

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 18212

(54) Nouvelles (benzofuryl-3) amino éthyl cétones, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 307/81; A 61 K 31/34; C 07 D 405/06.

(22) Date de dépôt..... 20 août 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 8 du 26-2-1982.

(71) Déposant : Société anonyme dite : INNOTHERA, résidant en France.

(72) Invention de : Max Fernand Robba et Michel Aourousseau.

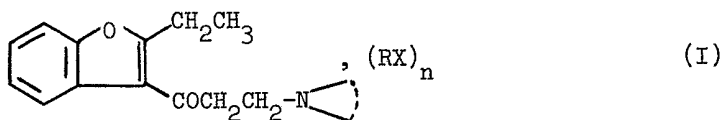
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont,
42, av. du Président-Wilson, 75116 Paris.

La présente invention a pour objet de nouvelles (benzofuryl-3) amino éthyl cétones, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

Plus précisément, ces nouveaux composés répondent à la formule générale :

5



10 dans laquelle :

- le symbole $\text{-N}<$ représente un groupe dialkylamino dont les radicaux alkyle identiques ou différents comportent de 1 à 4 atomes de carbone ; un groupe diallylamino ; ou un radical hétérocyclique choisi parmi les suivants : pyrrolidino, pipéridino, perhydroazépino, morpholino, diméthylmorpholino, N-alkyl pipérazino dont le groupe alkyle comporte de 1 à 4 atomes de carbone, N-(hydroxy-2 éthyl) pipérazino, N-carbéthoxypipérazino, N-benzylpipérazino, N-méthoxyphénylpipérazino, N-propinylpipérazino ;
- RX représente un composé physiologiquement acceptable et choisi parmi les acides minéraux ou organiques et les halogénures d'alkyle ou d'aryle ; et
- n est un nombre entier pouvant prendre la valeur 0, 1 ou 2.

A titre de composés de formule RX particulièrement préférés, on peut citer pour les acides minéraux, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique ; pour les acides organiques, l'acide oxalique, l'acide malonique, l'acide succinique, l'acide maléïque, l'acide malique, l'acide fumarique, l'acide citrique, l'acide embonique et l'acide méthane sulfonique ; pour les halogénures d'alkyle, le bromure de méthyle, le bromure d'éthyle et le bromure de butyle ; et pour les halogénures d'aryle, le bromure de benzyle.

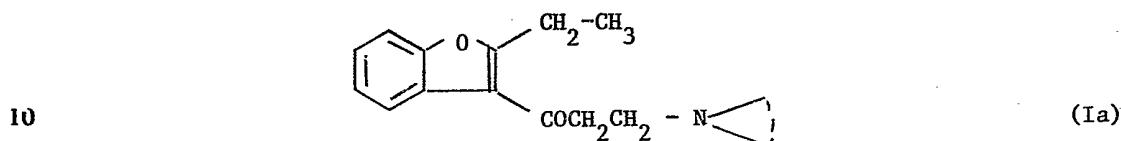
Dans le cas où n dans la formule (I) prend la valeur zéro, les composés correspondants sont sous leur forme base et dans les cas où n prend la valeur 1 ou 2, les composés correspondants sont sous la forme de sel d'ammonium.

Les composés selon l'invention peuvent être obtenus par différentes voies de synthèse.

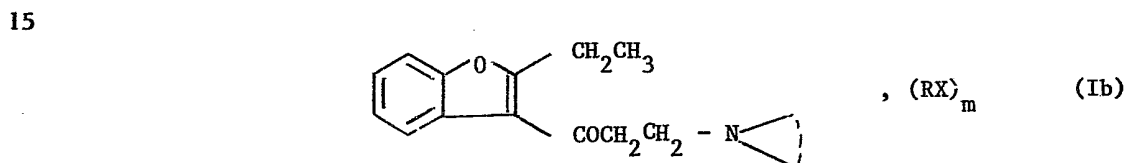
Ainsi, selon une première voie, les composés de formule (I) sont synthétisés, dans les conditions de la réaction de Mannich, par action du méthanal et d'une amine de formule :



5 dans laquelle $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ a la même signification que dans la formule (I), sur 1'éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne, ce qui conduit aux composés de formule :



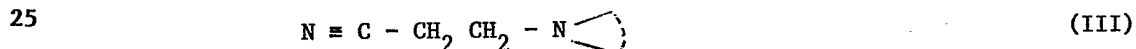
où $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ a la même signification que dans la formule (I), composés qui sont ensuite éventuellement salifiés par addition d'un composé de formule RX, définie ci-dessus, ce qui conduit aux sels de formule :



