,2 \pm 0,2	58,6	17,7 \pm 7,7	78,6	3,3 \pm 0,9	43,1
Composé C	300	5	1,4 \pm 0,3	51,7	22,2 \pm 11,5	73,1	3,1 \pm 0,8	46,6
Composé C	150	5	2,1 \pm 0,3	27,6	4,0 \pm 4,0	95,2	5,5 \pm 0,5	3,4
Composé C	75	5	3,2 \pm 0,4	-10,3	44,7 \pm 12,6	45,9	9,5 \pm 2,3	-65,5

9

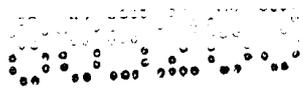


TABLEAU 6

(6 heures après l'essai)

Composés d'essai	Dose (mg/kg)	Nombre de rats	Teneurs du suc gastrique					
			Volume		Débit d'acide titrable		Débit de pepsine titrable	
			(ml)	Change-ment (%)	(µEq)	Change-ment (%)	(mg)	Change-ment (%)
Témoin		5	6,1 ± 0,6	-	381,9 ± 67,5	-	21,7 ± 3,4	-
Composé 1	300	5	1,5 ± 0,3	75,4	70,4 ± 30,4	81,6	3,5 ± 1,4	83,9
	150	5	1,5 ± 0,3	75,4	85,3 ± 49,4	77,7	4,7 ± 1,1	78,3
	75	5	4,2 ± 0,6	31,1	259,8 ± 61,8	32,0	13,9 ± 3,0	35,9
Composé B	12,5	5	2,7 ± 0,6	55,7	171,6 ± 50,0	55,1	9,7 ± 1,6	55,3
Composé C	300	5	2,1 ± 0,7	65,6	45,3 ± 26,3	88,1	8,9 ± 1,7	59,0
	150	5	4,8 ± 0,5	21,3	290,6 ± 70,5	23,9	18,7 ± 2,2	13,8
	75	5	4,3 ± 0,5	29,5	220,3 ± 30,4	42,3	15,2 ± 1,5	30,0

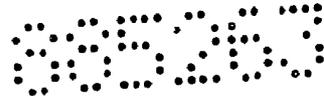
Les composés 1, B et C sont les mêmes que ceux définis ci-dessus.

TABLEAU 7

(12 heures après l'essai)

Composés d'essai	Dose (mg/kg)	Nombre de rats	Teneurs du suc gastrique					Débit de pepsine titrable	
			Volume		Débit d'acide titrable (µEq)	Changement (%)	Débit (mg)	Changement (%)	
			(ml)	Changement (%)					
Témoin		5	13,5 ± 1,8	-	820,6 ± 100,0	-	58,0 ± 9,8	-	
Composé 1	300	5	3,6 ± 0,6	73,3	258,4 ± 56,9	68,5	14,0 ± 2,4	75,9	
	150	5	6,3 ± 0,9	53,3	387,3 ± 79,3	52,8	24,0 ± 4,2	58,6	
Composé B	75	5	5,2 ± 2,1	61,5	394,6 ± 136,5	51,9	27,3 ± 8,6	52,9	
	12,5	5	8,1 ± 0,4	40,0	617,1 ± 48,0	24,8	34,2 ± 1,4	41,0	
Composé C	300	5	8,2 ± 0,4	39,3	597,0 ± 31,4	27,2	34,2 ± 21,9	41,0	
	150	5	9,5 ± 0,4	29,6	638,0 ± 22,7	22,3	41,2 ± 2,0	29,0	
	75	5	12,0 ± 0,9	11,1	746,6 ± 52,8	9,1	45,9 ± 3,6	20,9	

Les composés 1, B et C sont les mêmes que ceux définis ci-dessus.



Comme résultats, on constate que 4 rats seulement meurent à la dose maximale (1.300 mg/kg), cependant que l'on n'observe pas des lésions toxiques aux autres doses.

Certains composés de formule (I) exercent des effets anti-histamines. Par exemple, 1~5 µg du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de phényle inhibent complètement la contraction de l'iléum d'un cobaye, provoquée par 10^{-6} g/ml de dichlorhydrate d'histamine. 50 µg du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de phényle inhibent complètement la contraction de l'iléum d'un cobaye, sensibilisé avec de l'albumine d'oeuf, lorsque le composé est administré avec 250 µg/ml d'albumine d'oeuf comme antigène. En outre, le trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de phényle inhibe l'inflammation provoquée par la carraghénine (rats de la famille "Wister", voie intrapéritonéale, dose efficace à 50% = environ 200 mg/kg). Lorsqu'on utilise les composés de la présente invention comme agents anti-ulcères, les composés répondant à la formule (II) sont particulièrement préférés. Ces composés exercent à la fois des activités par voie orale et par voie parentérale mais, bien entendu, le mode d'administration préféré est l'administration par voie orale. L'administration par voie orale peut s'effectuer au moyen de capsules, de comprimés, de poudres ou de granules. Dans la forme de dosage, les composés actifs sont mélangés avec au moins un diluant inerte tel que le lactose, l'amidon de maïs et la cellulose cristalline ; un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ; un agent liant tel que l'hydroxypropyl-cellulose ; un agent colorant ; un parfum ; un agent édulcorant ou analogues.



On peut faire varier les dosages des composés de la présente invention dans diverses compositions réelles utilisées. Toutefois, il est nécessaire que la quantité des composés soit calculée de façon à obtenir deux formes de dosage appropriées. N'importe quel dosage choisi dépend de l'effet thérapeutique souhaité, du mode d'administration et de la durée du traitement. Ce dosage se situe généralement dans un intervalle compris entre 50 et environ 1.500 mg/jour. La présente invention est illustrée de manière plus détaillée par certains exemples spécifiques qui sont donnés ici uniquement à titre d'illustration et qui ne limitent nullement l'invention.

Exemple 1

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de vitamine E :

Pendant 30 heures, on agite, à la température ambiante, une suspension de 11,8 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 17,2 g de vitamine E et de 12,4 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 150 ml de pyridine. Après élimination des matières insolubles par filtration, on évapore le filtrat jusqu'à siccité et on traite le solide résiduel avec un mélange de 200 ml d'acide chlorhydrique 0,1N et de 100 ml d'acétate d'éthyle pendant une heure. On élimine les matières insolubles. On filtre la couche organique, on la concentre par filtration et on ajoute également de l'éther pour obtenir des cristaux jaune pâle, à savoir 16,1 g (62,1%) de chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de vitamine E d'un point de fusion de 183-186°C. Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹) 1740 (C=O).

Analyse : pour C₃₈H₆₅N₃O₃·HCl

Calculé : C 70,39 ; H 10,26 ; N 6,48

Trouvé : C 70,62 ; H 10,45 ; N 6,29.

9



Une quantité de 0,1 mM de ce composé inhibe environ 50% d'activité hydrolytique par la thrombine et la trypsine.

Exemple 2

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-(2''-benzyloxycarbonyléthyl)phényle :

Pendant 15 heures, à une température de 25°C, on agite une suspension de 7,1 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 8,5 g de 4-hydroxyphényl-propionate de benzyle et de 7,2 g de dicyclohexyl-carbodiimide dans 75 ml de pyridine. Après élimination des matières insolubles par filtration, on concentre le filtrat sous pression réduite. On traite le résidu avec un mélange de 100 ml d'acide chlorhydrique 0,1N et de 50 ml d'acétate d'éthyle, puis on élimine le solide obtenu par filtration. On filtre la couche organique, on la concentre et on traite les matières gommeuses résiduelles avec de l'éther, puis on agite pour obtenir des cristaux blancs qui, après recristallisation dans un mélange de méthanol et d'éther, donnent 13,1 g (92,1%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-(2''-benzyloxycarbonyléthyl)phényle d'un point de fusion de 77-80°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1745, 1725 (C=O).

