

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 568 253

②1 N° d'enregistrement national :

84 11897

⑤1 Int Cl^{*} : C 07 D 307/68, 307/78, 333/38; A 61 K 31/34,
31/38, 31/44, 31/47; C 07 D 405/12, 409/12.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 26 juillet 1984.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 5 du 31 janvier 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : TORII & Co. — JP.

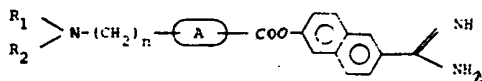
⑦2 Inventeur(s) : Setsuro Fujii, Toyoo Nakayama, Shigeki
Numomura, Kimio Sudo, Shin-ichi Watanabe, Toshiyuki
Okutome, Yojiro Sakurai, Masateru Kurumi et Takuo
Aoyama.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Société de protection des inventions.

⑤4 Nouvelle amidine.

⑤7 Amidines répondant à la formule :



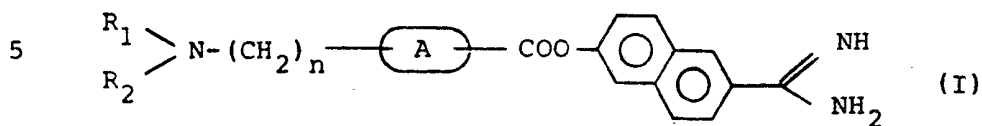
et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement accepta-
bles. Ces amidines sont des composés nouveaux et utiles
comme agents anti-trypsine, anti-plasmine, anti-kallikréine et
anti-thrombine puissants. Ils sont également utiles comme
agents anti-compléments puissants.

FR 2 568 253 - A1

D

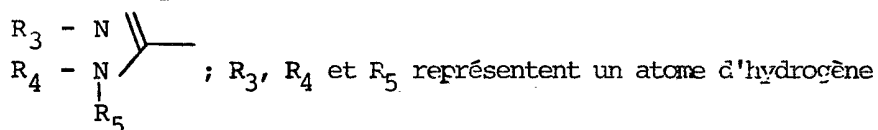
NOUVELLE AMIDINE.

La présente invention concerne de nouveaux composés amidino répondant à la formule (I)



10 dans laquelle A représente le furane, le thiophène ou le benzofurane ; R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C_1 à C_4 ; R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C_1 à C_4 , un

15 groupe acyle ou



ou un groupe alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C_1 à C_4 ; R_1 à R_5 , pris en même temps que les atomes d'azote auxquels ils sont fixés forment un cycle, qui peut si on le désire contenir d'autres hétéro-atomes ; et n est 0, 1 ou 2, et leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

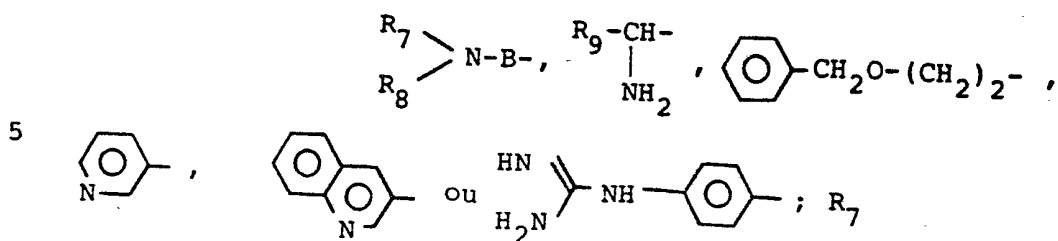
25 Dans la formule (I), R_2 est de préférence



$$\begin{array}{c} R_3 - N \\ \diagdown \\ R_4 - N \\ | \\ R_5 \end{array}$$

où R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis ci-dessus.

30 Dans la formule (I), le groupe acyle pour R_2 est de préférence R_6-CO- , où R_6 représente un groupe alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C_1 à C_{15} , un groupe alkoxy à chaîne linéaire ou ramifiée en C_1 à C_4 ,

un groupe benzyloxy,



10 et R₈ représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C₁ à C₄ ou un groupe benzyloxycarbonyle ; B représente $-(CH_2)_m-$ ou $-CH_2-$  ; m est égal à 1 ou 2 ; et R₉ représente -CH₂OCH₂- ou NH₂-(CH₂)₄-.

15 Dans la formule (I) A est de préférence le furane.

Un des buts de l'invention est de fournir de nouveaux composés amidino pharmaceutiquement utiles et leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

20 Un autre but de l'invention est de fournir un procédé de préparation de ces nouveaux composés amidino.

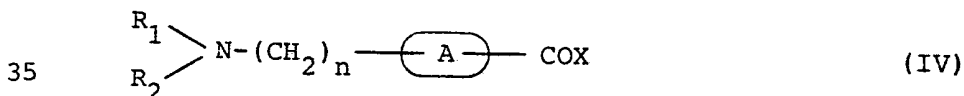
25 Un autre but de l'invention est de fournir des agents anti-trypsine, anti-plasmine, anti-kallikréine et anti-thrombine puissants.

Un autre but de l'invention est de fournir des agents anti-complément puissants.