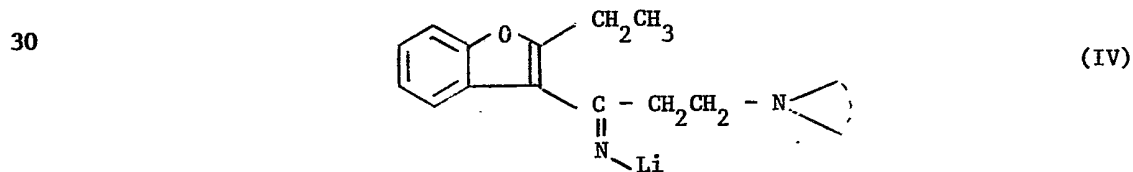
20 où $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ a la même signification que dans la formule (Ia), RX a la même signification que dans la formule (I) et m est égal à 1 ou 2.

Selon une deuxième voie, les composés selon l'invention sont obtenus par la succession d'étapes suivantes :

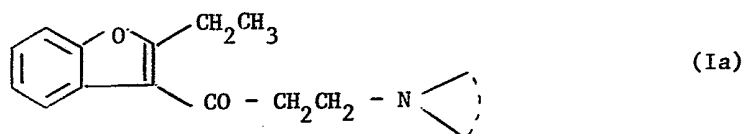
- condensation d'un amino-3 propionitrile de formule :



où $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ a la même signification que dans la formule (I), sur 1'éthyl-2 benzofuryl lithium-3, pour obtenir le composé de formule :



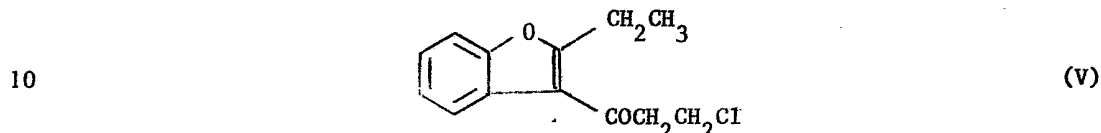
35 - hydrolyse de ce composé de formule (IV) pour aboutir au composé de formule :



- salification éventuelle du composé de formule (Ia) par un composé de formule RX définie ci-dessus, pour produire les sels de formule (Ib).

Selon une troisième voie enfin, les composés selon l'invention sont obtenus par :

- 5 - action de l'éthyl-2 benzofuranne sur le chlorure de chloropropionyle, dans les conditions de la réaction de Friedel et Crafts, d'où il résulte la formation du composé de formule :



- condensation de l'amine de formule (II) sur le composé de formule (V), ce qui conduit aux composés de formule (Ia) auxquels on peut éventuellement faire subir une salification au moyen du composé de formule RX, définie ci-dessus, pour obtenir les composés de formule (Ib).

Les préparations décrites ci-après sont données à titre d'illustration de l'invention.

20 Exemple : Chlorhydrate d'(éthyl -2 benzofuryl-3)-1 N-morpholino-3 propanone
Numéro de code : 1

Un mélange de 7,5 g d'éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne, de 3,5 g de morpholine et de 6 g de trioxyméthylène dans 60 ml d'éthanol acidifié à pH = 1 par HCl, est chauffé au reflux pendant 4 heures. Puis on évapore à sec sous vide, alcalinise le résidu par addition de soude 2 N, extrait au chloroforme, 25 lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et sèche sur sulfate disodique anhydre. Après élimination du solvant, la base résultante est dissoute dans l'éthanol absolu puis transformée en chlorhydrate par addition d'acide chlorhydrique anhydre. On isole ainsi le produit attendu que l'on recristallise dans l'éthanol pour obtenir 4 g (rendement : 33 %) de cristaux blancs.

. Point de fusion : 184° C

. Spectre IR : 2435 cm⁻¹ (NHCH₂)⁺, 1665 cm⁻¹ (C = O)

L'oxalate d'(éthyl-2 benzofuryl-3)-1 N-morpholino-3 propanone (numéro de code 1 bis) est quant à lui préparé par exemple, par dissolution de la base 35 ci-dessus dans l'acétone, addition d'une solution de 3 équivalents d'acide oxalique dans l'acétone et chauffage au reflux pendant 30 minutes. On isole ainsi l'oxalate que l'on recristallise dans l'éthanol pour obtenir des cristaux blancs dont le point de fusion est 194° C.

Les composés répertoriés dans le tableau I ci-après sont obtenus de

façon analogue.

