

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication

0 000 108
A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 78400006.9

(22) Date de dépôt: 01.06.78

(51) Int. Cl.²: C 07 D 495/04, A 61 K 31/445,
//C 07 D 333/58,
(C 07 D 495/04, 333/00, 221/00)

(30) Priorité: 02.06.77 FR 7716878

(43) Date de publication de la demande:
20.12.78 Bulletin 78/1

(64) Etats contractants désignés:
DE NL

(71) Demandeur: Société dite : PARCOR,
40, Avenue Georges V,
F-75006 Paris (FR)

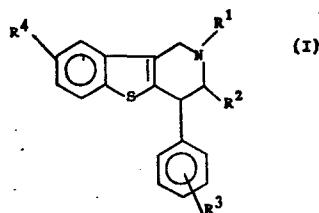
(72) Inventeur: Fréhel, Daniel,
Résidence La Pléiade 28 Boulevard de la Marne,
F-31400 Toulouse (FR)

(72) Inventeur: Maffrand, Jean Pierre,
10 Rue Jean Mermoz,
F-31300 Toulouse (FR)

(74) Mandataire: Lavoix, Jean et al,
c/o Cabinet Lavoix 2, Place D'Estienne D'Orves,
F-75441 Paris Cedex 09 (FR)

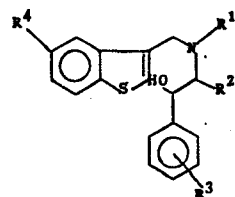
(64) Benzo (b) thiéno-pyridines, leur procédé de préparation et composition thérapeutique les contenant.

(57) L'invention a pour objet de nouvelles benzo [b] thiéno
pyridines de formule



EP 0 000 108 A1 ayant notamment une activité inhibitrice de l'agrégation pla-
quettaire et sédative qui les rend utiles en thérapeutique.

On peut préparer ces dérivés par cyclisation d'un com-
posé de formule



1

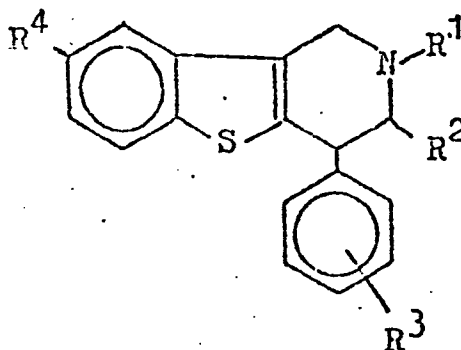
Benzo [b] thiéno pyridines, leur procédé
de préparation et composition thérapeutique
les contenant

La présente invention est relative à de nou-
5 veaux dérivés de benzo [b] thiéno pyridines, à un procédé
de préparation de ceux-ci et à leurs applications en mé-
decine humaine et vétérinaire.

Les dérivés de l'invention répondent à la for-
mule

10

15



(I)

dans laquelle :

20

25

R¹ représente l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur;
aralcoyle éventuellement substitué sur le noyau aroma-
tique par au moins un atome d'halogène ou un groupe hy-
droxy, nitro, amino, cyano, carboxy, carboxamido, al-
coxycarbonyle, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur ou
trifluorométhyle; nicotinyle; isonicotinyle; picolyle;
furfuryle; méthyl-5 furfuryle; thényle-2 ou -3; méthyl
-5 thényle -2 ou -3 ou chloro-5 thényle -2;

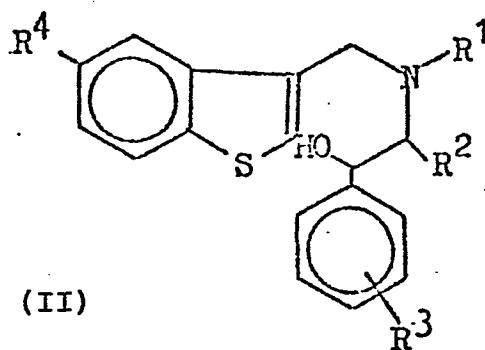
R^2 représente l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur; et

R^3 et R^4 représentent chacun l'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe hydroxy, alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur.

Par "alcoyle inférieur" ou "alcoxy inférieur" on veut désigner des groupes ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

L'invention comprend aussi les sels d'addition des dérivés de formule I avec des acides minéraux ou organiques.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on cyclise des composés de formule (II)



dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 et R^4 ont les significations données pour la formule (I), par chauffage dans l'acide polyphosphorique à des températures comprises entre 60 et 80 °C.