Analyse : pour C₂₅H₃₁N₃O₄.HCl

Calculé : C 63,55 ; H 6,80 ; N 8,86

Trouvé : C 62,98 ; H 6,65 ; N 9,04.



Exemple 3

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-(2"-éthoxycarbonyléthyl)phényle :

Pendant 15 heures, à une température de 25°C, on agite une suspension de 11,8 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 10,7 g de 4-hydroxyphényl-propionate d'éthyle et de 11,4 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 150 ml de pyridine. Après élimination des matières insolubles par filtration, on évapore le filtrat. On traite le résidu avec 150 ml d'acide chlorhydrique 1N, on élimine les cristaux obtenus par filtration et on lave le filtrat avec de l'éther. On concentre la couche aqueuse et on traite le résidu avec de l'éther pour obtenir des cristaux qui, après recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'éther, donnent 17,9 g (86,9%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-(2"-éthoxycarbonyléthyl)phényle d'un point de fusion de 90-91°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1725, 1740 (C=O).

Analyse : pour C₂₀H₂₉N₃O₄·HCl

Calculé : C 58,32 ; H 7,34 ; N 10,24

Trouvé : C 57,98 ; H 7,10 ; N 10,13.

Exemple 4

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de phényle :

Pendant une nuit, à la température ambiante, on agite une suspension de 11,8 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 5,6 g de phénol et de 12,4 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 75 ml de pyridine. Après évaporation du solvant, on traite

9



le résidu avec 200 ml d'acide chlorhydrique 0,1N, on élimine les matières insolubles par filtration et on lave le filtrat avec de l'acétate d'éthyle. On concentre la couche aqueuse à 100 ml, on filtre les cristaux obtenus et on les lave avec un mélange d'alcool isopropylique et d'éther isopropylique pour obtenir 12,5 g (80,2%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de phényle d'un point de fusion de 150-153°C. On recristallise ce composé dans du méthanol pour obtenir des cristaux blancs, à savoir le chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de phényle d'un point de fusion de 159,5-161,5°C. Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹) 1750 (C=O), 1620-1680 (C=N).

Analyse : pour C₁₅H₂₁N₃O₂·HCl

Calculé : C 57,78 ; H 7,11 ; N 13,48

Trouvé : C 57,49 ; H 7,25 ; N 13,27.

Exemple 5

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4^l-(2ⁿ-carboxyéthyl)phényle :

Pendant une nuit, à la température ambiante, on agite une suspension de 11,8 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 15,4 g de 4-hydroxyphényl-propionate de benzyle et de 14,4 g de dicyclohexyl-carbodiimide dans 80 ml de pyridine. Après évaporation du solvant, on traite le résidu avec un mélange de 200 ml d'acide chlorhydrique 0,1N et de 100 ml d'acétate d'éthyle, on élimine les matières insolubles par filtration et on sépare la couche organique. Après évaporation jusqu'à siccité, on ajoute du méthanol, de l'acide acétique et de l'eau, puis on soumet la solution claire obtenue à une hydrogénation sur du charbon palladié à 10%. Après absorp-



tion de la quantité théorique d'hydrogène, on sépare le catalyseur par filtration. On concentre le filtrat jusqu'à siccité et on recristallise les cristaux formés dans un mélange de méthanol et d'acide acétique pour obtenir 14,3 g (74,5%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 295-296°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm^{-1})
1750 (C=O), 1706 (C=O), 1630-1680 (C=N).

Analyse : pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$

Calculé : C 56,32 ; H 6,83 ; N 10,95

Trouvé : C 55,98 ; H 6,51 ; N 10,72.

Exemple 6

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-benzyloxycarbonylphényle :

Pendant 15 heures, à une température de 35-40°C, on agite une suspension de 10,6 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 11,4 g de salicylate de benzyloxy et de 11,3 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 100 ml de pyridine. Après élimination des matières insolubles, on évapore le solvant. On traite le résidu avec 200 ml d'acide chlorhydrique 0,1N et on obtient ainsi des cristaux que l'on extrait avec du méthanol. On concentre l'extrait et on ajoute de l'eau, puis on recristallise le solide obtenu dans de l'acétone aqueuse pour obtenir 17,9 g (89,2%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-benzyloxycarbonylphényle d'un point de fusion de 70-72,5°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm^{-1})
1730 (C=O).

Analyse : pour $C_{23}H_{27}N_3O_4 \cdot HCl$

Calculé : C 61,95 ; H 6,33 ; N 9,42

Trouvé : C 61,38 ; H 6,38 ; N 9,19.

On recristallise le produit formé dans un mélange de méthanol et d'éther pour obtenir des cristaux blancs, à savoir le chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-benzyloxycarbonylphényle d'un point de fusion de 83°C.

Exemple 7

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-hydroxycarbonylphényle :

On soumet une solution de 8,9 g du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-benzyloxycarbonylphényle dans 30 ml d'acide acétique et 10 ml de méthanol à une hydrogénation sur du charbon palladié à 10%. Après absorption d'hydrogène (environ 500 ml), on sépare le catalyseur par filtration. On concentre le filtrat jusqu'à siccité, on lave les cristaux avec de l'éther et on les recristallise dans un mélange d'éthanol et d'éther pour obtenir 6,5 g (91,3%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 166-168°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm^{-1})
1750, 1690 (C=O).

Analyse : pour $C_{16}H_{21}N_3O_4 \cdot HCl$

Calculé : C 54,01 ; H 6,23 ; N 11,81

Trouvé : C 53,85 ; H 6,05 ; N 11,42.

Exemple 8

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-éthoxycarbonylphényle :

Pendant 15 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 7,1 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 5,5 g

9



de salicylate d'éthyle et de 7,2 g de dicyclohexylcarbo-
diimide dans 100 ml de pyridine. Après avoir éliminé les
matières insolubles par filtration, on concentre la solution.
On traite le résidu avec 100 ml d'acide chlorhydrique 0,1N,
on sépare encore d'autres matières insolubles par filtration et on lave
le filtrat avec de l'éther. Après évaporation, on traite
le résidu avec de l'éther et on l'agite, puis on recristal-
lise le produit brut obtenu dans un mélange d'éthanol et
d'éther pour obtenir 8,4 g (72,9%) du chlorhydrate de trans-
4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-éthoxy-
carbonylphényle d'un point de fusion de 110-111°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1740 (C=O).

Analyse : pour C₁₇H₂₅N₃O₄.HCl

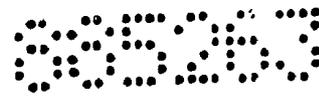
Calculé : C 56,32 ; H 6,83 ; N 10,95

Trouvé : C 55,97 ; H 6,72 ; N 10,54.

