

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 06832

(52) Nouvelles carboxamidoguanidines, 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 413/14.

(22) Date de dépôt 21 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° 43 du 28-10-1983.

(71) Déposant : BOUCHARA Emile. — FR.

(72) Invention de : Francois Cornu, Claude Perrin, Bernard Dumaitre et Gilles Streichenberger.

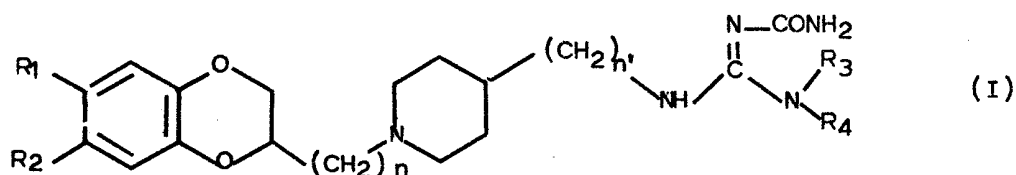
(73) Titulaire : *Idem* (71)

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

L'invention a pour objet de nouvelles guanidines substituées, leur procédé d'obtention ainsi que les compositions pharmaceutiques en contenant.

L'invention a plus particulièrement pour objet des guanidines
5 trisubstituées liées à une pipéridine.

Elle a spécifiquement pour objet les carboxamidoguanidines répondant à la formule générale I



dans laquelle R_1 et R_2 , distinctement l'un de l'autre, représentent
de l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur, un
10 radical alcoxy inférieur, un radical trifluorométhyle, un radical
nitro, un radical amino

ou bien R_1 et R_2 ensemble forment un groupe alcoylènedioxy.

R_3 représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un
radical cycloalcoyle inférieur, un radical aralcoyle inférieur,
15 un radical alcényle inférieur ou un reste acyle.

R_4 représente un radical alcoyle inférieur, un radical cyclo-
alcoyle inférieur, un radical aralcoyle inférieur ou un radical
alcényle inférieur

ou bien R_3 et R_4 forment ensemble le reste alcoylène d'un hétéro-
20 cycle azoté ayant de 3 à 7 maillons pouvant comporter un autre
hétéroatome.

et n représente 1, 2 ou 3

n' représente 0 ou 1

JFB

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

5 La molécule comporte au moins un atome de carbone asymétrique et de ce fait après dédoublement on peut obtenir les isomères lévogyres et dextrogyres des composés de formule générale I.

10 Par ailleurs, compte tenu de la rigidité de la liaison - C = N- le groupe carboxamide peut se trouver d'un côté ou de l'autre du plan déterminé par cette liaison. Il en résulte une possibilité d'existence d'isomérisie syn et anti. Ces isomères peuvent être séparés par des méthodes physiques.

15 L'invention s'étend donc aussi aux isomères optiquement actifs des composés de formule générale I et aux isomères syn et anti des composés de formule générale I.

20 La formule générale I représente une des structures possibles des carboxamidoguanidines. 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 les deux formes tautomères imino-carboxamido-amine et amino-carboxamido-imine.

25 Parmi les sels d'addition des composés de formule générale I, on pourra citer plus particulièrement les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates, thiosulfates, 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 naphthoates, les benzène sulfonates, les méthane sulfonates, les isethionates, les nicotinales, les isonicotinales, 30 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 exemple le méthyle, l'éthyle, l'isopropyle, le secbutyle, le terbutyle,
5 le pentyle, le néopentyle et le n- hexyle.

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

10 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 citer à cet égard
15 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 des composés de formule générale I. L'intensité ou la
20 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 d'un hétérocycle azoté, ils peuvent représenter le reste d'un
25 cycle aziridine, azétidine, pyrrolidine, pipéridine, hexahydro-pyrimidine, tétrahydrothiazine, hexaméthylène imine, heptaméthylène imine ou morpholine.