30 Le composé (I) de l'invention peut être préparé par réaction d'un acide carboxylique répondant à la formule (II) ou d'un de ses intermédiaires réactifs avec le 6-amidino-2-naphthol répondant à la formule (III), ou de préférence un de ses sels d'addition aux acides.

qu'il n'y ait pas d'inconvénient à la poursuivre pendant une nuit. La dicyclohexylurée (DCU) précipite du mélange réactionnel, tandis que le composé (I) de l'invention soit précipite avec la DCU, soit reste en solution dans le solvant. Dans le premier cas, les deux précipités sont recueillis par filtration, puis mis en suspension dans un solvant approprié tel que le diméthylformamide, etc..., et le mélange est filtré pour éliminer la DCU insoluble. Après avoir ajouté au filtrat un solvant tel que l'éther éthylique, l'acétate d'éthyle, l'acétone, etc..., on recueille le précipité par filtration pour obtenir le composé (I) de l'invention. On peut aussi recueillir par filtration le précipité combiné de DCU et du composé (I) de l'invention, puis l'ajouter à un solvant approprié tel que le diméthylformamide, l'eau, etc... pour éliminer par filtration la DCU insoluble, ajouter le filtrat à une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium pour obtenir le composé (I) de l'invention sous la forme de carbonate. Dans le dernier cas, lorsque le composé de l'invention reste en solution dans le mélange réactionnel, la DCU est éliminée par filtration et le filtrat est mélangé à un solvant tel que l'éther éthylique, l'acétone, l'acétate d'éthyle, etc pour obtenir le composé (I) de l'invention.

Dans un autre procédé, lorsqu'on désire utiliser un halogénure d'acide comme intermédiaire réactif d'un dérivé d'acide carboxylique (II), ce dernier dérivé (II) est mis à réagir avec un agent d'halogénéation des acides tels que SOCl_2 , SOBr_2 , PCl_5 , etc... pour préparer par synthèse un halogénure d'acide répondant à la formule (IV).



dans laquelle R_1 , R_2 , A et n sont tels que définis ci-dessus et X représente un atome d'halogène. L'halogénure d'acide est ajouté à une solution de 6-amidino-2-naphthol (III), de préférence sous la forme d'un sel
5 d'addition aux acides, dissous dans du diméthylformamide, de la pyridine, du sulfoxyde de diméthyle, etc..., et mis à réagir en présence d'un agent de déshydrohalogénéation. Les agents de déshydrohalogénéation qui peuvent être utilisés comprennent des bases minérales telles
10 que le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, l'hydroxyde de sodium, etc... et des bases organiques telles que la triéthylamine, la pyridine, la diméthylaniline, etc... Parmi ces bases, on préfère la pyridine. Bien que la réaction s'effectue aisément à une température
15 dans l'intervalle de -30° à 80°C , il est préférable pour éviter des réactions secondaires, d'effectuer la réaction dans le premier stade en refroidissant à la glace puis à la température ambiante. La réaction est terminée en 2 à 5 heures, bien que le mélange réactionnel puisse être abandonné une nuit. Lorsque la
20 réaction est terminée, on traite le mélange réactionnel de la manière habituelle. Par exemple, lorsqu'on utilise la pyridine comme milieu réactionnel, on ajoute un solvant tel que l'éther éthylique ou l'acétate d'éthyle
25 au mélange réactionnel pour précipiter un produit de réaction solide que l'on fait ensuite recristalliser dans un solvant approprié tel qu'un mélange méthanol-éther éthylique pour obtenir le composé (I) de l'invention.

30 Le composé (III) est remplacé par le composé correspondant dans lequel un groupe amidino est protégé, et ce dernier composé peut être mis à réagir avec le composé (II) pour obtenir le composé (I) dans lequel le groupe amidino est protégé. L'élimination d'un groupe
35 protecteur de l'amidino de la manière habituelle peut

donner le composé (I) de l'invention.

Le groupe protecteur de l'amidino peut être un de ceux classiquement utilisé. Comme exemples de ceux-ci, on citera un groupe benzyloxycarbonyle ou
5 t-butoxycarbonyle. Comme exemples d'un procédé d'élimination d'un groupe protecteur de l'amidino, on citera une élimination réductrice par le palladium-carbone ou une élimination par l'acide trifluoroacétique ou HBr/ acide acétique.

10 En outre, si on le désire, le composé (I) de l'invention peut se préparer sous la forme réduite correspondante par réduction d'un composé de formule (I) approprié en utilisant un agent réducteur approprié. Par exemple, un composé répondant à la formule (I), portant un groupe nitro, est transformé en un composé de
15 formule (I) ayant un groupe amino par la réduction.

En outre, on peut si on le désire obtenir le composé de l'invention par élimination du groupe protecteur de l'amino. Les groupes protecteurs dont il
20 est question ici, comprennent ceux qui sont communément utilisés, tels que par exemple, les groupes benzyloxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle, benzyle et tert-butyle. Par exemple, on obtient un composé ayant un groupe amino-méthyle en éliminant le groupe protecteur d'un
25 composé ayant un groupe benzyloxycarbonylaminométhyle.

Si nécessaire, des sels d'addition aux acides du composé de l'invention peuvent se préparer de la manière habituelle. Par exemple, le carbonate du composé de l'invention est dissous ou mis en suspension dans
30 un solvant tel que le méthanol, le DMF etc... et on fait dissoudre le carbonate par addition d'un acide tel que l'acide méthanesulfonique, l'acide chlorhydrique, etc... A la solution obtenue, on ajoute un solvant tel que l'éther éthylique, l'acétate d'éthyle,
35 etc... pour obtenir un sel d'addition aux acides corres-

pondants. Des acides qui peuvent être utilisés sont ceux qui sont pharmaceutiquement acceptables, parmi lesquels des acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique et l'acide phosphorique et
5 des acides organiques tels que l'acide acétique, l'acide lactique, l'acide citrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide succinique, l'acide fumarique et l'acide maléique.