Exemple 9

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carbo-
xylate de 2'-méthoxy-4'-formylphényle :

Pendant 15 heures, à 30°C, on agite une suspension
de 7,1 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-
cyclohexane-carboxylique, de 5 g de vaniline et de 7,2 g
de dicyclohexylcarbodiimide dans 100 ml de pyridine.
Après avoir éliminé les matières insolubles, on concentre
la solution. On traite le résidu avec un mélange de 100 ml
d'acide chlorhydrique 0,1N et de 100 ml d'acétate d'éthyle,
puis on agite pendant 1 heure. On filtre encore d'autres
matières insolubles et on sépare la couche organique.
Après évaporation jusqu'à siccité, on lave le solide
résiduel avec de l'éther et on le recristallise dans un
mélange d'alcool isopropylique et d'éther pour obtenir
9,6 g (86,5%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-
cyclohexane-carboxylate de 2'-méthoxy-4'-formylphényle
d'un point de fusion de 110-111°C.



Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm^{-1})
1760 (C=O).

Analyse : pour $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$

Calculé : C 55,21 ; H 6,54 ; N 11,36

Trouvé : C 54,74 ; H 6,66 ; N 11,22.

Exemple 10

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-phénoxy-carbonylphényle :

Pendant 21 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 27,5 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 25 g de salicylate de phényle et de 26,5 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 100 ml de diméthylformamide. A cette solution, on ajoute 150 ml d'eau et 120 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis on lave le solide ainsi précipité avec de l'eau. On traite alors le solide avec du méthanol et on évapore la couche de méthanol jusqu'à siccité, puis on solidifie avec de l'éther pour obtenir 34,1 g (67,5%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-phénoxy-carbonylphényle d'un point de fusion de 157-162 °C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm^{-1})
1740, 1750 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD_3OD

0,7-3,1 (m, 12H)

6,8-8,1 (m, 9H).

Analyse : pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$

Calculé : C 61,18 ; H 6,07 ; N 9,73

Trouvé : C 61,08 ; H 5,95 ; N 9,79.

9



Exemple 11

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-benzyloxy-carbonylphényle :

Pendant 22 heures, à la température ambiante, on agite 109,8 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexane-carboxylique, 106,3 g de 3-hydroxybenzoate de benzyle et 105,7 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 450 ml de pyridine. Après évaporation de la pyridine, on ajoute 100 ml d'eau et on acidifie avec de l'acide chlorhydrique. On traite la bouillie obtenue au moyen d'un séparateur centrifuge. On traite le solide obtenu avec du méthanol, puis on concentre la couche de méthanol. En recristallisant le résidu dans de l'alcool isopropylique, on obtient 169,5 g (81,6%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-benzyloxy-carbonylphényle d'un point de fusion de 75-80°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1725, 1755 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,8-3,2 (m, 12H)

5,3 (s, 2H)

6,9-8,0 (m, 9H).

Analyse : pour C₂₃H₂₇N₃O₄.HCl

Calculé : C 61,95 ; H 6,33 ; N 9,42

Trouvé : C 61,37 ; H 6,18 ; N 9,58.

Exemple 12

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-hydroxycarbonylphényle :

On dissout 80 g du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-benzyloxy-carbonylphényle dans un mélange de 300 ml de méthanol et



de 300 ml d'acide acétique, puis on soumet la solution à une hydrogénation sur du charbon palladié à 10%. Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène, on sépare le catalyseur par filtration. On concentre le filtrat jusqu'à siccité et on recristallise les cristaux formés dans du méthanol pour obtenir 56,8 g (89%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 197-200°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1700, 1740 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,8-3,2 (m, 12H)

7,0-8,0 (m, 4H).

Analyse : pour C₁₆H₂₁N₃O₄.HCl

Calculé : C 54,01 ; H 6,23 ; N 11,61

Trouvé : C 53,96 ; H 6,21 ; N 11,89.

Exemple 13

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexane-carboxylate de 4'-éthoxycarbonylphényle :

Pendant 17 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 35,4 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 25 g de 4-hydroxybenzoate d'éthyle et de 34 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 350 ml de pyridine. Après évaporation de la pyridine, on ajoute 300 ml d'eau au résidu et on acidifie le mélange avec de l'acide chlorhydrique. On dissout le solide blanc obtenu dans du méthanol et on sépare les matières insolubles par filtration. On concentre la couche de méthanol et on recristallise le résidu dans de l'éthanol pour obtenir 33,7 g (58,5%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-éthoxycarbonylphényle d'un point de fusion de 181-184°C.



Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1715, 1755 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,6-3,1 (m, t, 15H)

4,3 (q, 2H)

7,1, 8,0 (d, d, 4H).

Analyse : pour C₁₈H₂₅N₃O₄.HCl

Calculé : C 56,32 ; H 6,83 ; N 10,95

Trouvé : C 56,21 ; H 6,79 ; N 11,03.

Exemple 14

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-hydroxycarbonylphényle :

En adoptant le procédé décrit à l'exemple 12 et en utilisant 65 g du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-benzyloxycarbonylphényle comme matière de départ, on obtient 45,8 g (88,3%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-hydroxycarbonylphényle d'un point de fusion de 225,5-228°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1750 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ -diméthylsulfoxyde-d₆, D₂O

0,8-3,2 (m, 12H)

7,2, 8,0 (d, d, 4H).

Analyse : pour C₁₆H₂₁N₃O₄.HCl

Calculé : C 54,01 ; H 6,23 ; N 11,81

Trouvé : C 53,89 ; H 6,21 ; N 11,97.



Exemple 15

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-méthoxycarbonylphényle :

Pendant 24 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 35,4 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 22,8 g de 3-hydroxybenzoate de méthyle et de 34 g de dicyclohexyl-carbodiimide dans 300 ml de pyridine. Après élimination des matières insolubles et évaporation de la pyridine, on acidifie le résidu avec de l'acide chlorhydrique concentré et on l'extrait avec du chloroforme. Après concentration de la couche de chloroforme, on recristallise le solide résiduel dans de l'acétone pour obtenir 20,9 g (37,7%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-méthoxycarbonylphényle d'un point de fusion de 138-147°C,

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1705, 1745 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,8-3,2 (m, 12H)

3,9 (s, 3H)

7,0-8,1 (m, 12H).

Analyse : pour C₁₇H₂₃N₃O₄.HCl

Calculé : C 55,21 ; H 6,51 ; N 11,36

Trouvé : C 54,93 ; H 6,48 ; N 11,43.

Exemple 16

Dichlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-pyridyle :

Pendant 24 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 47,1 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 19 g de 3-hydroxypyridine et de 45,4 g de dicyclohexyl-carbo-

7



diimide dans 400 ml de pyridine. On extrait le solide recueilli avec du méthanol et on évapore la couche de méthanol jusqu'à siccité. On recristallise le résidu dans du méthanol pour obtenir 36,1 g (57,7%) du dichlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-pyridyle d'un point de fusion de 180-185°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1750 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,7-3,1 (m, 12H)

7,6-8,6 (m, 3H).

Analyse : pour C₁₄H₂₀N₄O₂·2HCl

Calculé : C 48,15 ; H 6,35 ; N 16,04

Trouvé : C 47,98 ; H 6,24 ; N 16,31.

Exemple 17

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de β -naphtyle :

Pendant 24 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 47,1 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 28,8 g de β -naphtol et de 45,4 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 400 ml de pyridine. Après évaporation du solvant, on ajoute 500 ml d'eau au résidu et on acidifie le mélange avec de l'acide chlorhydrique. On dissout les cristaux blancs obtenus dans 500 ml de méthanol. Après évaporation du méthanol, on recristallise le résidu dans du méthanol pour obtenir 49,1 g (67,8%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de β -naphtyle d'un point de fusion de 195-202°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1750 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ -diméthyl-
sulfoxyde-d₆

0,8-3,1 (m, 12H)

6,9-8,2 (m, 7H).