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

30 - la 1-[2,3 dihydro [4H](1,4 - benzodioxin - 2yl) méthyl]
4- (N- carboxamido N' - méthyl guanidiny) pipéridine

- 1a 1-[(2,3 - dihydro [4H] 1,4 - benzodioxin - 2yl) méthyl]
4-[(N-carboxamido N' - méthyl)guanidiny] méthyl pipéridine
- 1a 1-[(2,3 - dihydro [4H] 1,4 - benzodioxin - 2yl) méthyl]
4-[(N-carboxamido N' - allyl guanidiny] méthyl] pipéridine
- 5 - 1a 1-[(2,3 - dihydro [4H] 1,4 - benzodioxin - 2yl) méthyl]
4-[(N-carboxamido N' - allyl guanidiny] méthyl] pipéridine
- 1a 1-[(2,3 - dihydro [4H] 1,4 - benzodioxin - 2yl) méthyl]
4-[(N-carboxamido N' - triméthyl propyl) guanidiny] méthyl]
pipéridine
- 10 - 1a 1-[(2,3 - dihydro [4H] 1,4 - benzodioxin - 2yl) méthyl]
4- (N-carboxamido N' - cyclopropyl guanidiny] méthyl pipéridine
- 1a 1-[(2,3 - dihydro [4H] 1,4 - benzodioxin - 2yl) méthyl]
4-[(N-carboxamido N' - morpholino guanidiny)méthyl]pipéridine

15 Les composés selon l'invention se distinguent par leurs propriétés pharmacologiques intéressantes et notamment par leurs propriétés anti-hypertensives associées à une action faiblement sédatrice sur le SNC. Du fait de leur haut niveau d'activité, les composés de formule générale I ou leurs sels d'addition trouvent un emploi en thérapeutique humaine ou animale comme

20 principes actifs de médicaments destinés à combattre ou à réduire les effets de la maladie hypertensive.

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

25 Les compositions pharmaceutiques renferment, comme principe actif, au moins un composé de formule générale I ou 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.

30 On pourra citer comme formes d'administrations préférées les comprimés nus ou enrobés, les capsules, les gélules, les 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

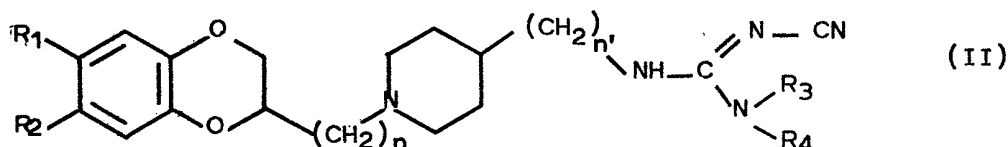
35 en seringues auto-injectables ; les suppositoires ; les comprimés sublinguaux.

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 triaminoptéridine ;
5 ou un agent beta bloqueur comme le propranolol, le pindolol ou l'aténolol.

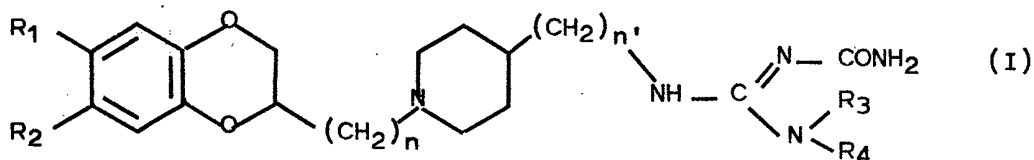
La posologie journalière peut varier entre des limites larges en fonction de l'indication thérapeutique, de la voie d'administration, de l'âge du malade et de l'ancienneté de la
10 maladie hypertensive. En règle générale, chez l'adulte, la posologie s'échelonne entre 0,1 et 50 mg par prise et entre 0,1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

L'invention comprend aussi un procédé pour préparer les composés de formule générale I caractérisé en ce que l'on soumet une cyanoguanidine de formule générale II