Le composé de l'invention et son sel d'addi-
10 tion aux acides pharmaceutiquement acceptable possèdent des activités inhibitrices puissantes contre les protéases, c'est-à-dire contre la trypsine, la plasmine, la kallikréine et la thrombine, et sont efficaces comme agent anti-trypsine pour le traitement de la
15 pancréatite, comme agent anti-plasmine ou comme agent anti-kallikréine pour les maladies hémorragiques, et comme agent anti-thrombine pour le thrombus.

En ce qui concerne les protéases indiquées ci-dessus, leurs rôles dans l'organisme vivant, leur
20 relation avec les maladies, l'importance clinique de ces inhibiteurs de protéases et l'importance des essais effectués ici seront expliqués ci-dessous :

I. Trypsine : la trypsine est une protéase existant initialement sous la forme de la proenzyme
25 trypsinogène dans le pancréas et la proenzyme est secrétée dans l'intestin grêle où elle est transformée en trypsine par activation avec l'entérokinase qui s'y trouve. La trypsine joue le rôle d'enzyme digestive. Si le trypsinogène se trouve activé dans le pancréas
30 pour former de la trypsine, le tissu pancréatique est lésé et manifeste cliniquement les symptômes de la pancréatite . En fait, il est connu que dans une expérience sur le rat comme animal d'essai, lorsqu'inversement de la trypsine est injectée dans le pancréas, on
35 observe l'apparition d'une intense pancréatite,

mais la maladie est soignée par administration d'un inhibiteur de la trypsine. A partir de ce fait, on peut supposer que le composé de l'invention présentant une forte activité inhibitrice de la trypsine est utile
5 comme agent anti-trypsine cliniquement efficace pour la traitement de la pancréatite.

II. Plasmine : la plasmine est une enzyme existant dans le sang, habituellement sous la forme de la proenzyme plasminogène qui est transformée en
10 plasmine par activation avec un activateur tissulaire du plasminogène tel que l'urokinase. Cette enzyme agit en sens contraire de la thrombine, c'est-à-dire qu'elle a pour effet de dissoudre la fibrine. Pour cette raison, la plasmine joue un rôle important en
15 assurant l'écoulement sanguin à travers les capillaires. Cependant, lorsque cette enzyme est anormalement activée pour une raison ou pour une autre, elle provoque des maladies hémorragiques. Cette enzyme participe aussi à l'inflammation, en augmentant la perméabilité vasculaire
20 et en provoquant de l'œdème etc... Par conséquent, un inhibiteur pour cette enzyme est utile comme médicament pour traiter des maladies hémorragiques et l'inflammation.

III. Kallikréine : la kallikréine est une
25 enzyme largement distribuée dans le sang et d'autres organes et glandes, habituellement sous la forme de son précurseur la prékallikréine qui est activée par le facteur de Hageman ou d'autres protéases. Cette enzyme participe au système hypotensif kallikréine-kinine
30 qui contrebalance le système hypertensif rénine-angiotensine et joue un rôle important dans la régulation de la pression sanguine. Cette enzyme participe aussi au système de coagulation exogène. En outre, la kallikréine provenant d'organes et de glandes joue un rôle important
35 dans l'amélioration de la circulation locale. Cependant,

une activation anormale, en particulier une activation locale anormale, de cette enzyme, provoque une insuffisance de circulation locale en raison de l'exagération du système de coagulation, provoquant une inflammation, un ulcère, etc... Par conséquent, un inhibiteur de la kallikréine est utile pour la régulation de la pression sanguine et comme médicament pour le traitement de l'inflammation ou des ulcères.

IV. Thrombine : la thrombine est connue comme une enzyme ayant une activité de coagulation du sang. A l'état normal, la thrombine est formé par activation de la prothrombine dans le sang lorsque la paroi vasculaire est lésée. La thrombine a pour effet de décomposer le fibrinogène du sang en fibrine. La fibrine obtenue se dépose sur la partie lésée de la paroi vasculaire en empêchant les constituants du plasma d'exsuder et en même temps en favorisant la restauration des tissus. Cependant, lorsque le système de coagulation est anormalement activé pour une raison ou pour une autre, un grand nombre de fins thrombus se forme dans les capillaires dans le corps entier. Par conséquent, le composé de l'invention est utile comme médicament pour le traitement d'une telle maladie.

Le composé de l'invention et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables possèdent une forte activité inhibitrice de la Cl estérase (Cl_r , Cl_s), une capacité d'inhibition de l'hémolyse provoquée par le complément et une activité thérapeutique contre le choc de Forssman dans lequel l'activation du système du complément provoqué par un complexe immun passe pour jouer un rôle important. Ceci indique que le composé de l'invention est utile comme agent anti-complément efficace pour le traitement de maladies allergiques, telle que la néphrite en rapport avec le complément.

Le rôle du complément dans l'organisme vivant, les inter-relations entre les maladies et le complément, l'importance clinique de l'inhibiteur et l'importance des essais (inhibition de $Cl\bar{r}$, $Cl\bar{s}$, hémolyse provoqué par le complément et choc de Forssman) effectués par la demanderesse sont décrits ci-dessous.