TABLEAU I










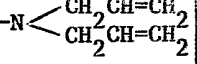
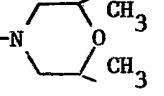
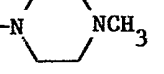
Numéro de Code		(RX) _n	Solvant de cristallisation	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	Spectre IR ($\bar{\nu}$ cm ⁻¹)
1		HCl	CH ₃ CH ₂ OH	184	33	\oplus 2435 (NHCH ₂) 1665 (C=O) ²
1 bis		(COOH) ₂	"	194	-	-
2	-N(CH ₃) ₂	(COOH) ₂	"	160	-	\oplus 2620-2500 (NHCH ₂) 1670 (C=O)
3		HCl	CH ₃ COOC ₂ H ₅	161	20	\oplus 2370 (NHCH ₂) 1650 (C=O) ²
3 bis		(COOH) ₂	CH ₃ OH	175	25	1650 (C=O)
4		HCl	CH ₃ CH ₂ OH	169	35	\oplus 2430 (NHCH ₂) 1675 (C=O) ²
4 bis		(COOH) ₂	CH ₃ CH ₂ OH	194	40	-
5		HCl	CH ₃ CH ₂ OH	162	50	\oplus 2400 (NHCH ₂) 1675 (C=O) ²
5 bis		(COOH) ₂	CH ₃ CH ₂ OH	178	55	1655 (C=O)
6		HCl	CH ₃ CN	160	20	\oplus 2420 (NHCH ₂) 1670 (C=O) ²
7		(COOH) ₂	CH ₃ CH ₂ OH	173	60	1655 (C=O)
8		2 HCl	CH ₃ CH ₂ OH	270	50	\oplus 2420 (NHCH ₂) 1645 (C=O) ²

TABLEAU I (suite)

5

Numéro de Code		(RX) _n	Solvant de cristallisation	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	Spectre IR (ν cm ⁻¹)
5 9		2 HCl	CH ₃ CH ₂ OH	244	65	3430 (OH) [⊕] 2425-2310 (NHCH ₂) 1650 (C=O)
9 bis		2 (COOH) ₂	CH ₃ CN/CH ₃ OH/ H ₂ O ³ (1:1:1)	202,4	20	1650 (C=O)
10 10		HCl	CH ₃ CH ₂ OH	191	50	[⊕] 2500-2370 (NHCH ₂) 1705-1670 (C=O) ²
11		2 HCl	"	264	70	[⊕] 2390-2280 (NHCH ₂) 1645 (C=O)
15 12		2 HCl	"	220	50	[⊕] 2400 (NHCH ₂) 1675 (C=O) ²
13		2 (COOH) ₂	CH ₃ CN/CH ₃ OH/ (1:1)	199,4	10	[⊕] 2400 (NHCH ₂) 1665 (C=O) ²

20

L'étude biologique des composés de formule (I) a permis de mettre en évidence que ces derniers sont actifs en tant qu'agents inhibiteurs du facteur XIII (facteur stabilisateur de la fibrine), de la formation de la fibrine et de l'agrégation plaquettaire.

25 1°/ Activités d'inhibition du facteur XIII et de la formation de la fibrine

Elles ont été mise en évidence en utilisant du plasma de lapin dans lequel les composés selon l'invention ont été ajoutés à une concentration finale de $1,25 \times 10^{-4}$ g/ml dans une première série d'études, puis à $1,25 \times 10^{-5}$ g/ml dans une deuxième série.

30

Deux tests ont été mis en oeuvre pour évaluer ces activités :

- la modification du thrombélastrogramme, et
- le dosage biologique du facteur XIII plasmatique.

a) Modification du thrombélastrogramme

La technique utilisée est la technique classique de HARTERT adaptée
35 au plasma de lapin (HARTERT H. - Klin. Wschr., 26, 577, 1948).

Le principe de cette technique consiste à mettre en présence du plasma riche en plaquettes (PRP) provenant d'un sang recueilli sur citrate trisodique 5,5 H₂O à 3,8 % à raison de 1 volume de citrate pour 4,5 volumes de sang,

et le composé à étudier, dans des cuves siliconées maintenues à 37° C. On déclenche ensuite le processus de coagulation par addition de CaCl_2 à 1,29 % et on suit à l'aide d'un thrombélastographe la formation du caillot fibrino-plaquettaire.