20 dans laquelle la définition des substituants R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n et n' demeure celle fournie précédemment-à l'action d'un agent d'hydrolyse acide pour obtenir la carboxamidoguanidine correspondante de formule générale I



25 dans laquelle les substituants R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n et n' sont définis comme précédemment

JFB

que l'on peut si désiré

salifier par addition d'un acide minéral ou organique
dédoubler en ses isomères optiques par salification à
l'aide d'un acide optiquement actif

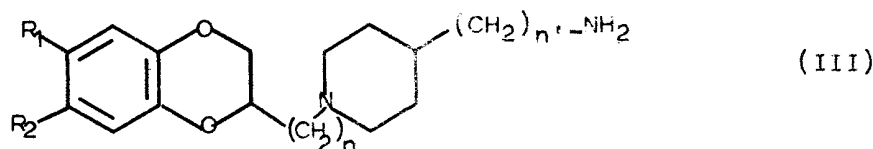
- 5 ou lorsque R_3 est de l'hydrogène acyler par action d'un
dérivé fonctionnel d'un acide carboxylique pour obtenir un
dérivé de formule générale I dans laquelle R_3 est un reste acyle.

- 10 Selon un mode d'exécution préféré du procédé selon
l'invention, l'hydrolyse du groupe cyano est effectuée à tempéra-
ture ordinaire au moyen d'un acide minéral concentré comme
l'acide sulfurique ou par chauffage en présence d'un acide
halohydrique comme l'acide chlorhydrique ou l'acide perchlorique.
L'emploi de résines du type polycarboxylique ou polysulfonique
peut également être envisagé.

- 15 Le dédoublement des composés de formule générale I peut
être effectué par salification à l'aide d'un acide optiquement
actif comme l'acide d-tartrique, l'acide d-dibenzoyltartrique,
l'acide d-diethyltartramique, l'acide pimarique, l'acide
abietique, l'acide d-camphosulfonique, l'acide naphthalène
20 dioxyposphonique optiquement actif ou l'acide glucose
1- phosphorique.

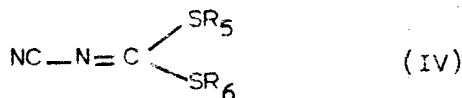
- L'acylation des composés de formule générale I dans
laquelle R_3 est de l'hydrogène peut être réalisée à l'aide d'un
dérivé fonctionnel d'acide carboxylique comme par exemple un
25 chlorure d'acide, un anhydride d'acide, un anhydride mixte
d'acide formé par réaction avec une dialcoyl - ou dicycloalcoyl
carbodiimide en présence ou en l'absence d'un agent favorisant
l'acylation comme l'hydroxybenzotriazole, le carbonyl diimida-
zole, la 4- aminopyridine, la pyridine ou l'hexaméthyl phospho-
30 rotriamide.

Les cyanoguanidines de départ répondant à la formule générale II sont préparées selon un procédé qui consiste en ce que l'on fait réagir une 4-aminopipéridine de formule générale III

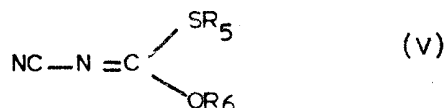


- 5 dans laquelle les substituants R_1 , R_2 , n et n' sont définis comme précédemment

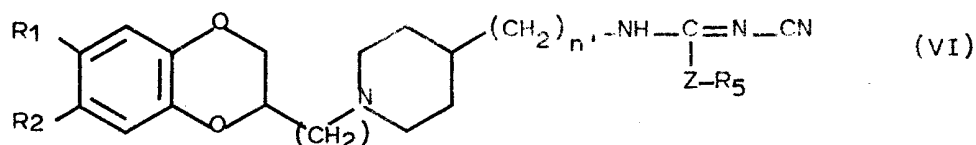
avec un réactif de cyano imination choisi dans le groupe constitué parmi les cyanoimino isodithiocarbonates d'alcoyle de formule générale IV