Activité anti-complément :

(1) $Cl\bar{r}$, $Cl\bar{s}$

Le complément est un des constituants du sérum et il comprend 9 constituants de C1 à C9. C1 est séparé en trois sous-constituants Clq , $Cl\bar{r}$ and $Cl\bar{s}$. $Cl\bar{s}$ et $Cl\bar{r}$ désignent le $Cl\bar{s}$ activé et le $Cl\bar{r}$ activé, respectivement. On a pensé d'abord que le complément faisait partie du processus de protection contre l'infection de l'organisme vivant, car il donne lieu à une bactériolyse, mais récemment, on a mis en évidence une relation intime avec l'immunité. On a montré que le complément était activé progressivement par le complexe immun de C1 à C9 et donnait lieu à une cytolysse ou à une hémolyse au stade final (activation de C9). On a indiqué également que les fragments (par exemple C3a, C5a) libérés au cours de l'activation du système de complément exagèrent la perméabilité vasculaire et favorisent la chimiotaxie des leucocytes polymorphonucléaires ou l'adhérence immune. Depuis ce temps, les inter-relations entre l'activation anormale du complément et diverses maladies, en particulier les maladies immunes, ont été l'objet d'études poussées, et le résultat est que l'association intime des maladies autoimmunes avec le complément commence à être révélée. Comme exemples de maladies autoimmunes provoquées par une activation anormale du complément, on citera l'anémie hémolytique autoimmune, la thrombocytopenie autoimmune, la leucopénie, la glomérulonéphrite, le lupus érythémateux systémique, la maladie sérique et la périartérite

noueuse. On peut s'attendre à soigner ces maladies en inhibant l'activation du complément ou en inhibant le complément activé à un stade précoce. La demanderesse a examiné l'effet inhibiteur de la C1 estérase du présent composé en utilisant la C1 estérase comme enzyme cible et, en outre, l'influence du composé de l'invention sur le système du complément pour estimer l'utilité du présent composé comme médicament pour le traitement des maladies autoimmunes.

10 (2) Hémolyse provoquée par le complément :

L'hémolyse provoquée par le complément est largement utilisée comme moyen de déterminer le titre en complément. Le principe de ce procédé est basé sur le fait que l'hémolyse est provoquée par une activation du complément, lorsque ce dernier est ajouté à un complexe (complexe immun) d'érythrocytes et de l'anticorps de ceux-ci. Le degré d'hémolyse varie en proportion de la quantité de complément ajouté. Par conséquent, lorsqu'on utilise une quantité connue de complément mélangé à un inhibiteur de la C1 estérase, l'hémolyse doit être supprimée en proportion de l'activité inhibitrice. Le composé de l'invention ayant une activité inhibitrice de la C1 estérase a présenté une forte inhibition de l'hémolyse provoquée par le complément comme on le montrera ci-après.

25 (3) Choc de Forssman :

A la différence d'autres animaux, le cobaye présente à la surface de ses organes un antigène spécifique appelé antigène de Forssman qui réagit spécifiquement avec l'anticorps de l'érythrocyte de mouton. Le choc de Forssman est basé sur le principe ci-dessus, c'est un choc provoqué par l'administration d'un anticorps d'érythrocyte de mouton à un cobaye. Le choc de Forssman a été étudié en détail par de nombreuses recherches et il a été montré nettement que ce choc est un

cas type dans lequel le complément joue le rôle principal et que ce choc est associé à une voie classique dans laquelle le système du complément est activé progressivement en partant de C1. Comme la participation du complément aux maladies autoimmunes a été établie, on peut dire que le choc de Forssman est un moyen utile pour essayer un médicament pour les maladies auto-immunes. Un médicament efficace pour le traitement du choc de Forssman est utile comme médicament de maladies autoimmunes.

[Activités anti-trypsine, anti-plasmine, anti-kallikréine et anti-thrombine]

Les activités anti-trypsine, anti-plasmine, anti-kallikréine et anti-thrombine ont été déterminées conformément à la méthode de Muramatsu et coll. [M. Muramatsu, T. Onishi, S. Makino, Y. Hayashi et S. Fujii, J. of Biochem., 58, 214 (1965)]. Les résultats sont donnés dans le tableau 1. Les résultats résumés dans le tableau 1 sont exprimés en terme de concentration molaire (DI_{50}) du composé d'essai qui inhibe 50 % de l'activité de chaque enzyme pour hydrolyser le TAME (ester méthylique de la tosylalginine). Le numéro du composé correspond au numéro de composé indiqué dans les exemples. Le chiffre entre parenthèses indique le pourcentage d'inhibition à une concentration du composé de 1×10^{-5} M.

TABLEAU 1

Composé No.	Trypsine	Plasmine	Kallikréine	Thrombine
1	(35)	(15)	5×10^{-6}	(22)
2	2×10^{-6}	8×10^{-7}	3×10^{-7}	9×10^{-7}
3	1×10^{-7}	5×10^{-7}	9×10^{-7}	3×10^{-7}
4	4×10^{-6}	(42)	6×10^{-6}	8×10^{-6}
5	3×10^{-7}	5×10^{-7}	5×10^{-7}	2×10^{-7}
6	4×10^{-6}	3×10^{-6}	4×10^{-7}	2×10^{-6}
7	2×10^{-6}	7×10^{-7}	4×10^{-7}	2×10^{-6}
8	2×10^{-6}	8×10^{-7}	4×10^{-7}	1×10^{-6}
9	9×10^{-7}	6×10^{-6}	(47)	1×10^{-6}
10	4×10^{-8}	3×10^{-6}	4×10^{-7}	2×10^{-7}
11	3×10^{-6}	2×10^{-6}	4×10^{-7}	4×10^{-7}
12	3×10^{-7}	4×10^{-7}	3×10^{-7}	5×10^{-7}
14	1×10^{-6}	2×10^{-6}	5×10^{-7}	7×10^{-7}
15	2×10^{-7}	3×10^{-7}	4×10^{-7}	6×10^{-7}

TABLEAU 1. (suite)