- 5 Cette technique permet d'apprécier à la fois l'inhibition du facteur XIII par la mesure de l'index $\frac{\text{Am X}}{\text{Am } 60 \text{ X}}$ (MARCHAL G., LEROUX M.E., SAMAMA M. - Atlas de thrombodynamographie, 1962 - éd. S.P.E.I., PARIS) et l'inhibition de la formation de la fibrine par la mesure de l'index $\frac{\text{Am t}}{\text{Am X}}$.

10 Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux II et III ci-après où les différents symboles ont les significations suivantes :

Am t = amplitude maximale du thrombélastogramme obtenue avec le mélange PRP + sérum physiologique 9°/‰ (t = témoins).

$\text{Am } 60 \text{ t}$ = amplitude maximale du thrombélastogramme obtenue avec le mélange PRP + sérum physiologique 9°/‰ après 60 min. d'enregistrement.

Am X = amplitude maximale du thrombélastogramme obtenue avec le mélange PRP + composé à étudier.

20 $\text{Am } 60 \text{ X}$ = amplitude maximale du thrombélastogramme obtenue avec le mélange PRP + composé à étudier après 60 min. d'enregistrement.

Il convient de noter :

- que le fait que l'index $\frac{\text{Am t}}{\text{Am } 60 \text{ t}}$ est égal à 1 ou très peu différent de 1, est la preuve de la stabilité des témoins ,

25 - que l'inhibition du facteur XIII par le composé étudié est d'autant plus importante que l'index $\frac{\text{Am X}}{\text{Am } 60 \text{ X}}$ est plus grand que 1, et

- que l'inhibition de la formation de la fibrine par le composé étudié est d'autant plus importante que l'index $\frac{\text{Am t}}{\text{Am X}}$ est plus grand que 1.

b) Dosage biologique du facteur XIII plasmatique

30 Ce dosage a été effectué dans du plasma de lapin après recueil de sang sur citrate trisodique 5,5 H_2O à 3,8 % à raison de 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang et centrifugation à 3000 g pendant 30 minutes.

Le principe de cette méthode (JOSSO F., PROU WARTELEO., ALAGILL D., SOULIER J.P., Nouv. Rev. Franç. Hemat., 4, 267, 1964) consiste à ajouter du fibrinogène dépourvu de facteur XIII à des dilutions progressives du plasma contenant les composés à tester, et à déterminer la plus faible quantité de plasma pour laquelle ce réactif coagulé par la thrombine et le calcium reste insoluble dans l'acide monochloracétique à 1 %.

On peut ainsi évaluer le pourcentage d'inhibition du facteur XIII par les composés à étudier à différentes concentrations, comparativement à

un plasma témoin où les composés sont remplacés par du sérum physiologique à 9°/... Les résultats obtenus sont également rassemblés dans les tableaux II et III.

Les deux activités étudiées (inhibition du facteur XIII et de la
5 formation de la fibrine) peuvent s'influencer et favoriser un index par rapport à l'autre ; c'est ce qui explique certaines divergences apparentes dans les tableaux II et III entre l'activité inhibitrice du facteur XIII mesurée par l'index Am X / Am 60 X et celle mesurée par le dosage biologique du facteur XIII dont la diminution est strictement spécifique de l'inhibition
10 du facteur XIII.

La présente étude montre que les dérivés testés par ces deux techniques différentes, pourraient avoir soit un effet inhibiteur sur la fibrine, soit un effet inhibiteur sur le facteur XIII, soit les deux à la fois.

TABLEAU II

Numéro de code des composés testés	CONCENTRATION FINALE - $1,25 \cdot 10^{-4}$ g/ml			
	THROMBELASTOGRAPHIE			POURCENTAGE D'INHIBITION DU FACTEUR XIII
	$\frac{Am\ t}{Am\ 60\ t}$	$\frac{Am\ X}{Am\ 60\ X}$	$\frac{Am\ t}{Am\ X}$	
1	1,00	1,92	1,50	50
1 bis	0,99	1,50	4,87	50
2	1,00	1,05	1,79	50
3	1,00	2,14	1,60	0
3 bis	1,00	1,67	1,20	50
4	1,00	1,26	1,64	50
4 bis	1,00	1,53	1,09	50
5	1,00	1,03	2,12	94
5 bis	1,00	1,00	2,44	87
6	1,00	1,09	3,00	50
7	1,00	1,77	1,64	50
8	1,00	1,84	1,26	0
9	1,00	1,37	2,12	75
9 bis	1,00	1,01	0,98	50
10	1,00	1,13	1,03	50
11	1,00	1,36	1,06	50

TABLEAU II (suite)