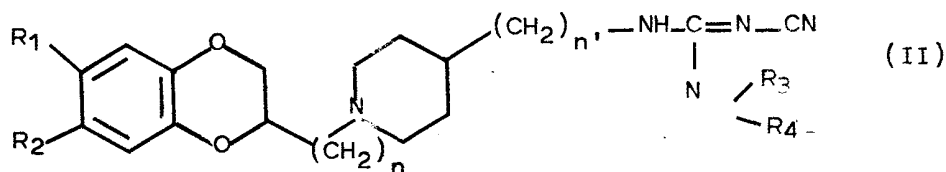
- 10 dans laquelle R_5 et R_6 sont des radicaux alcoyle inférieur, et les cyanoimino isothiocarbonates mixtes d'alcoyle de formule générale V



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



- 15 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 II



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

Exemple I

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

5 4-[(N- carboxamide N'- méthyl) guanidiny] pipéridine

10 grammes de 1-[2,3 dihydro[4H](1,4 benzodioxin - 2yl) méthyl] 4-[(N- cyano N' - méthyl) guanidiny] pipéridine sont mis en solution dans 500 ml d'acide sulfurique normal et 50 ml d'éthanol.

10 Après une semaine de repos à la température ordinaire, la solution est alcalinisée par addition de soude, ce qui provoque la précipitation de cristaux blancs qui sont filtrés, lavés à l'eau et séchés.

15 Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 6,1 grammes de carboxamide cherché sous forme d'écailles blanches. $F_m 94.5^\circ$

Exemple II

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

20 4-[(N- carboxamide N'- allyl) guanidiny] pipéridine et son fumarate.

6 grammes de 1-[2,3 dihydro[4H](1,4 benzodioxin-2 yl) méthyl] 4-[(N- cyano N'allyl) guanidiny]pipéridine sont mis en solution dans 300 ml d'acide sulfurique normal et 25 ml d'éthanol.

25 Après un repos d'une semaine à la température ambiante, la solution est rendue alcaline par addition de soude et extraite au chloroforme.

30 La solution chloroformique est lavée à l'eau, séchée et concentrée ce qui permet d'obtenir 6,1 grammes d'un produit huileux que l'on transforme en fumarate par reprise par une solution de 3,3 grammes d'acide fumarique dans 100 ml d'éthanol.

JFB

Les cristaux formés sont lavés à l'éthanol et séchés.

On obtient 6,5 grammes de carboxamide cherché sous forme de fumarate. Fi : 200°.

Exemple III

- 5 1-(2,3 dihydro 4H 1,4 benzodioxin-2yl méthyl)
4-[(N-carboxamido N' méthyl) guanidinylméthyl]pipéridine et
son fumarate.

- 10 On fait une solution de 3,2 grammes de 1-(2,3 dihydro
[4H]- 1,4 benzodioxin 2yl méthyl) 4-[(N- cyano N'-méthyl
guanidinyl) méthyl]pipéridine dans 100 ml d'une solution
d'acide sulfurique normale et laisse reposer une semaine à
température ambiante.

- 15 La solution est ensuite rendue basique par de la soude,
puis extraite au chloroforme et concentrée ce qui donne 3,1
grammes d'huile épaisse.

Le produit ne cristallisant pas on forme le fumarate
par reprise par une solution de 4 grammes d'acide fumarique
dans l'éthanol à 95 %.

On obtient 3 grammes de cristaux blancs de PFi = 200-1°

- 20 Le produit cristallisé avec $\frac{1}{2}$ molécule d'eau.

Exemple IV

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

- 25 On met 10 grammes de 1-(2,3 dihydro[4H]1,4 benzodioxin-
2yl méthyl) 4-[(N-cyano N'-triméthyl-1, 2, 2 propyl) guanidinyl-
méthyl]pipéridine en solution dans 200 ml d'une solution
d'acide sulfurique normale et 100 ml d'éthanol.