La cyclisation est effectuée de préférence en présence d'un gaz inerte, notamment l'azote.

Les composés (II) utilisés à titre d'intermédiaires sont des composés nouveaux qui peuvent être préparés par des procédés classiques. On peut obtenir, par exemple, les composés de formule (II) comme suit :

On fait réagir une phényl-1 éthanolamine de formule (III) ci-dessous dans laquelle R^2 et R^3 ont les

quantité catalytique d'un iodure minéral tel que l'iodure de potassium.

Les halogénométhyl-2 ou -3 benzo(b)thiophènes peuvent être préparés selon : S. AVAKIAN, J. MOSS et G.J. MARTIN, J. amer.chem. Soc., 1948, 70, 3075; N.B. CHAPMAN, K. CLARKE; B.GORE et S.N. SAWHNEY, J. chem.Soc. (C), 1968, 514; N.B. CHAPMAN, K.CLARKE et B.IDDON, J. chem. Soc.(C), 1965, 774. Les formyl-2 et -3 benzo(b) thiophènes peuvent être préparés selon : D.A. SHIRLEY et M.J.DANZIG, J. amer.chem.Soc., 1952, 74, 2935; K.CLARKE, C.G. HUGUES, A.J. HUMPHRIES et R.M. SCROWSTON, J. chem. Soc.(C), 1970, 1013; M.S. EL SHANTA et R.M.SCROWSTON, J. chem. Soc. (C), 1967, 2085; E.CAMPAIGNE et E.S. NEISS, J. Het. Chem., 1966, 3, 46.

Les produits de départ de formule (III) sont des produits disponibles dans le commerce ou bien sont décrits dans la littérature.

On prépare les sels d'addition avec des acides minéraux (par exemple l'acide chlorhydrique, sulfurique, etc...) ou organiques (par exemple l'acide méthane sulfonique, maléique, tartrique, citrique, etc...) par les procédés classiques usuels.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention :

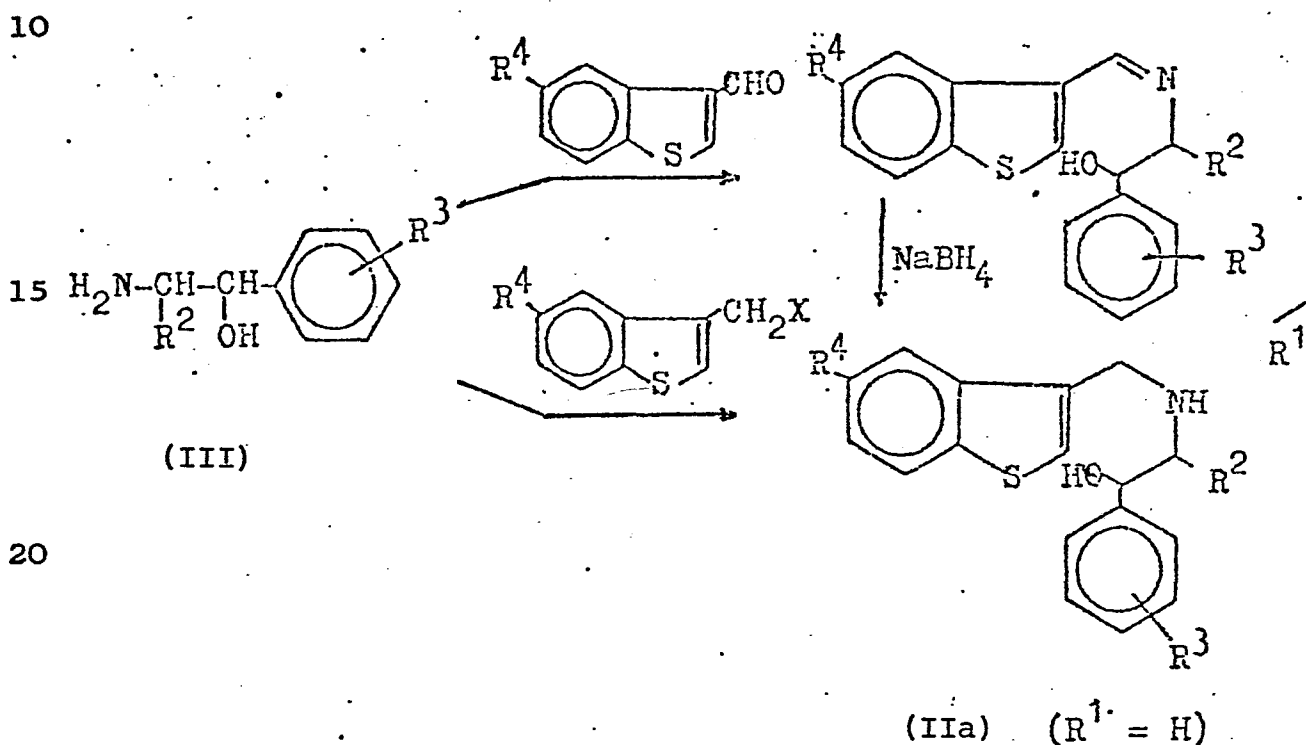
Exemple 1 : Chloro-8 méthyl-3, phényl-4 tétrahydro-1,2,3, 4 benzo(b) thiéno/3,2-c/pyridine ($R^1=R^3=H$, $R^2=CH_3$, $R^4=Cl$).