Numéro de code des composés testés	CONCENTRATION FINALE - $1,25 \cdot 10^{-4}$ g/ml			
	THROMBELASTOGRAPHIE			POURCENTAGE D'INHIBITION DU FACTEUR XIII
	$\frac{Am\ t}{Am\ 60\ t}$	$\frac{Am\ X}{Am\ 60\ X}$	$\frac{Am\ t}{Am\ X}$	
12	0,99	1,78	2,28	50
13	1,01	1,55	1,49	50

TABLEAU III

Numéro de code des composés testés	CONCENTRATION FINALE = $1,25 \cdot 10^{-5}$ g/ml			
	THROMBELASTOGRAPHIE			POURCENTAGE D'INHIBITION DU FACTEUR XIII
	$\frac{Am\ t}{Am\ 60\ t}$	$\frac{Am\ X}{Am\ 60\ X}$	$\frac{Am\ t}{Am\ X}$	
1	1,00	1,01	0,96	0
1 bis	1,00	1,22	2,28	50
2	1,00	1,04	2,37	75
3	1,00	1,00	1,14	0
3 bis	1,00	1,15	2,78	50
4	1,00	1,42	1,88	0
4 bis	1,00	1,04	2,56	50
5	1,00	1,02	1,08	50
5 bis	1,00	1,00	1,10	50
6	1,00	1,00	0,98	0
7	1,00	1,00	1,07	0
8	1,00	1,00	1,05	0
9	1,00	1,00	1,03	0
9 bis	1,00	1,00	1,10	50
10	1,00	1,00	1,05	0
11	1,00	1,00	1,10	0

TABLEAU III (suite)

Numéro de code des composés testés	CONCENTRATION FINALE = $1,25 \cdot 10^{-5}$ g/ml			
	THROMBELASTOGRAPHIE			POURCENTAGE D'INHIBITION DU FACTEUR XIII
	$\frac{Am\ t}{Am\ 60\ t}$	$\frac{Am\ X}{Am\ 60\ X}$	$\frac{Am\ t}{Am\ X}$	
12	0,99	1,00	1,12	0
13	1,01	1,01	1,01	0

2°/ Activité d'inhibition de l'agrégation plaquettaire

La technique utilisée est la technique classique de BORN (BORN G.V.R., CROSS J. - J. Physiol. 168, 178, 1962), méthode photométrique étudiant les variations de transmission lumineuse à travers un plasma citraté riche en 5 plaquettes (PRP) mis en présence de divers agents agrégants, avec agitation et enregistrement graphique continu.

Les variations des transmissions lumineuses sont le reflet de l'agrégation et de la désagrégation plaquettaire.

Le PRP de lapin est obtenu par centrifugation à 1500 t/min. pendant 10 10 minutes d'un sang prélevé par ponction cardiaque sur citrate trisodique 5,5 H₂O à 3,8 % à raison de 9 volumes de sang pour 1 volume de citrate, dans des tubes plastiques.

L'étude in vitro de l'agrégation plaquettaire est faite à l'aide d'un agrégamètre, à 37° C, dans des petits tubes en verre, siliconés, sous 15 agitation continue à 1100 t/min. Cet appareil est couplé à un enregistreur qui transcrit automatiquement les variations de transmissions lumineuses en fonction du temps sous forme de courbe sur un papier se déroulant à la vitesse de 1 cm/min.

On laisse se dérouler l'enregistrement pendant 10 minutes.

20 Les inducteurs d'agrégation utilisés ont été :

- l'adénosine 5' diphosphate (ADP), et
- le collagène.

Chaque composé a été étudié au moins à trois concentrations différentes dans le même plasma de manière à pouvoir déterminer, à l'aide d'un 25 papier semi-logarithmique, pour chaque composé, la concentration efficace 50 (CE₅₀), c'est-à-dire la concentration finale du produit capable de réduire de 50 % la transmission lumineuse observée dans le tube témoin.

Les résultats obtenus pour tous les composés selon l'invention sont présentés dans le tableau IV ci-après sous forme de CE₅₀ exprimées en g/ml 30 et en Mole/l pour chaque produit vis-à-vis de l'ADP et du collagène.