Analyse : pour C₁₉H₂₃N₃O₂.HCl

Calculé : C 63,06 ; H 6,68 ; N 11,61

Trouvé : C 62,52 ; H 6,39 ; N 11,89.

Exemple 18

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-
carboxylate d' α -naphtyle :

En suivant le procédé de l'exemple 17 et en
utilisant 28,8 g d' α -naphtol au lieu de β -naphtol comme
matière de départ, on obtient 36,9 g (51%) du chlorhydrate
de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate d' α -
naphtyle d'un point de fusion de 191-203°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1745 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,9-3,0 (m, 12H)

7,2-8,1 (m, 7H).

Analyse : pour C₁₉H₂₃N₃O₂.HCl

Calculé : C 63,06 ; H 6,68 ; N 11,61

Trouvé : C 62,71 ; H 6,62 ; N 11,83.

Exemple 19

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-
carboxylate de 2'-formylphényle :

Pendant 16 heures, à la température ambiante,
on agite une suspension de 94,3 g du chlorhydrate d'acide
trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 50 g

d'aldéhyde salicylique et de 90,8 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 600 ml de pyridine. Après évaporation de la pyridine, on ajoute 200 ml d'eau au résidu et on acidifie le mélange avec de l'acide chlorhydrique. On filtre le solide blanc obtenu et on l'extrait avec 500 ml de méthanol. On élimine la matière insoluble par filtration et on concentre le filtrat. On ajoute 200 ml d'acétone au résidu et on élimine les matières insolubles par filtration. On concentre le filtrat. On cristallise le résidu dans de l'eau pour obtenir 53,2 g (39,1%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-formyl-phényle d'un point de fusion de 135-138°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1740 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,8-3,2 (m, 12H)

5,4 (s, 1H)

6,8 (m, 4H).

Analyse : pour C₁₆H₂₁N₃O₃·HCl

Calculé : C 56,55 ; H 6,53 ; N 12,37

Trouvé : C 55,98 ; H 6,31 ; N 12,63.

Une quantité de 0,1 mM de ce composé inhibe 56% d'activité hydrolytique par l'urokinase.

Exemple 20

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-méthoxyphényle :

Pendant 24 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 47,1 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 24,8 g d'o-méthoxyphénol et de 45,4 g de dicyclohexylcarbodiimide.

9



Après élimination des matières insolubles, on concentre la solution jusqu'à siccité. On ajoute 300 ml d'eau au résidu et on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique. On filtre les cristaux obtenus et on les recristallise dans de l'alcool isopropylique pour obtenir 57,5 g (84,1%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 141-145°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1760 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD
0,7-3,0 (m, 12H)
3,8 (s, 3H)
6,8-7,3 (m, 4H).

Analyse : pour C₁₆H₂₆N₃O₃.HCl

Calculé : C 56,22 ; H 7,08 ; N 12,29.

Trouvé : C 56,18 ; H 7,01 ; N 12,31.

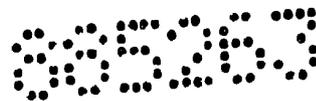
Une quantité de 0,1 mM de ce composé inhibe 50% de l'activité hydrolytique par l'urokinase.

Exemple 21

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-méthoxyphényle :

Pendant 23 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 47 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 25 g de p-méthoxyphénol et de 45 g de dicyclohexyl-carbodiimide dans 200 ml de diméthylformamide. Au mélange réactionnel, on ajoute 200 ml d'eau, 100 g de glace et 200 ml d'acide chlorhydrique concentré. On filtre les cristaux obtenus et on les lave avec de l'eau, puis on les dissout dans 300 ml de méthanol. On sépare les matières insolubles par filtration et on concentre le filtrat jusqu'à siccité.

9



On cristallise le résidu dans du méthanol pour obtenir 29,2 g (42,4%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 203-205°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1745 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : $\delta_{\text{CD}_3\text{OD}}$

0,7-3,1 (m, 12H)

3,8 (s, 3H)

7,0 (s, 4H).

Analyse : pour C₁₆H₂₃N₃O₂.HCl

Calculé : C 56,22 ; H 7,08 ; N 12,29

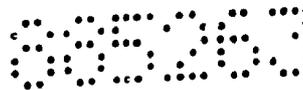
Trouvé : C 56,19 ; H 7,01 ; N 12,35.

Une quantité de 0,1 mM de ce composé inhibe 52% d'activité hydrolytique par l'urokinase.

Exemple 22

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-éthoxyphényle :

Pendant 24 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 70,7 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 41,5 g d'o-éthoxyphénol et de 68,1 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 300 ml de diméthylformamide. Au mélange réactionnel, on ajoute 100 ml d'eau et 350 ml d'acide chlorhydrique concentré. On filtre les cristaux obtenus et on les lave avec de l'eau, puis on les dissout dans 300 ml de méthanol. On sépare les matières insolubles par filtration et on concentre le filtrat jusqu'à siccité. On dissout le résidu dans de l'acétone et on le traite avec de l'éther pour obtenir 65 g (60,9%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 144-148°C.



Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm^{-1})
1750 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD_3OD

0,7-3,0 (m, t, 15H)

4,0 (1, 2H)

6,7-7,2 (m, 4H).

Analyse : pour $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

Calculé : C 56,38 ; H 7,36 ; N 11,81

Trouvé : C 56,94 ; H 7,01 ; N 12,11.

Exemple 23

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-acétylphényle :

Pendant 24 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 34,7 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 20 g d'o-hydroxyacétophénone et de 33,3 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 300 ml de pyridine. Après élimination des matières insolubles, on concentre la solution jusqu'à siccité. On ajoute 200 ml d'eau au résidu et on acidifie le mélange avec de l'acide chlorhydrique, puis on l'extrait avec du chloroforme. On concentre la couche de chloroforme jusqu'à siccité et on recristallise le résidu dans de l'alcool isopropylique pour obtenir 22,7 g (43,7%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 159-166°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm^{-1})
1750 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD_3OD

0,8-3,1 (m, s, 15H)

6,9-8,0 (m, 4H)

9



Analyse : pour $C_{17}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl$

Calculé : C 57,70 ; H 6,84 ; N 11,88

Trouvé : C 57,47 ; H 6,78 ; N 12,03.

Une quantité de 0,05 mM de ce composé inhibe 50% d'activité hydrolytique par la chymotrypsine.

Exemple 24

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-acétylphényle :

Pendant 24 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 35,4 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 20,4 g de p-hydroxyacétophénone et de 34 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 300 ml de pyridine. Après élimination des matières insolubles, on concentre la solution jusqu'à siccité. On ajoute 300 ml d'eau au résidu et on acidifie le mélange avec de l'acide chlorhydrique. On filtre les cristaux obtenus et on les recristallise dans de l'éthanol pour obtenir 42,4 g (80%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 175-180°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{max} (cm^{-1})
1750 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD_3OD

0,7-3,1 (m, s, 15H)

7,2, 8,0 (d, d, 4H).

Analyse : pour $C_{17}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl$

Calculé : C 57,70 ; H 6,84 ; N 11,88

Trouvé : C 57,63 ; H 6,81 ; N 11,92.