16	1×10^{-6}	1×10^{-6}	4×10^{-7}	4×10^{-7}
17	8×10^{-7}	2×10^{-6}	1×10^{-6}	7×10^{-7}
18	9×10^{-7}	5×10^{-7}	5×10^{-7}	5×10^{-7}
19	2×10^{-7}	3×10^{-7}	7×10^{-7}	2×10^{-7}
23	5×10^{-7}	2×10^{-6}	3×10^{-6}	4×10^{-6}
25	7×10^{-7}	6×10^{-7}	2×10^{-6}	3×10^{-6}
26	3×10^{-7}	6×10^{-7}	3×10^{-6}	2×10^{-6}
28	4×10^{-6}	9×10^{-6}	4×10^{-6}	(46)
31	2×10^{-8}	4×10^{-7}	4×10^{-7}	1×10^{-6}
33	5×10^{-7}	4×10^{-7}	4×10^{-6}	3×10^{-6}
34	6×10^{-7}	2×10^{-6}	3×10^{-7}	5×10^{-7}
35	8×10^{-6}	3×10^{-6}	9×10^{-7}	3×10^{-6}
36	2×10^{-7}	6×10^{-7}	6×10^{-7}	3×10^{-7}
37	7×10^{-7}	4×10^{-7}	4×10^{-7}	9×10^{-7}
38	5×10^{-7}	4×10^{-7}	3×10^{-7}	8×10^{-8}
39	8×10^{-7}	4×10^{-7}	5×10^{-7}	2×10^{-6}

[Activité anti-complément]

(1) Activité anti-C1 ($Cl\bar{r}$, $Cl\bar{s}$) et inhibition de l'hémolyse provoquée par le complément.

L'activité anti-C1 estérase ($Cl\bar{r}$, $Cl\bar{s}$) a été déterminée par la méthode d'Okamura et coll. [K. Okamura, M. Muramatsu et B. Fujii, Biochem. Biophys. Acta, 295, 252-257 (1973)]. L'inhibition de l'hémolyse provoquée par le complément a été déterminée par la méthode de Baker et coll. [B.R. Baker et E.H. Erickson, J. Med. Chem., 12, 408-414 (1969)]. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 2. Les chiffres du tableau 2 ont la signification suivante :

$Cl\bar{r}$: Concentration molaire du composé d'essai qui inhibe 50 % de la capacité de $Cl\bar{r}$ d'hydrolyser AAME (ester méthylique de l'acétylarginine) (DI_{50}).

$Cl\bar{s}$: Concentration molaire du composé d'essai qui inhibe 50 % de la capacité du $Cl\bar{s}$ d'hydrolyser ATEE (ester éthylique de l'acétyltyrosine) (DI_{50}).

Le chiffre entre parenthèses indique l'inhibition en pourcentage à une concentration du composé de 1×10^{-5} M.

Inhibition de l'hémolyse provoquée par le complément (%) :

L'activité inhibitrice est indiquée en pourcentage d'inhibition du composé à diverses concentrations.

N° du composé : le numéro du composé indiqué dans les exemples

TABLEAU 2

Composé No.	Activité anti-Cl		Inhibition de l'hémolyse provoquée par le complément (%)		
	Cl \bar{r}	Cl \bar{s}	1 x 10 $^{-5}$	1 x 10 $^{-6}$	1 x 10 $^{-7}$
1	2 x 10 $^{-6}$	3 x 10 $^{-6}$	100	99	75
2	1 x 10 $^{-6}$	1 x 10 $^{-6}$	100	100	91
3	7 x 10 $^{-7}$	3 x 10 $^{-7}$	100	100	99
4	2 x 10 $^{-6}$	3 x 10 $^{-7}$	100	100	59
5	1 x 10 $^{-6}$	3 x 10 $^{-7}$	100	100	96
6	5 x 10 $^{-7}$	1 x 10 $^{-6}$	100	100	100
7	1 x 10 $^{-6}$	2 x 10 $^{-6}$	100	100	98
8	8 x 10 $^{-7}$	2 x 10 $^{-6}$	100	100	98
9	4 x 10 $^{-7}$	3 x 10 $^{-6}$	100	100	94
10	5 x 10 $^{-6}$	3 x 10 $^{-7}$	100	100	91
11	5 x 10 $^{-7}$	5 x 10 $^{-7}$	100	100	43
12	1 x 10 $^{-7}$	3 x 10 $^{-7}$	100	100	93
14	7 x 10 $^{-7}$	3 x 10 $^{-7}$	100	100	28
15	3 x 10 $^{-7}$	4 x 10 $^{-7}$	100	100	99

TABLEAU 2 (Suite)

16	4×10^{-7}	3×10^{-7}	100	100	97
17	5×10^{-7}	2×10^{-6}	100	100	93
18	3×10^{-7}	3×10^{-6}	100	100	97
19	2×10^{-7}	3×10^{-7}	97	97	93
20			100	98	43
23	3×10^{-6}	2×10^{-6}	100	95	76
25	1×10^{-6}	2×10^{-6}	100	98	82
26	5×10^{-7}	4×10^{-6}	100	98	93
28	2×10^{-6}	3×10^{-6}	100	82	35
31	2×10^{-7}	3×10^{-7}	100	98	97
33	7×10^{-7}	2×10^{-6}	97	97	81
34	5×10^{-7}	5×10^{-7}	100	100	58
35	2×10^{-6}	3×10^{-6}	100	100	71
36	5×10^{-7}	4×10^{-6}	100	100	68
37	3×10^{-6}	4×10^{-7}	99	78	12
38	3×10^{-7}	3×10^{-6}	100	100	98
39	4×10^{-7}	4×10^{-6}	100	100	71

(2) Choc de Forssman :

L'expérience a été effectuée conformément à la méthode de I.G. Offerness et Coll. [Biochem. Pharmacol., 27 (14), 1873-1878) (1978)]. On a utilisé des cobayes Hartlây mâles d'un poids corporel d'environ 300 g. A chacun des cobayes du groupe témoin, on a administré par voie intraveineuse de l'hémolysine (dose minimum pour provoquer le choc) (hémolysine du commerce, 5 000 U, déterminée par la méthode Ogata) et on a déterminé le temps écoulé jusqu'à la mort. Pour le groupe d'essai, on a administré par voie intraveineuse à chaque cobaye de l'hémolysine après administration du composé d'essai (3 mg/kg) et on a déterminé le temps s'écoulant jusqu'à la mort. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau 3.