TABLEAU IV

Numéro de code des composés testés	ACTIVITE ANTI-AGREGANTE PLAQUETTAIRE			
	CE ₅₀ en g/ml finale		CE ₅₀ en Mole/l finale	
	A.D.P.	COLLAGENE	A.D.P.	COLLAGENE
1	$3,6 \cdot 10^{-4}$	$1,15 \cdot 10^{-4}$	$1,1 \cdot 10^{-3}$	$3,5 \cdot 10^{-4}$
1 bis	$1,4 \cdot 10^{-4}$	$1,30 \cdot 10^{-4}$	$3,7 \cdot 10^{-4}$	$3,4 \cdot 10^{-4}$
2	$1,1 \cdot 10^{-4}$	$9,2 \cdot 10^{-5}$	$3,3 \cdot 10^{-4}$	$2,7 \cdot 10^{-4}$
3	$1,3 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-4}$	$4,2 \cdot 10^{-4}$	$3,2 \cdot 10^{-4}$
3 bis	$2,6 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	$7,2 \cdot 10^{-4}$	$4,1 \cdot 10^{-4}$
4	$1,4 \cdot 10^{-4}$	$5,2 \cdot 10^{-5}$	$4,3 \cdot 10^{-4}$	$1,6 \cdot 10^{-4}$
4 bis	$3,6 \cdot 10^{-4}$	$5,8 \cdot 10^{-5}$	$9,6 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$
5	$3,5 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-5}$	$1,0 \cdot 10^{-3}$	$4,5 \cdot 10^{-5}$
5 bis	$6,0 \cdot 10^{-5}$	$5,0 \cdot 10^{-5}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-4}$
6	$1,6 \cdot 10^{-4}$	$1,1 \cdot 10^{-4}$	$4,8 \cdot 10^{-4}$	$3,4 \cdot 10^{-4}$
7	$4,6 \cdot 10^{-4}$	$2,0 \cdot 10^{-4}$	$1,1 \cdot 10^{-3}$	$4,9 \cdot 10^{-4}$
8	$9,6 \cdot 10^{-5}$	$3,0 \cdot 10^{-5}$	$2,6 \cdot 10^{-4}$	$8,0 \cdot 10^{-5}$
9	$2,4 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-4}$	$5,9 \cdot 10^{-4}$	$2,6 \cdot 10^{-4}$
9 bis	$5,4 \cdot 10^{-4}$	$3,0 \cdot 10^{-6}$	$1,0 \cdot 10^{-3}$	$5,9 \cdot 10^{-6}$
10	$1,4 \cdot 10^{-3}$	$1,6 \cdot 10^{-4}$	$3,5 \cdot 10^{-3}$	$4,0 \cdot 10^{-4}$
11	$1,9 \cdot 10^{-4}$	$2,5 \cdot 10^{-4}$	$4,2 \cdot 10^{-4}$	$5,6 \cdot 10^{-4}$

TABLEAU IV (suite)

Numéro de code des composés testés	ACTIVITE ANTI-AGREGANTE PLAQUETTAIRE			
	CE ₅₀ en g/ml finale		CE ₅₀ en Mole/l finale	
	A.D.P.	COLLAGENE	A.D.P.	COLLAGENE
12	$4,2 \cdot 10^{-4}$	$9,7 \cdot 10^{-5}$	$9,0 \cdot 10^{-4}$	$2,1 \cdot 10^{-4}$
13	$2,7 \cdot 10^{-4}$	$9,2 \cdot 10^{-5}$	$5,5 \cdot 10^{-4}$	$1,9 \cdot 10^{-4}$

On a par ailleurs procédé à une étude toxicologique des composés selon l'invention.

Plus précisément, on a étudié la toxicité aigue par voie veineuse et par voie orale chez la souris mâle E.O.P.S. de souche swiss (élevage 5 E.V.I.C. C.E.B.A.), chaque lot comportant 10 animaux.

Les composés à tester ont été solubilisés à des concentrations variables dans le sérum physiologique et injectés par voie veineuse à raison de 10 ml de solution par kg de poids corporel.

Dans le cas de l'administration par voie orale, les composés ont 10 été utilisés en suspension, à différentes concentrations, dans une solution aqueuse de carboxyméthylcellulose à 1 %. Cette suspension a été administrée aux animaux non à jeun à l'aide d'une sonde oesophagienne, à raison de 25 ml par kg de poids corporel.

Les animaux sont gardés en observation pendant 7 jours et les DL₅₀ 15 sont calculées par la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON (J. Pharmacol. Exp. Therap., 96-99, 1949), à partir des diverses mortalités constatées sur les lots de 10 souris durant la période d'observation.

Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau V ci-après.