Exemple 25

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-phénylphényle :

Pendant 24 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 35,4 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 25,5 g d'o-phénylphénol et de 34 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 300 ml de pyridine. On concentre la solution jusqu'à siccité. On ajoute 300 ml d'eau au résidu et on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique, puis on l'extrait avec du chloroforme. On lave la couche de chloroforme avec de l'eau et on l'évapore pour obtenir 55,5 g (94,6%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 78-85°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1750 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,7-3,0 (m, 12H)

6,8-7,5 (m, 9H)

Analyse : pour C₂₁H₂₅N₃O₂.HCl

Calculé : C 65,02 ; H 6,76 ; N 10,83

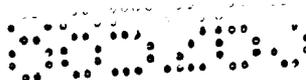
Trouvé : C 64,69 ; H 6,49 ; N 11,04.

Exemple 26

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4-phénylphényle :

Pendant 24 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 47,1 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 34 g de p-phénylphénol et de 44,5 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 250 ml de diméthylformamide. Après élimination des matières insolubles, on évapore la solution jusqu'à siccité.

7



On ajoute 300 ml d'eau au résidu et on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique. On recristallise les cristaux formés dans du méthanol pour obtenir 47,9 g (61,7%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 185-196°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1750 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,8-3,1 (m, 12H)

6,9-7,8 (m, 9H).

Analyse : pour C₂₁H₂₅N₃O₃.HCl

Calculé : C 65,02 ; H 6,76 ; N 10,83

Trouvé : C 64,94 ; H 6,57 ; N 11,03.

Exemple 27

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-phénoxy-carbonylphényle :

Pendant 30 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 22 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 20 g de 4-hydroxybenzoate de phényle et de 22,9 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 100 ml de pyridine. Après évaporation de la pyridine, on ajoute 300 ml d'eau au résidu et on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique. On extrait le solide obtenu avec 500 ml de méthanol. Après concentration de l'extrait, on recristallise le résidu dans de l'éthanol pour obtenir 21,5 g (53,5%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-phénoxy-carbonylphényle d'un point de fusion de 166-170°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1740, 1745 (C=O).

5

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,7-3,1 (m, 12H)

7,0-8,3 (m, 9H).

Analyse : pour C₂₂H₂₅N₃O₄·HCl

Calculé : C 61,18 ; H 6,07 ; N 9,73

Trouvé : C 61,09 ; H 6,12 ; N 9,78.

Exemple 28

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-anisylloxycarbonylphényle :

Pendant 18 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 7,12 g du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-carboxyphényle, de 2,76 g d'alcool p-anisique et de 5,16 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 30 ml de pyridine. A ce mélange réactionnel, on ajoute 100 ml d'eau, on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique et on agite pendant 1 heure. On extrait le solide obtenu avec 50 ml de méthanol. Après évaporation du méthanol, on recristallise le résidu dans du méthanol aqueux pour obtenir 8,4 g (88,2%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-anisylloxycarbonylphényle d'un point de fusion de 90-93°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1725, 1755 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,8-3,2 (s, 12H)

3,8 (s, 3H)

5,3 (s, 2H)

6,9-8,0 (m, 8H).

Analyse : pour C₂₄H₂₉N₃O₅·HCl :

Calculé : C 60,56 ; H 6,35 ; N 8,83

Trouvé : C 60,35 ; H 6,31 ; N 8,89.



Exemple 29

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-hydroxycarbonylphényle :

En adoptant le procédé de l'exemple 12 et en utilisant 2,5 g du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-anisylloxycarbonylphényle comme matière de départ, on obtient 1,5 g (80,3%) du composé sous rubrique.

Exemple 30

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-benzyloxycarbonylphényle :

Pendant 20 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 119,4 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 115,6 g de 4-hydroxybenzoate de benzyle et de 114,9 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 430 ml de diméthylformamide. A ce mélange réactionnel, on ajoute 1.500 ml d'eau et on acidifie la solution avec 500 ml d'acide chlorhydrique. On extrait le solide obtenu avec 500 ml de méthanol. Après élimination des matières insolubles par filtration, on concentre le filtrat et on recristallise le résidu dans un mélange de méthanol et d'eau pour obtenir 148,5 g (65,8%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-benzyloxycarbonylphényle d'un point de fusion de 134-138°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{max} (cm⁻¹)
1710, 1750 (C-O).

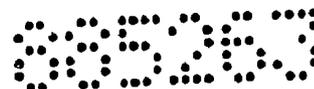
Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,8-3,2 (m, 12H)

5,35 (s, 2H)

7,2, 8,1(d,d, 4H)

7,4 (s, 5H).



Analyse : pour $C_{23}H_{27}N_3O_4 \cdot HCl$

Calculé : C 61,95 ; H 6,33 ; N 9,42

Trouvé : C 61,47 ; H 6,18 ; N 9,53.

Exemple 31

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-benzyloxycarbonylphényle :

Pendant 30 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 2,15 g du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-hydroxycarbonylphényle, de 0,65 g d'alcool benzylique et de 1,39 g du chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)carbodiimide dans 10 ml de pyridine. A ce mélange réactionnel, on ajoute 50 ml d'eau et on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique, puis on filtre les cristaux formés et on les recristallise dans un mélange de méthanol et d'eau pour obtenir 1,48 g (55,3%) du composé sous rubrique.

Exemple 32

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-benzyloxycarbonylphényle :

Pendant 24 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 5,89 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 5,71 g de salicylate de benzyle et de 5,75 g du chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)-carbodiimide dans 25 ml de pyridine. A ce mélange réactionnel, on ajoute 50 ml d'eau et on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique. On filtre le solide obtenu et on le lave avec de l'eau, puis on le recristallise dans un mélange de méthanol et d'éther pour obtenir 9,27 g (83,2%) du composé sous rubrique.



Exemple 33

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-méthoxyphényle :

Pendant 24 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 35,4 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 18,6 g de m-méthoxyphénol et de 34 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 300 ml de pyridine. Après élimination des matières insolubles, on acidifie le résidu avec de l'acide chlorhydrique et on l'extrait avec du chloroforme. Après concentration de la couche de chloroforme sous pression réduite, on lave le résidu avec de l'eau. On filtre le solide obtenu et on le recristallise dans de l'éthanol pour obtenir 28,4 g (55,4%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 125,5-131,5°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm^{-1})
1740 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD_3OD

1,0-3,1 (m, 12H)

3,8 (s, 3H)

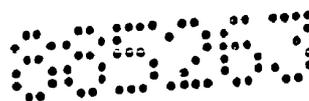
6,6-7,45 (m, 4H).

Exemple 34

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-formylphényle :

Pendant 24 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 35,4 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 18,3 g de p-hydroxybenzaldéhyde et de 34 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 300 ml de pyridine. Après évaporation de la pyridine, on ajoute 100 ml d'eau au résidu et on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique. On filtre le solide obtenu et on l'extrait avec du méthanol. On concentre





l'extrait jusqu'à siccité et on recristallise le résidu dans du méthanol pour obtenir 22,5 g (44,2%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 157,5-163-5°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1750 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,9-3,1 (m, 12H)

7,25, 7,95 (d,d, 4H).

Exemple 35

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-propionylphényle :

Pendant 24 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 35,4 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 22,5 g de p-hydroxypropiophénone et de 34 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 300 ml de pyridine. On filtre les cristaux obtenus et on les extrait avec 500 ml de méthanol. On évapore l'extrait jusqu'à siccité et on recristallise le résidu dans du méthanol pour obtenir 39,6 g (71,8%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 179-185°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1750 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,9-3,0 (m, 17H)

7,1, 7,95 (d,d, 4H).