TABLEAU 3

Groupe témoin (sec.)	Groupe auquel on a administré le composé	
	Composé n° 1	Composé n° 31
278	Survie	Survie
318	Survie	Survie
296	Survie	Survie

Méthode d'administration :

Le mode d'administration du composé de l'invention le plus approprié est la voie orale, bien qu'il puisse être administré par injection. Il est utilisé comme médicament soit seul soit associé à d'autres médicaments. On l'administre en général sous forme de composition médicinale, bien qu'on puisse l'administrer en tant que substance simple, sans aucun additif. Comme exemples de composition médicinale, on citera des compri-

més, des poudres, des capsules, des sirops et des solutions. Une composition orale peut contenir des additifs courants tels que des liants, des diluants, des lubrifiants, des agents de désintégration et des excipients. Les solutions orales peuvent être sous forme de suspension, de solution, d'émulsion, de sirop ou d'élixir aqueux ou huileux, ou sous forme d'un sirop sec qui, avant l'emploi est réajusté avec de l'eau ou d'autres solvants appropriés. Les solutions peuvent contenir des additifs courants tels que des agents de suspension, des parfums, des diluants ou des émulsionnants. Pour l'injection, on peut utiliser des suspensions aqueuses ou des suspensions huileuses.

Posologie :

Le composé de l'invention peut être administré aux mammifères (y compris l'homme) par voie orale à une dose de 10 à 200 mg par jour ou par injection intraveineuse à une dose de 1 à 20 mg par jour. Cependant, ces doses ne sont données qu'à titre d'exemple. La dose appropriée à un malade doit être déterminée en fonction de son âge et de son poids corporel, et des caractéristiques de la maladie.

Des exemples de formules pharmaceutiques sont décrits ci-dessous.

Exemples de formules pharmaceutiques :

(1) Capsules :

	Composé de l'invention	100,0 mg
	Lactose	59,0 mg
	Cellulose cristalline	33,4 mg
30	Carboxyméthylcellulose calcique	3,6 mg
	Stéarate de magnésium	4,0 mg
	Total	<u>200,0 mg</u>

(2) Granulés fins :

	Composé de l'invention	50,0 mg
	Lactose	249,0 mg
	Mannitol	75,0 mg
5	Amidon de maïs	110,0 mg
	Hydroxypropylcellulose	16,0 mg
	Total	<u>500,0 mg</u>

(3) Injections :

	Composé de l'invention	5,0 mg
10	Eau pour injection	2 ml

Amené sous forme d'injections de la manière habituelle.

Toxicité :



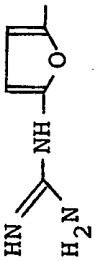
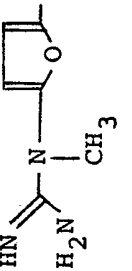
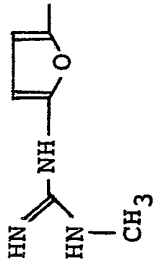
15 La dose létale moyenne (DL₅₀) du composé de l'invention est donnée dans le tableau 4.

TABLEAU 4

Composé N°	DL ₅₀ mg/kg (souris)	
	I.P.	P.O.
1	100	2000
25 31	200	2500

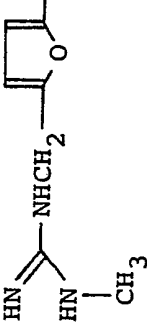


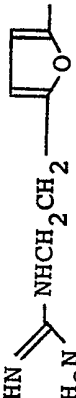
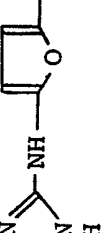
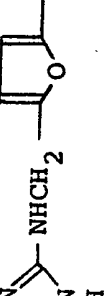
Des exemples de préparation des composés de l'invention sont décrits ci-dessous. Les données physiques pour chaque composé sont résumées dans le tableau 5.

TABLEAU 5

Composé No.	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N-(CH_2)_n-A \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Sel	F° C	IR ν max KBr cm ⁻¹ (-COO-)
1		2MSA	145 (d)	
2		2MSA	61 - (se fritte)	1720
3		2MSA	225 - 227	
4		2MSA		1730
5		2HCl	249 - 250	

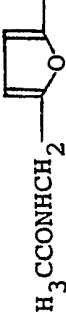


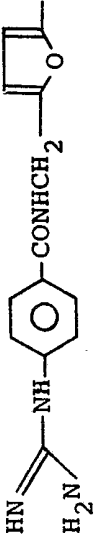


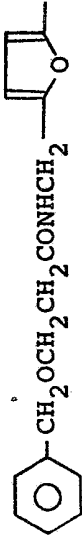
(Suite)

TABLEAU 5 (Suite)

6	 <p>HN HN CH₃</p>	HCl·MSA	70 - (se fritte)	1720
7	 <p>CH₃-N C₂H₅-HN</p>	HCl·MSA		1730
8	 <p>C₂H₅-N C₂H₅-HN</p>	HCl·MSA		1730
9	 <p>HN H₂N</p>	HCl·MSA		1720
10	 <p>N N H</p>	2HCl	212 (d)	1715
11	 <p>N N H</p>	2MSA	63 - (se fritte)	1730