JFB

Après une semaine à température ambiante, on rend le milieu réactionnel basique par addition de soude puis extrait la phase aqueuse au chloroforme et concentre à sec la solution chloroformique.

- 5 L'huile obtenue est dissoute dans l'acétonitrile d'ou le produit cristallise peu après.

Les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'acétonitrile et séchés.

- 10 On obtient 3,5 grammes du dérivé carboxamido cherché sous forme de cristaux de Pfi = 164-5°.

Exemple V

1-[(2,3 dihydro[4H] (1,4 benzodioxin-2yl méthyl]
4-[(N- carboxamido N' - allyl) guanidinylméthyl] pipéridine

- 15 On met 6 grammes de [2,3 dihydro[4H] (1,4 benzodioxin-2-yl) méthyl] -1 [(N- cyano N' - allyl) guanidinylméthyl] -4 pipéridine en solution dans 150 ml d'une solution normale d'acide sulfurique et on laisse reposer le mélange réactionnel une semaine à la température ambiante.

- 20 Après alcalinisation par addition de soude puis extraction au chloroforme, on obtient après évaporation de la solution chloroformique un produit huileux qui est purifié par chromatographie sur une colonne de silice H (Merck) en utilisant le mélange CHCl₃ - isopropylamine comme éluant.

- 25 On obtient aussi 4 grammes d'une huile épaisse qui cristallise par traitement à l'éther isopropylique. Le produit pur fond à 80-2°.

JFB

Exemple VI

1- (2,3 dihydro 4H (1,4- benzodioxin-2yl) méthyl 4 [(N- carboxamido N'- cyclopropyl) guanidinylméthyl] pipéridine.

- On met 3,70 g de 1-[2,3 dihydro 4H (1,4 benzodioxin-2yl) méthyl] 4-[(N-cyano N'-cyclopropyl) guanidinylméthyl] pipéridine en suspension dans 50 ml d'acide chlorhydrique à 10%. On porte au reflux pendant 2 heures puis on laisse revenir la solution réactionnelle à température ambiante. On neutralise par addition de soude puis on épuise la solution par du chloroforme. Les phases chloroformiques sont séparées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et évaporées à sec.

- Le résidu huileux est repris par 50 ml d'une solution de 3 g d'acide fumarique dans l'éthanol. On amorce la cristallisation par grattage puis après repos une nuit à 0° on sépare les cristaux de fumarate. On les rince à l'éthanol puis les sèche sous vide. On obtient ainsi 3,65 g de fumarate de 1-[2,3 dihydro 4H (1,4 benzodioxinyl 2) méthyl] 4-[(N carboxamido N'-cyclopropyl guanidinyl) méthyl] pipéridine fondant à 194-196°.

Exemple VII

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

- On dissout 4 g de 1-[2,3 dihydro 4H (1,4 benzodioxin-2yl) méthyl] 4-[(N- cyano N' - morpholinyl guanidinyl) méthyl] pipéridine dans 50 ml d'éthanol et on ajoute 10 ml d'acide sulfurique 2 N-. On laisse le mélange en contact pendant une semaine à température ordinaire puis on neutralise le milieu par addition de soude. La solution est alors épuisée au chloroforme. Les phases chloroformiques sont séparées, lavées à l'eau jusqu'à neutralité, séchées et évaporées à sec. On obtient ainsi 2,80 g de dérivé carboxamido cherché que l'on purifie par recristallisation dans l'éther isopropylique par chaud et froid. Après repos une nuit on sépare les cristaux, les rince à l'éther isopropylique et les sèche sous vide. Le composé pur fond à 150.

JFB

Exemple VIII

Et de pharmacologie des composés selon l'invention

a) Détermination de la toxicité aiguë

5 Une dose létale 50 % (DL50) approchée a été déterminée, après administration par voie orale des composés selon l'invention, sur des lots de 8 souris femelles EOPS d'élevage CESAL par la méthode de D.E. J. CAMPBELL et W. RICHTER (Acta Pharmacol. and Toxicol. 25 (1967) 345)

10 Les animaux ont été gardés en observation pendant 5 jours. Les doses létales moyennes des produits selon l'invention s'échelonnent entre 600 et 880 mg/kg.