Exemple 36

Méthane-sulfonate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-diphényle :

En adoptant le procédé de l'exemple 26 et en utilisant 2,95 g de méthane-sulfonate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique au lieu du chlor-





hydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, on obtient 3,2 g (71,4%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 207-210°C.

Exemple 37

p-toluène-sulfonate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-benzyloxycarbonylphényle :

En adoptant le procédé de l'exemple 6 et en utilisant 3,71 g de p-toluène-sulfonate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique au lieu du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, on obtient 4,3 g (73,9%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 110-114°C.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1735, 1760 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,7-3,0 (m, s, 15H)

5,3 (s, 2H)

7,0-8,1 (m, 13H).

Exemple 38

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de β -naphtyle :

Pendant 20 heures, on chauffe à reflux une suspension de 1,8 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 1,44 g de β -naphtol, de 0,05 g d'acide sulfurique et de 0,03 g d'acide borique dans un mélange de 10 ml de diméthylsulfoxyde et de 50 ml de xylène. On élimine l'eau formée par distillation azéotrope avec du xylène. Après concentration du mélange réactionnel, on soumet le résidu à une chromatographie dans une colonne de gel de silice avec un mélange de chloroforme et de méthanol comme éluant pour obtenir le composé sous rubrique.



Exemple 39

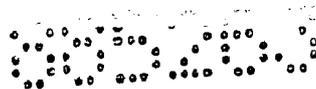
Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-diphényle :

Pendant 2 heures, à une température de 80-85°C, on agite un mélange de 23,6 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 17 g de 4-hydroxybiphényle et de 7,7 g d'oxychlorure de phosphore. Après avoir ajouté 50 ml de toluène, on agite le mélange à 80-85°C pendant 2 heures supplémentaires. On élimine le solvant par décantation et on ajoute de l'eau. On dépose la solution pendant une nuit dans un réfrigérateur et on recristallise les cristaux blancs formés dans du méthanol pour obtenir 12,8 g (61,3%) du composé sous rubrique.

Exemple 40

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-(2"-benzyloxycarbonyléthyl)-phényle :

Pendant 1 heure, à une température de 60°C, on agite une suspension de 1,92 g du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-(2"-carboxyéthyl)-phényle dans 10 ml de chlorure de thionyle. Après évaporation du chlorure de thionyle en excès, on dissout le résidu dans 15 ml de chloroforme. A la température ambiante, on ajoute la solution jaune pâle obtenue à une solution de 0,65 g d'alcool benzylique et de 0,51 g de triéthylamine dans 5 ml de chloroforme. Après agitation à 35-40°C pendant 5 heures, on évapore le solvant et on solidifie le résidu avec de l'eau pour obtenir 1,4 g (59,1%) du composé sous rubrique.



Exemple 41

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-(2"-benzyloxy-carbonyléthyl)phényle :

Pendant 10 heures, à une température de 130-135°C, on agite une suspension de 1,92 g du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-(2"-carboxyéthyl)phényle et de 5 ml d'alcool benzylique. Après évaporation de l'alcool benzylique en excès, on recristallise le résidu dans un mélange de méthanol et d'éther pour obtenir 1,2 g (50,6%) du composé sous rubrique.

Exemple 42

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-méthoxycarbonylphényle :

Pendant 30 minutes, on chauffe à reflux une suspension de 3,56 g du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 3'-carboxyphényle dans 10 ml de chlorure de thionyle. Après avoir concentré le mélange réactionnel, on dissout le résidu dans 10 ml de chloroforme et, à la solution ainsi formée, on ajoute 5 ml de méthanol tout en refroidissant. Après agitation pendant 30 minutes, on dépose la solution pendant une nuit dans un réfrigérateur. On filtre les cristaux formés et on les lave avec un mélange d'eau et d'acétone pour obtenir 2,5 g (67,6%) du composé sous rubrique.

Exemple 43

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-benzyloxy-carbonylphényle à une molécule d'eau :

On recristallise le chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-benzyloxy-carbonylphényle dans un mélange d'acétone et d'eau (85/15).

et on sèche à 40°C pour obtenir le composé sous rubrique d'un point de fusion de 96-105°C.

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ -pyridine-d

1,0-3,4 (m, 12H)

5,25 (s, 2H)

5,4 (s, 2H)

7,3-9,1 (m, 14H).

Analyse : pour $C_{23}H_{27}N_3O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$

Calculé : C 59,54 ; H 6,52 ; N 9,96 ; Cl 7,64

Trouvé : C 59,61 ; H 6,57 ; N 9,18 ; Cl 7,67

Détermination d'eau (Karl Fischer) pour $C_{23}H_{27}N_3O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$

Calculé : 3,88

Trouvé : 3,98.

Exemple 44

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-éthoxycarbonylméthylcarbonylphényle :

Pendant 24 heures, à la température ambiante, on agite une solution de 9,4 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 9 g de p-hydroxybenzoate d'éthoxycarbonylméthyle et de 9,1 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 50 ml de diméthylformamide. On élimine les matières insolubles par filtration et on évapore le filtrat jusqu'à siccité. On ajoute de l'eau au résidu et on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique, puis on l'extrait avec du chloroforme. On évapore l'extrait jusqu'à siccité. On recristallise le résidu dans du méthanol pour obtenir 10,6 g (60%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 140-145°C.



Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm⁻¹)
1735, 1745, 1760 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD₃OD

0,9-3,1 (m, t, 15H)

4,25 (q, 2H)

4,9 (s, 2H)

7,25, 8,1 (d,d, 4H).

Exemple 45

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-diphényle :

Pendant 2,5 heures, on chauffe, à une température de 55-60°C, une solution de 1 g de méthane-sulfonate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique et de 0,5 ml de diméthylformamide dans 5 ml de chlorure de thionyle. Après refroidissement, on lave le mélange réactionnel avec de l'éther de pétrole et on le dissout dans du chloroforme. On ajoute la solution claire obtenue à une solution de 0,69 g de p-phénylphénol dans 5 ml de pyridine et on agite le mélange pendant une nuit à la température ambiante. On évapore le mélange réactionnel et on ajoute de l'eau au résidu. On extrait la solution avec du chloroforme. On concentre l'extrait et on le soumet à une chromatographie dans une colonne garnie de gel de silice en utilisant un mélange de chloroforme et de méthanol comme éluant. Ensuite, on traite le produit brut obtenu avec un mélange d'éther, de méthanol et d'acide chlorhydrique 6N pour obtenir le composé sous rubrique.



Exemple 46

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4-diphényle :

Pendant 2 heures, on chauffe à reflux un mélange de 1 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique et de 5 ml de chlorure de thionyle. Après concentration, on ajoute 10 ml de chloroforme au mélange réactionnel. On ajoute la solution ainsi obtenue à une solution de 0,7 g de p-phénylphénol dans 5 ml de pyridine et on chauffe à 40-50 °C pendant 2 heures. On ajoute de l'acide chlorhydrique au mélange réactionnel et on agite la solution obtenue, puis on la purifie par chromatographie pour obtenir le composé sous rubrique.