a) préparation de l'amino-alcool de formule II

On chauffe à 70 °C, pendant 14 heures, sous atmosphère d'azote, un mélange de 40 g (0,153 mole) de bromométhyl-3 chloro-5 benzo(b)thiophène, 28,7 g (0,153 mole) de chlorhydrate de noréphédrine, 42 g (0,306 mole) de carbonate de potassium sec et 400 cm³ de diméthylformamide. On filtre les sels minéraux et on évapore le sol-

mêmes significations que ci-dessus, soit avec un formyl-3 benzo(b)thiophène et on fait suivre d'une réduction, soit avec un halogénométhyl-3 benzo(b)thiophène, pour obtenir le composé de formule (IIa) ci-dessous, qui est ensuite le cas échéant condensé avec un halogénure de formule R^1X dans lequel R^1 a la même signification que précédemment et X est un atome d'halogène (chlore, brome ou iode), si on désire que R^1 soit autre qu'un atome d'hydrogène.

Le schéma réactionnel est le suivant :



25 Les composés de formules (I) pour lesquels R^1 est différent de l'hydrogène peuvent aussi être obtenus par condensation des composés de formule (I) correspondants dans lesquels R^1 est de l'hydrogène, avec un composé de formule R^1X dans lequel X est un atome d'halogène.

30 La réaction est effectuée normalement dans un solvant inerte tel que l'éthanol ou le diméthylformamide, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin, par exemple le carbonate de potassium. Lorsque X est le chlore ou le brome, on peut avantageusement ajouter une

vant à sec sous bon vide. L'huile résiduelle est reprise par du chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium sec et filtrés sur lit de silice. L'évaporation laisse des cristaux que l'on recristallise dans le cyclohexane : cristaux blanchâtres, $F = 83^{\circ}\text{C}$, rdt : 71 %.

b) cyclisation de l'amino-alcool

On chauffe à 70°C pendant 1 heure 30, sous atmosphère d'azote, un mélange agité mécaniquement de 16,7g (0,05 mole) de l'aminoalcool précédent dans 55 g d'acide polyphosphorique commercial. Après refroidissement le milieu réactionnel est versé sur de la glace, rendu basique avec de l'ammoniaque concentrée et extrait au chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium, filtrés sur lit de silice et évaporés à sec.

Les cristaux obtenus sont recristallisés dans un mélange isopropanol-éthanol : cristaux blancs, $F = 174^{\circ}\text{C}$, rdt : 97 %.

Exemple 2 : Méthyl-3 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo (b)thiéno /3,2-c/pyridine ($R^1 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$) -

a) préparation de l'amino-alcool de formule II

Elle est réalisée à partir du chlorométhyl-3 benzo(b)thiophène et de noréphédrine selon le mode opératoire de l'exemple 1 (partie a). Base : cristaux blancs, $F = 104^{\circ}\text{C}$ (cyclohexane); rdt : 67 %.

b) cyclisation de l'amino-alcool

Elle est réalisée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 (partie b). Base : cristaux blancs rosés, $F = 164^{\circ}\text{C}$ (isopropanol); rdt : 72,5 %

Exemple 3 : Chloro-8 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo (b)thiéno /3,2-c/ pyridine ($R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$;

$R^4 = Cl$)

a) préparation de l'amino-alcool de formule II

Elle est réalisée à partir du bromométhyl-3
chloro-5 benzo(b)thiophène et de l'amino-2 phényl-1 étha-
5 nol, selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 (par-
tie a)

Base : cristaux blanchâtres, $F = 95\text{ }^{\circ}\text{C}$ (cyclohexane);
rdt : 40 %

b) cyclisation de l'amino-alcool

10 Elle est réalisée selon le mode opératoire dé-
crit à l'exemple 1 (partie b).

Méthanesulfonate : cristaux blancs, $F = 234\text{ }^{\circ}\text{C}$ (éthanol),
rdt : 77 %.