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

15 Les composés selon l'invention ont été administrés par voie orale à des lots de 5 souris femelles EOPS d'élevage CESAL à des doses variant de 5 à 50 mg/kg.

Les tests tels que traction, cheminée, évasion, planche à trous, température, ptosis, électrochocs ont été effectués une heure après gavage.

20 Les composés selon l'invention à la dose de 50 mg/kg déterminent une légère ptose des paupières, un abaissement de la température, une diminution de la curiosité et de la mobilité.

c) Détermination des effets sur la tension artérielle du Rat

25 L'essai a été effectué sur des rats normo-tendus préalablement anesthésiés auxquels les produits selon l'invention sont administrés par voie intraveineuse à des doses allant de 0,2 mg à 2 mg/kg. Ces doses provoquent une très nette hypotension, une bradycardie légère, et une nette inhibition adrénergique.

JFB

Exemple IX

Exemple de réalisation d'une forme pharmaceutique

Comprimés à 5 mg de fumarate de 1-[2,3 - dihydro
[4H](1,4 - benzodioxin - 2yl) méthyl] 4-[(N-carboxamido
5 N'- méthyl) guanidiny] méthyl] pipéridine.

Fumarate de 1-[2,3 - dihydro[4H](1,4 benzodioxin-2yl)
méthyl] 4- [(N- carboxamido N'- méthyl) guanidiny] méthyl]
pipéridine 5 g

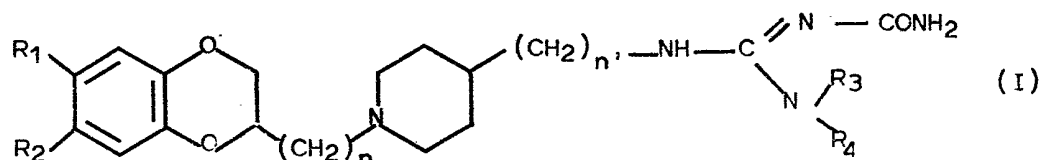
10	Amidon de Maïs	60 g
	Amidon de Blé	80 g
	Gélatine	7g5
	Cellulose Microcristalline vendue sous la marque AVICEL	35 g
15	Stéarate de Magnésium	2g5
	Talc	7g5
pour 1000 comprimés		

JTB

REVENDICATIONS

L'invention a pour objet

1°) Les carboxamidoguanidines répondant à la formule générale I



dans laquelle R₁ et R₂, distinctement l'un de l'autre, représentent de l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur, un radical alcoxy inférieur, un radical trifluorométhyle, un radical nitro, un radical amino

ou bien R₁ et R₂ ensemble forment un groupe alcoylènedioxy.

R₃ représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical cycloalcoyle inférieur, un radical aralcoyle inférieur, un radical alcényle inférieur ou un reste acyle.

R₄ représente un radical alcoyle inférieur, un radical cycloalcoyle inférieur, un radical aralcoyle inférieur ou un radical alcényle inférieur

ou bien R₃ et R₄ forment ensemble le reste alcoylène d'un hétérocycle azoté ayant de 3 à 7 maillons pouvant comporter un autre hétéroatome.

et n représente 1, 2 ou 3

n' représente 0 ou 1

2°) Les sels d'addition avec un acide minéral ou organique des composés selon la revendication 1°)

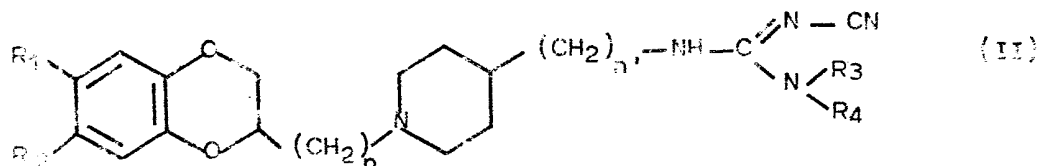
3°) Les isomères optiques des composés selon la revendication 1°) ou la revendication 2°)