Exemple 47

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-carboxyméthylphényle :

Pendant 40 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 10,64 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 10,94 g de p-hydroxyphénylacétate de benzyle et de 11,18 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 40 ml de pyridine. Après élimination des matières insolubles par filtration, on concentre le filtrat et on ajoute de l'eau au résidu. On acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique pour obtenir des précipités que l'on recueille par filtration et que l'on extrait avec du méthanol. On évapore l'extrait obtenu sous vide jusqu'à siccité. On dissout le résidu huileux dans un mélange de méthanol et d'acide acétique et on le soumet à une hydrogénation sur du charbon palladié. Après absorption de l'hydrogène, on élimine le catalyseur

9



par filtration et on concentre le filtrat. On ajoute de l'acétone au résidu pour obtenir des cristaux. On recueille les cristaux par filtration et on les recristallise dans de l'éthanol pour obtenir 5,4 g (32,4%) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 174-176,5°C. Spectre d'absorption des rayons infrarouges : ν_{\max} (cm^{-1}) 1720, 1750 (C=O).

Spectre de résonance magnétique nucléaire : δ CD_3OD

0,9-3,1 (m, 12H)

3,6 (3, 2H)

6,95-7,4 (m, 4H).

Exemple 48

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-(2"-benzyloxycarbonyl)phényle :

A une température comprise entre -15 et -10°C, on ajoute 0,65 g de chloroformiate d'éthyle à une suspension de 1,92 g du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-(2"-carboxyéthyl)-phényle dans 3 ml de pyridine et 10 ml de chloroforme. Après agitation du mélange à la même température pendant une heure, on ajoute 1,08 g d'alcool benzylique au mélange réactionnel. On agite continuellement la solution obtenue pendant 30 minutes à une température comprise entre -15 et -10°C. On évapore le mélange réactionnel sous vide jusqu'à siccité et on ajoute de l'eau et de l'acide chlorhydrique au résidu. On extrait la solution ainsi obtenue avec du chloroforme. On élimine le solvant de l'extrait. On ajoute de l'eau au résidu pour obtenir le composé sous rubrique.



Exemple 49

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-carboxyméthylphényle :

1) Pendant 20 heures, à la température ambiante, on agite une solution de 4,7 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique, de 5,5 g de p-hydroxyphénylacétate de tert-butyle et de 6,2 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 20 ml de diméthylformamide. On évapore le mélange réactionnel sous vide et on ajoute du chloroforme au résidu. On élimine les matières insolubles par filtration et on lave le filtrat avec de l'eau. On concentre la couche de chloroforme ainsi formée pour obtenir 6,9 g (81%) du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-tert-butoxycarbonylméthylphényle d'un point de fusion de 110-125°C.

2) Pendant 4 heures, à la température ambiante, on agite une solution de 3 g du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 4'-tert-butoxycarbonylméthylphényle dans 30 ml d'acide acétique et une solution d'acide acétique et de chlorure d'hydrogène à 15%. On évapore le mélange réactionnel sous vide jusqu'à siccité pour obtenir le composé sous rubrique.

Exemple 50

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-benzyloxycarbonylphényle :

1) Chlorhydrate du chlorure d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique :

Pendant 3 heures, à la température ambiante, on agite une suspension de 1,2 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique et de 15 ml de



chlorure de thionyle. Ensuite, on élimine le chlorure de thionyle en excès par distillation sous pression réduite. On lave le résidu avec de l'éther éthylique anhydre pour obtenir 1,2 g du chlorhydrate de chlorure d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique sous forme d'une poudre incolore.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges nujol cm^{-1} :
max
1790 (C=O).

2) Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-benzyloxy-carbonylphényle :

A une température de 0°C, on ajoute une solution de 0,75 g de triéthylamine dans 2 ml de chlorure de méthylène anhydre à une suspension de 1,2 g du chlorhydrate de chlorure d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique et de 1 g de salicylate de benzyle dans 10 ml de chlorure de méthylène anhydre, puis on agite le mélange obtenu à 0°C pendant 10 heures. Après distillation du solvant, on lave le résidu avec une solution d'hydrogencarbonate de sodium saturé pour éliminer l'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique n'ayant pas réagi et, au résidu formé, on ajoute du sulfate de sodium anhydre. Ensuite, on extrait le mélange avec du chlorure de méthylène. Après distillation du solvant, on lave le résidu avec de l'éther pour éliminer le salicylate de benzyle n'ayant pas réagi. On ajoute de l'alcool isopropylique au résidu, puis on élimine les matières insolubles par filtration. On élimine le solvant du filtrat par distillation et on recristallise le résidu formé dans de l'eau pour obtenir 320 mg du chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-benzyloxy-carbonylphényle à une molécule d'eau sous forme de cristaux incolores.

9



Exemple 51

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-benzyloxycarbonylphényle à une molécule d'eau :

On met 1,72 g du chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique et 0,74 g de triéthylamine en suspension dans 20 ml de chlorure de méthylène et, à la suspension ainsi formée, on ajoute 1 g de chlorure d'isobutyloxycarbonyle à une température de -5°C. Au mélange obtenu que l'on a agité à -5°C pendant 30 minutes, on ajoute 1,66 g de salicylate de benzyle. On agite le mélange obtenu pendant 2 heures tout en refroidissant à la glace et on l'agite encore pendant 36 heures à la température ambiante. Après distillation du solvant, on lave le résidu avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturé et on l'extrait avec du chlorure de méthylène. Après distillation du solvant, on lave le résidu avec de l'éther et on le purifie par chromatographie sur couche mince (n-butanol/acide acétique/eau = 4:1:1) pour obtenir 285 mg du chlorhydrate de trans-4-guanidino-méthyl-cyclohexane-carboxylate de 2'-benzyloxycarbonyl-phényle à une molécule d'eau.

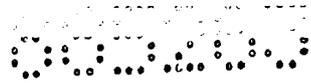
Exemple 52

Comprimés : Un comprimé de 220 mg enrobé d'une pellicule contient les matières suivantes :

Composé 1	50 mg
Amidon de maïs	100 mg
Cellulose cristalline	50 mg
Stéarate de magnésium	1 mg
Hydroxypropyl-méthyl-cellulose	15 mg
Hydroxypropyl-cellulose	4 mg
Total	220 mg.

Le composé 1 est le même que celui défini ci-dessus.

9



Granulés : Un granulé de 1.000 mg contient les matières suivantes :

Composé 1	100 mg
"Avicel"	500 mg
Amidon de maïs	400 mg
Total :	1.000 mg.

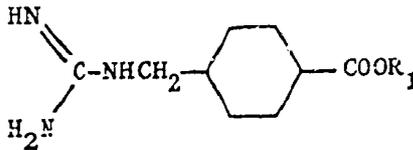
Le composé 1 est le même que celui défini ci-dessus.

Après avoir décrit amplement l'invention, l'homme de métier comprendra que de nombreuses modifications peuvent y être apportées sans se départir de son esprit ou de son cadre tel qu'il est défini par les revendications ci-après.