TABLEAU V

Numéro de code des composés testés	TOXICITE AIGUE (DL ₅₀ exprimée en mg/kg) CHEZ LA SOURIS	
	Voie : VEINEUSE	Voie : ORALE
1	19,50 (17,40 - 21,82)	440 (293 - 662)
1 bis	INSOLUBLE	1400 (1213 - 1616)
2	47,00 (41,66 - 53,03)	280 (194 - 405)
3	14,50 (12,29 - 17,11)	188 (151 - 233)
3 bis	17,50 (15,49 - 19,77)	220 (154 - 316)
4	9,50 (7,33 - 12,02)	160 (125 - 204)
4 bis	15,00 (13,01 - 17,30)	225 (151 - 335)
5	11,00 (8,23 - 14,70)	260 (179 - 378)
5 bis	19,00 (15,10 - 23,91)	475 (276 - 818)
6	37,00 (34,38 - 39,83)	1300 (1148 - 1472)
7	76,00 (72,52 - 79,65)	850 (542 - 1335)
8	46,00 (42,25 - 50,08)	1000 (738 - 1355)
9	49,00 (43,99 - 54,78)	610 (429 - 867)
9 bis	87,00 (81,07 - 93,38)	650 (499 - 847)
10	72,00 (68,13 - 76,10)	1050 (791 - 1485)
11	45,00 (43,28 - 46,79)	1200 (654 - 2202)
12	INSOLUBLE	900 (546 - 1485)
13	188,00 (182,98 - 193,15)	950 (694 - 1299)

L'ensemble des études présentées ci-dessus montre l'intérêt des composés de formule (I) comme agents antithrombotiques susceptibles d'être exploités à titre préventif et curatif dans les différents états thrombotiques chez l'Homme et les animaux.

- 5 Les nouveaux dérivés peuvent être présentés en vue de l'administration orale ou parentérale chez l'Homme et les animaux, notamment en association avec les excipients appropriés à ces voies.

Ainsi, par exemple, ils peuvent être présentés sous la forme de comprimés, capsules, gélules ou solutions injectables.

- 10 La présente invention comprend donc également les compositions pharmaceutiques contenant un ou plusieurs des composés de formule (I)..

La posologie quotidienne peut, selon les cas aller de 50 mg à 250 mg.

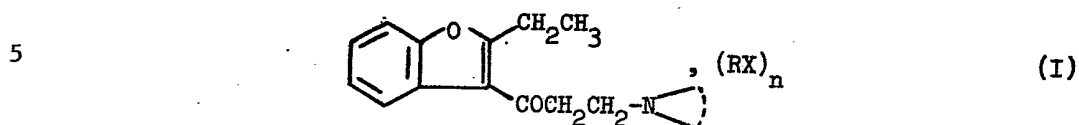
Un exemple de composition pharmaceutique est le suivant :

- 15 (Ethyl-2 benzofuryl-3)-1 N-(diméthyl-2,6 morpholino)-3 propanone
 (oxalate) 100 mg
 Lactose 100 mg
 Amidon 45 mg
 Stéarate de magnésium 5 mg

- 20 pour un comprimé pesant 250 mg.

REVENDICATIONS

1. Nouvelles (benzofuryl-3)amino éthyl cétones, caractérisées en ce qu'elles répondent à la formule générale :



dans laquelle :

- 10 - le symbole $\text{N} \triangleleft$ représente un groupe dialkylamino dont les radicaux alkyle identiques ou différents comportent de 1 à 4 atomes de carbone ; un groupe diallylamino ; ou un radical hétérocyclique choisi parmi les suivants : pyrrolidino, pipéridino, perhydroazépino, morpholino, diméthylmorpholino, N-alkyl pipérazino dont le groupe alkyle
- 15 comporte de 1 à 4 atomes de carbone, N-(hydroxy-2 éthyl) pipérazino, N-carbéthoxypipérazino, N-benzylpipérazino, N-méthoxyphénylpipérazino, N-propinylpipérazino ;
- RX représente un composé physiologiquement acceptable et choisi parmi les acides minéraux ou organiques et les halogénures d'alkyle ou
- 20 d'aryle ; et
- n est un nombre entier pouvant prendre la valeur 0,1 ou 2.

2. Cétones selon la revendication 1, caractérisées en ce que RX désigne un composé choisi parmi les suivants : acide chlorhydrique, acide bromhydrique, acide sulfurique, acide phosphorique, acide oxalique, acide malonique, acide succinique, acide maléïque, acide malique, acide fumarique,

25 acide citrique, acide embonique, acide méthane sulfonique, bromure de méthyle, bromure d'éthyle, bromure de butyle, bromure de benzyle.

3. A titre de médicaments, notamment pour la prévention et le traitement des différents états thrombotiques, les composés selon la revendication 1 ou 2.