Exemple 4 : Phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno
15 /3,2-c/pyridine ($R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$)

a) préparation de l'amino-alcool II

Elle est réalisée à partir du chlorométhyl-3
benzo(b)thiophène et de l'amino-2 phényl-1 éthanol, se-
lon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 (partie a).

20 Base : cristaux blancs, $F = 108\text{ }^{\circ}\text{C}$ (cyclohexane); rdt :
34 %

b) cyclisation de l'amino-alcool

Elle est réalisée selon le mode opératoire dé-
crit à l'exemple 1 (partie b).

25 Méthanesulfonate : cristaux beiges, $F = 215\text{ }^{\circ}\text{C}$ (éthanol),
rdt : 69 %.

Exemple 5 : Chloro-8 diméthyl-2,3 phényl-4 tétrahydro-
1,2,3,4 benzo(b)thiéno/3,2-c/pyridine ($R^1 =$
 $R^2 = \text{méthyl}; R^3 = H, R^4 = Cl$)

30 On effectue la N-méthylation de la chloro-8 mé-
thyl-3 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno/3,2-c/
pyridine (exemple 1), par condensation avec de l'iodure
de méthyle, dans l'éthanol, en présence de carbonate de
potassium, ou par réaction de Leuckart (chauffage en pré-

Chlorhydrate : cristaux blancs, F = 229 °C (isopropanol),
rdt : 100 % (réaction de Leuckart).

Exemple 6 : Chloro-8 o-chlorobenzyl-2 méthyl-3 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno/3,2-c/pyridine (R^1 = o.chlorobenzyl; R^2 = méthyl ; R^3 = H; R^4 = Cl)

On chauffe à 70 °C, pendant 12 heures, un mélange de 6 g (0,019 mole) de chloro-8 méthyl-3 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo (b)thiéno[3,2-c]pyridine (exemple 1), 3,1 g (0,019 mole) de chlorure d'o-chlorobenzyle et 2,6 g (0,019 mole) de carbonate de potassium sec dans 80 cm³ de diméthylformamide. Après refroidissement les sels minéraux sont filtrés et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'eau et extrait au chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium, filtrés sur lit de silice et évaporés à sec. Le résidu est transformé en chlorhydrate que l'on recristallise dans le méthanol : cristaux blancs, F = 175 °C; rdt : 55 %.

Exemple 7 : Benzyl-2 chloro-8 méthyl-3 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno[3,2-c]pyridine
(R¹ = benzyl ; R² = méthyl ; R³ = H ; R⁴ =Cl)

On condense du bromure de benzyle avec la chloro-8 méthyl-3 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno /3,2-c/ pyridine (exemple 1) selon le procédé décrit à l'exemple 6.

Méthanésulfonate : cristaux blancs, $F > 260^{\circ}$ (acétonitrile), rdt : 63 %.

Exemple 8 : Phényl-4 p-tolyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b) thiéno[3,2-c]pyridine ($R^1 = \text{p-tolyle}$; $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$)

On condense du bromure de p-tolyte avec la phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno[3,2-c]pyridine

(exemple 4) selon le procédé décrit à l'exemple 6.

Chlorhydrate : cristaux blancs, F = 200 °C (acétate d'éthyle-méthanol), rdt : 99 %.

Exemple 9 : Méthyl-3 m-méthoxybenzyl-2 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno/3,2-c/pyridine
(R¹ = m-méthoxybenzyle ; R³ = R⁴ = H; R² = CH₃)

On condense du bromure de m-méthoxybenzyle avec la méthyl-3 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno/3,2-c/pyridine (exemple 2), selon le procédé décrit à l'exemple 6.

Chlorhydrate : cristaux blancs, F = 160 °C (acétonitrile-méthanol), rdt : 92 %.