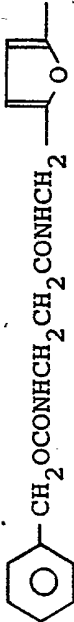
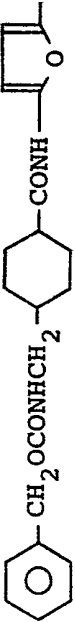

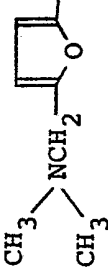
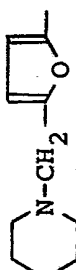
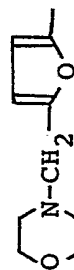
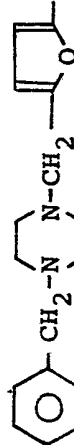
(Suite)

TABLEAU 5 (Suite)

12		MSA	200 - 203	
13		HCl	190 - 196	
14		2MSA	70 - (se fritte)	1730
15		2MSA	79 - (se fritte)	1720
16		2MSA	73 - (se fritte)	1730
17		2MSA	68 - (se fritte)	1740
18		MSA		1730


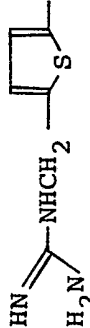
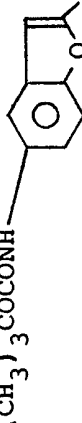



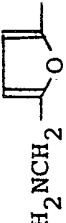
(Suite)

TABLEAU 5 (Suite)

19		MSA	180 - 183	
20		MSA	54 - 59	1700
21		MSA	220 - 223	
22		MSA		1720
23		HCl·MSA	217 (d)	
24		HCl·MSA	229 - 232	
25		HCl·MSA	178 - 183	
26		3TsoH	198 - 202	



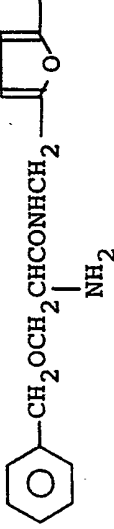

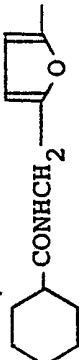

(Suite)

TABLEAU 5 (Suite)

27		MSA	192 - 194 (d)
28		2HCl	181 - 184
29		MSA	215 - 218 (d)
30		2MSA	255 - 257
31		2HBr	272 - 274 (d)
32		2HCl	110 - 113
33		2HBr	231 - 234 (d)

(Suite)

TABLEAU 5 (Suite)

34	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2$ 	2HBr		1700
35	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONHCH}_2$  NH_2	3HBr	118 - (se fritte)	1715
36	 NH_2	2TFA	137 - (se fritte)	1730
37	H_2NCH_2 	MSA	262 (d)	1690
38	H_2NCH_2 	2HBr	79 - (se fritte)	1725
39	H_2NCH_2 	2HBr		1730

MSA = méthanesulfonate.

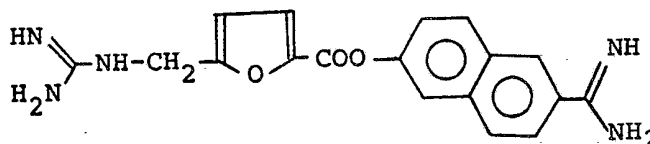
TsoH = toluènesulfonate.

TFA = trifluoracétate.

Exemple 1 (Composé n° 1)

Synthèse du 5-guanidino-méthyl-furane-2-carboxylate de 6-amidino-2-naphthyle :

5



10

Dans un mélange de solvant constitué de 8 ml de N,N-diméthylformamide sec (DMF) et de pyridine sèche, on dissout 2,0 g de méthanesulfonate de l'acide 5-guanidinométhyl-furane-2-carboxylique et 1,8 g de méthanesulfonate de 6-amidino-2-naphthol . A la solution obtenue, on ajoute tout en refroidissant à la glace, 1,8 g de DCC et une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine. On agite le mélange pendant 30 minutes en refroidissant à la glace, puis une nuit à 30°C. On élimine les matières insolubles par filtration et on ajoute de l'éther-éthylique au filtrat. On élimine le liquide surnageant par décantation. On dissout le résidu dans une faible quantité de méthanol et on ajoute goutte à goutte la solution méthanolique à de l'éther éthylique. Après précipitation, on élimine le liquide surnageant par décantation. On répète deux fois ces opérations. Enfin, on recueille le précipité par filtration et on le sèche, ce qui fournit 1,2 g d'une substance jaune pâle, le diméthanesulfonate du 5-guanidinométhyl-furane-2-carboxylate de 6-amidino-2-naphthyle.

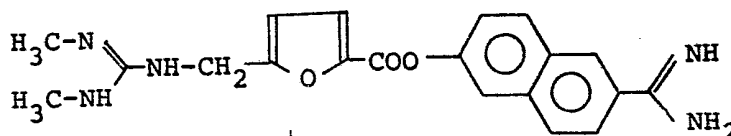
25

30

Exemple 2 (composé n° 2)

Synthèse du 5-(2,3-diméthyl)guanidinométhyl-furane-2-carboxylate de 6-amidino-2-naphthyle :