JFB

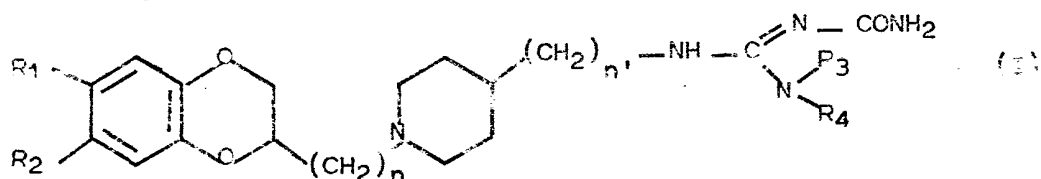
- 4°) Un composé selon la revendication 1°) à savoir la
1-[2,3 - dihydro[4H] (1,4 - benzodioxin - 2yl) méthyl]
4- (N - carboxamido N' - méthylguanidiny] pipéridine
- 5°) Un composé selon la revendication 1°) à savoir la
5 1-[2,3 - dihydro[4H] (1,4 - benzodioxin - 2yl) méthyl]
4-[(N - carboxamido N' - méthylguanidiny] méthyl] pipéridine
- 6°) Un composé selon la revendication 1°) à savoir la
1-[2,3 - dihydro[4H] (1,4 - benzodioxin - 2yl) méthyl]
4-[(N - carboxamido N' - allylguanidiny] méthyl] pipéridine
- 10 7°) Un composé selon la revendication 1°) à savoir la
1-[2,3 - dihydro[4H] (1,4 - benzodioxin - 2yl) méthyl]
4-[(N - carboxamido N' - (1, 2, 2-triméthyl propyl)guanidiny]
méthyl]pipéridine
- 8°) Un composé selon la revendication 1°) à savoir la
15 1-[2,3 - dihydro [4H] (1,4 - benzodioxin - 2yl) méthyl]
4-[(N - carboxamido N' - cyclopropyl guanidiny] méthyl] pipéridine
- 9°) Un composé selon la revendication 1°) à savoir la
1-[2,3 - dihydro[4H] (1,4 - benzodioxin - 2yl) méthyl]
4-[(N - carboxamido N' morpholino guanidiny] méthyl] pipéridine
- 20 10°) Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de
principe actif au moins un composé selon l'une des revendica-
tions 1° à 9° en association ou en mélange avec un excipient
ou un véhicule inerte pharmaceutiquement acceptable.
- 11°) Les compositions pharmaceutiques selon la revendication 10°
25 renfermant en outre un ou plusieurs principes actifs d'action
similaire, complémentaire ou synergique.
- 12°) Les compositions pharmaceutiques selon l'une des revendi-
cations 10° et 11° dans lesquelles la teneur en principe actif
de formule générale I ou un de ses sels varie de 0,1 à 25 mg
30 par prise unitaire.

JPK

130) Un procédé de préparation des composés de formule générale I selon la revendication 1°) caractérise en ce que l'on soumet un cyanoguanidino de formule générale II



5 dans laquelle la définition des substituants R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n et n' demeure celle fournie précédemment à l'action d'un agent d'hydrolyse acide pour obtenir la carboxamide correspondante de formule générale I



10 dans laquelle les substituants R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n et n' sont définis comme ci-dessus, que l'on peut, si désiré,

- salifier par addition d'un acide minéral ou organique
- dédoubler en ses isomères optiques par salification à l'aide d'un acide optiquement actif.

15 ou lorsque R_3 est de l'hydrogène, acyler par action d'un dérivé fonctionnel d'acide carboxylique pour obtenir un dérivé de formule générale I dans laquelle R_3 est un radical acyle.

Exemplaire original 16 pages

[Signature]