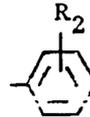
- 50 -

REVENDEICATIONS

1. Composé répondant à la formule :



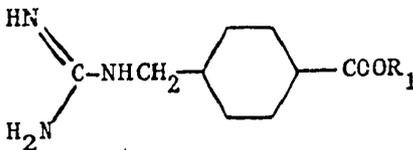
dans laquelle R_1 représente un groupe vanilyle, un groupe naphthyle, un groupe pyridyle ou un groupe α -tocophéryle, ou encore un groupe de formule



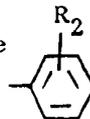
dans laquelle

R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur, un groupe formyle, un groupe alcanoyle inférieur ou un groupe phényle, ou encore R_2 représente un groupe de formule $-(CH_2)_n COOR_3$ dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle, un groupe benzyle, un groupe anisyle ou un groupe alcoxy inférieur-carbonylméthyle et n représente un nombre entier de 0 à 2, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

2. Composé répondant à la formule :



dans laquelle R_1 représente un groupe vanilyle, un groupe naphthyle, un groupe pyridyle ou un groupe α -tocophéryle, ou encore un groupe de formule



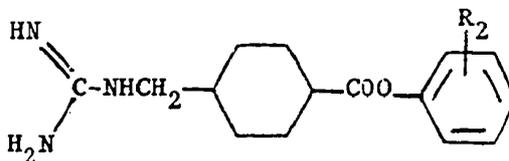
dans laquelle

R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur, un groupe formyle, un groupe alcanoyle inférieur ou un groupe phényle, ou encore R_2 représente un groupe de formule $-(CH_2)_n COOR_3$ dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe



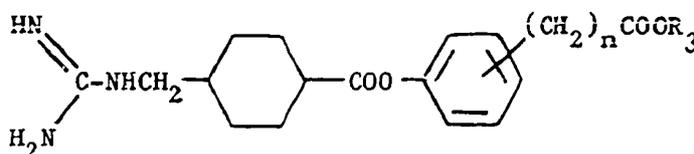
phényle, un groupe benzyle, un groupe anisyle ou un groupe alcoxy inférieur-carbonyleméthyle, tandis que n représente un nombre entier de 0 à 2, ou encore un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

3. Composé répondant à la formule :



dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur, un groupe formyle, un groupe alcanoylé inférieur, un groupe phényle ou un groupe de formule $-(CH_2)_n COOR_3$ dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle, un groupe benzyle, un groupe anisyle ou un groupe alcoxy inférieur-carbonyleméthyle, tandis que n représente un nombre entier de 0 à 2, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

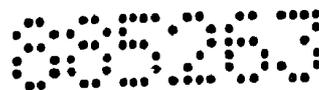
4. Composé répondant à la formule :



dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle, un groupe benzyle, un groupe anisyle, un groupe alcoxy inférieur-carbonyleméthyle, tandis que n représente un nombre entier de 0 à 2, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

5. Le 4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de vanilyle ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

9



6. Le 4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de naphthyle ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

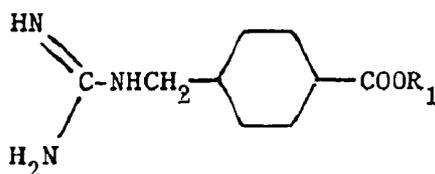
7. Le 4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de pyridyle ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

8. L'ester 4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate d' α -tocophéryle ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

9. Le chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de (2'-benzyloxy-carbonyl)phényle.

10. Le chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de (2'-benzyloxy-carbonyl)phényle à une molécule d'eau.

11. Procédé de préparation d'un composé répondant à la formule :

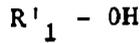


dans laquelle R_1 représente un groupe vanilyle, un groupe naphthyle, un groupe pyridyle, un groupe α -tocophéryle ou un groupe de formule



dans laquelle R_2 représente

un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur, un groupe formyle, un groupe alcanoyle inférieur ou un groupe phényle, ou encore R_2 représente un groupe de formule $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_3$ dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle, un groupe benzyle, un groupe anisyle ou un groupe alcoxy inférieur-carbonylméthyle, tandis que n représente un nombre entier de 0 à 2, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir de l'acide 4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylique ou un de ses dérivés réactifs avec un composé de formule :



dans laquelle R'_1 représente un groupe vanilyle, un groupe naphthyle, un groupe pyridyle, un groupe α -tocophéryle ou un groupe de formule



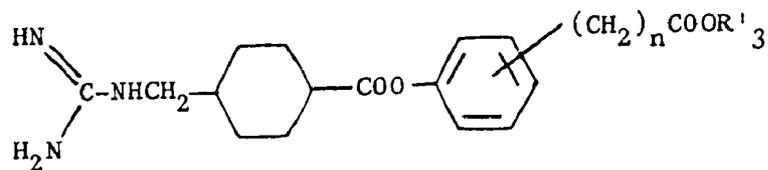
dans laquelle R'_2 représente

un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur, un groupe formyle, un groupe alcanoylé inférieur ou un groupe phényle, ou encore R'_2 représente un groupe de formule $-(CH_2)_n COOR'_3$ dans laquelle R'_3 représente un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle, un groupe benzyle, un groupe anisyle ou un groupe alcoxy inférieur-carbonylméthyle, tandis que n représente un nombre entier de 0 à 2.

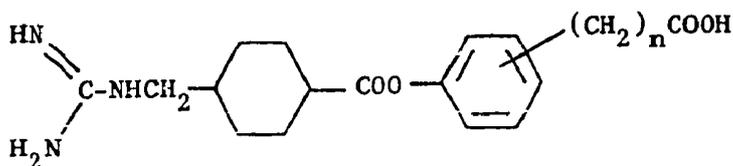
12. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce que le groupe benzyle, le groupe anisyle, le groupe alcoxy inférieur-carbonylméthyle ou le groupe t-butyle est remplacé par un atome d'hydrogène.

13. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 11 et 12, caractérisé en ce qu'on soumet le composé à un traitement complémentaire avec un acide pharmaceutiquement acceptable pour former le sel correspondant.

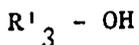
14. Procédé de préparation d'un composé répondant à la formule :



dans laquelle R'_3 représente un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle, un groupe benzyle, un groupe anisyle ou un groupe alcoxy inférieur-carbonylméthyle, tandis que n représente un nombre entier de 0 à 2, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule :

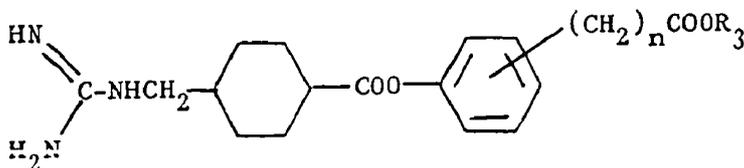


dans laquelle n a la même signification que celle définie ci-dessus, ou un dérivé réactif de ce composé, avec un composé de formule :



dans laquelle R'₃ a la même signification que celle définie ci-dessus.

15. Agent anti-ulcère, caractérisé en ce qu'il comprend un composé répondant à la formule :



dans laquelle R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle, un groupe benzyle, un groupe anisyle ou un groupe alcoxy inférieur-carbonylméthyle, tandis que n représente un nombre entier de 0 à 2, ou encore un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

16. Agent anti-ulcère suivant la revendication 15, caractérisé en ce qu'il est le chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de (2'-benzyloxy-carbonyl)phényle.

17. Agent anti-ulcère suivant la revendication 15, caractérisé en ce qu'il est le chlorhydrate de trans-4-guanidinométhyl-cyclohexane-carboxylate de (2'-benzyloxy-carbonyl)phényle à une molécule d'eau.

17 SEP. 1980

Bruxelles,

P.PON. NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD et
TEIKOKU CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD

P.PON. CABINET BEDE, R. VAN SCHOONBEEK.