5



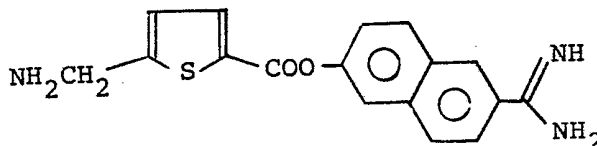
Dans un mélange de solvant constitué de 2 ml
 de DMF et de 2 ml de pyridine, on dissout 500 mg de
 10 méthanesulfonate de l'acide 5-(2,3-diméthyl)-guanidino-
 méthyl-furane-2-carboxylique, 360 mg de méthanesulfonate
 de 6-amidino-2-naphthol, 400 mg de DCC et une faible
 quantité de DMAP. On agite une nuit la solution obtenue
 à la température ambiante. On élimine les matières
 15 insolubles par filtration et on ajoute de l'éther éthyli-
 que au filtrat. On agite le mélange obtenu. On dissout
 le précipité dans une faible quantité de méthanol et
 on ajoute goutte à goutte la solution méthanolique à
 de l'acétate d'éthyle en agitant. On recueille le préci-
 20 pité par filtration, et l'on obtient 370 mg de diméthane-
 sulfonate de 5-(2,3-diméthyl)guanidinométhyl-furane-2-
 carboxylate de 6-amidino-2-naphthyle.

Les composés n° 3 à 30 ont été obtenus comme
 dans les exemples 1 et 2.

25 Exemple 3 (Composé n° 31)

Synthèse du 5-amino-méthyl-thiophène-2-carbo-
 xylate de 6-amidino-2-naphthyle :

30



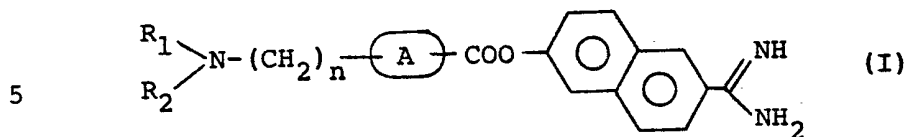
35

Dans 20 ml d'une solution HBr/acide acétique à 30 %, on dissout 1,0 g de méthanesulfonate de 5-benzyl-oxycarbonylaminométhyl-thiophène-2-carboxylate de 6-amidino-2-naphthyle. On agite la solution pendant 30 minutes à la température ambiante. On ajoute de l'éther éthylique à la solution obtenue. On recueille le précipité par filtration et on le fait recristalliser dans un mélange de méthanol et d'éther éthylique, pour obtenir 800 mg de ~~dihydrate~~ du 5-aminométhyl-thiophène-2-carboxylate de 6-amidino-2-naphthyle.

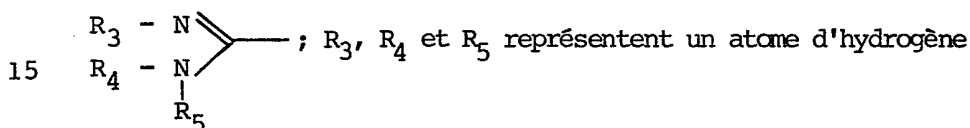
Les composés n° 32 à 39 ont été obtenus comme dans l'exemple 3.

REVENDEICATIONS

1. Composé amidino répondant à la formule (I)

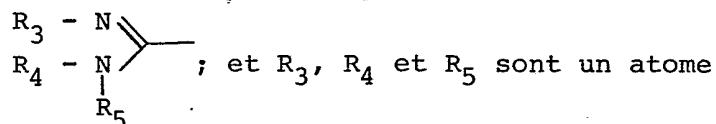


10 dans laquelle A représente le furane, le thiophène ou le benzofurane ; R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C_1 à C_4 ; R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C_1 à C_4 , un groupe acyle ou



20 ou un groupe alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C_1 à C_4 ; R_1 à R_5 , forment avec les atomes d'azote auxquels ils sont fixés un cycle qui peut si on le désire contenir d'autres hétéro-atomes ; et n est égal à 0, 1 ou 2 ; et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

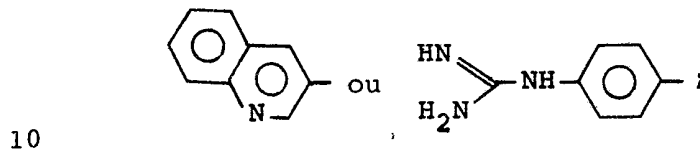
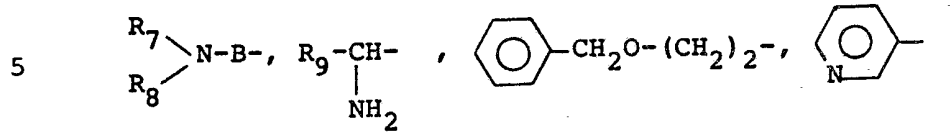
25 2. Composé amidino et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables suivant la revendication 1, dans lesquels R_2 est



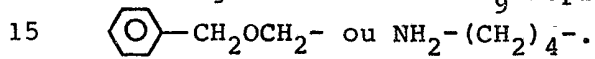
30 d'hydrogène ou un groupe alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C_1 à C_4 .

35 3. Composé amidino et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables suivant la revendication 1 ou 2, dans lesquels le groupe acyle pour R_2 est R_6-CO- où R_6 représente un groupe alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C_1 à C_{15} , un

groupe alkoxy à chaîne linéaire ou ramifiée en C₁ à C₄,
un groupe benzyloxy,



R_7 et R_8 représentent un atome d'hydrogène, un groupe
alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C₁ à C₄ ou un groupe
benzyloxycarbonyle ; B représente $-(CH_2)_m-$ ou $-CH_2-$ c1ccc(cc1)- ;
m est égal à 1 ou 2 et R_9 représente



4. Composé amidino et ses sels d'addition
aux acides pharmaceutiquement acceptables selon l'une
quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquels A
est le furane.