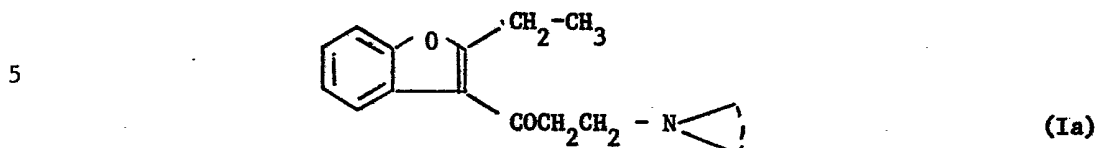
30

4. Compositions pharmaceutiques, notamment pour la prévention et le traitement des différents états thrombotiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent un ou plusieurs composés selon la revendication 1 ou 2 à titre de principes actifs, éventuellement en association avec un véhicule approprié.

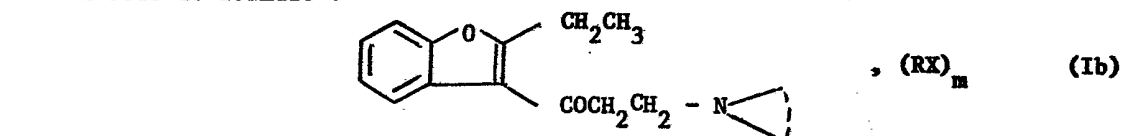
35 5. Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'il consiste dans l'action, dans les conditions de la réaction de MANNICH, du méthanal et d'une amine de formule :



dans laquelle - N< a la même signification que dans la formule (I), sur 1'éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne, ce qui conduit aux composés de formule :



où - N< a la même signification que dans la formule (I), composés qui sont ensuite éventuellement salifiés par addition d'un composé de formule RX, 10 ayant la même signification que dans la revendication 1 ou 2, ce qui conduit aux sels de formule :



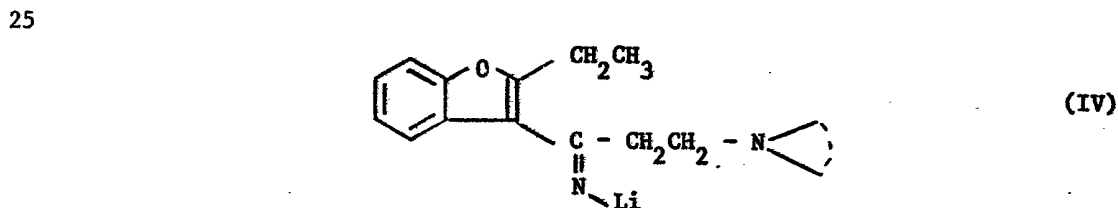
où - N< a la même signification que dans la formule (Ia), RX a la même signification que dans la formule (I) et m est égal à 1 ou 2.

6. Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'il consiste dans la succession d'étapes suivantes :

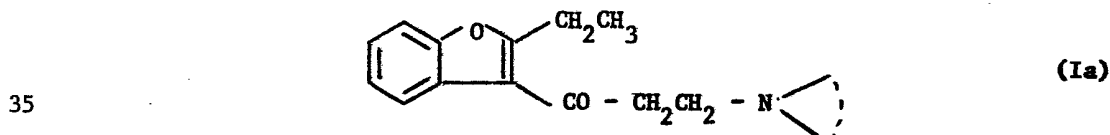
20 - condensation d'un amino-3 propionitrile de formule :



où - N< a la même signification que dans la formule (I), sur 1'éthyl-2 benzofuryl lithium-3, pour obtenir le composé de formule :



30 - hydrolyse de ce composé de formule (IV) pour aboutir au composé de formule :



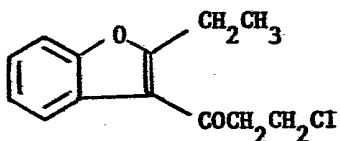
- salification éventuelle du composé de formule (Ia) par un composé de formule RX ayant la même signification que dans la revendication 1 ou 2, pour produire les sels de formule (Ib).

7. Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé

en ce qu'il consiste dans :

- l'action de l'éthyl-2 benzofuranne sur le chlorure de chloropropionyle, dans les conditions de la réaction de FRIEDEL et CRAFTS, d'où il résulte la formation du composé de formule :

5



(V)

10

- la condensation de l'amine de formule (II) définie à la revendication 5, sur le composé de formule (V), ce qui conduit aux composés de formule (Ia) déjà définie à la revendication 5, auxquels on peut éventuellement faire subir une salification au moyen des composés de formule RX, définie dans la revendication 1 ou 2, pour obtenir les composés de formule (Ib) déjà définie à la revendication 5.