Exemple 10 : Chloro-8 (triméthoxy-3,4,5 benzyl)-2 méthyl-3 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno/3,2-c/pyridine (R¹ = triméthoxy-3,4,4 benzyle; R³ = R⁴ = H; R² = méthyl)

On condense le chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle avec la chloro-8 méthyl-3 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno/3,2-c/pyridine (exemple 1), selon le procédé décrit à l'exemple 6.

Base : cristaux blancs, F = 172 °C, rdt : 78,5 %.

Exemple 11 : Chloro-8 o-nitrobenzyl-2 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno/3,2-c/pyridine
(R¹ = o-nitrobenzyl; R² = R³ = H; R⁴ = Cl)

On condense du chlorure d'o-nitrobenzyle avec la chloro-8 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno/3,2-c/pyridine (exemple 3), selon le procédé décrit à l'exemple 6.

Chlorhydrate : cristaux jaunes, F = 150 °C (acétonitrile); rdt : 45 %

Exemple 12 : o-cyanobenzyl-2 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno/3,2-c/pyridine (R¹ = o-cyanobenzyl; R² = R³ = R⁴ = H)

On condense du bromure d'o-cyanobenzyle avec la

Base : cristaux blanchâtres, F = 143 °C, rdt : 69 %.

5

10

15

20

25

30

On condense du bromure de phénéthyle avec la mé-

thyl-3 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno/3,2-c/ pyridine (exemple 2), selon le procédé décrit à l'exemple 6.

5 Chlorhydrate : cristaux blancs, F = 210 °C (isopropanol-méthanol), rdt : 72 %.

Exemple 17 : Chloro-8 méthyl-3 phényl-4(pyridyl-3)méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno/3,2-c/ pyridine (R^1 = (pyridyl-3)méthyl; R^2 = CH_3 ; R^3 = H; R^4 = Cl)

10 On condense du chlorhydrate de chlorométhyl-3 pyridine avec la chloro-8 méthyl-3 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno /3,2-c/pyridine (exemple 1) selon le procédé décrit à l'exemple 6.

15 Dichlorhydrate : cristaux roses, F = 260 °C (méthanol-diméthylformamide), rdt : 69 %.

Exemple 18 : Méthyl-3 phényl-4 (pyridyl-2)méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno/3,2-c/pyridine (R^1 = (pyridyl-2) méthyl; R^2 = CH_3 ; R^3 = R^4 = H).

20 On condense du chlorhydrate de chlorométhyl-2 pyridine avec la méthyl-3 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno/3,2-c/pyridine (exemple 2), selon le procédé décrit à l'exemple 6.

25 Dichlorhydrate : cristaux blanchâtres; F = 155 °C (acétate d'éthyle-méthanol); rdt : 63 %.

Exemple 19 : Chloro-8 méthyl-3 phényl-4 (pyridyl-4)méthyl-2- tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno/3,2-c/ pyridine (R^1 = (pyridyl-4)méthyl; R^2 = CH_3 ; R^3 = H; R^4 = Cl)

30 On condense du chlorhydrate de chlorométhyl-4 pyridine avec la chloro-8 méthyl-3 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo(b)thiéno /3,2-c/pyridine (exemple 1), selon le procédé décrit à l'exemple 6.

Dichlorhydrate : cristaux marron clair, F = 258 °C,

rdt : 41 %.

Les résultats des essais toxicologiques et pharmacologiques qui sont rapportés ci-après, ont mis en évidence les intéressantes activités des dérivés de l'invention, notamment inhibitrice de l'agrégation plaquettaire et sédative.

L'invention a donc encore pour objet une composition thérapeutique présentant en particulier des activités inhibitrice de l'agrégation plaquettaire et sédative, caractérisé en ce qu'elle contient, à titre de principe actif, un dérivé de formule (I) ou un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un véhicule thérapeutiquement administrable.

I - ETUDE TOXICOLOGIQUE -

Les composés de l'invention bénéficient d'une excellente tolérance et d'une faible toxicité. Ainsi, la $DL_{50}/24h/kg$ d'animal, déterminée chez la souris selon la méthode de Miller et Tainter, pour la voie orale, est supérieure à 400 mg pour tous les dérivés.

En outre, les essais effectués sur la toxicité aiguë, chronique, sub-chronique et retardée, chez diverses espèces animales, n'ont mis en évidence aucune réaction locale ou générale, aucune perturbation dans les contrôles biologiques régulièrement effectués, aucune anomalie dans les examens microscopiques et macroscopiques chez les animaux sacrifiés et autopsiés en fin d'expérimentation.

II - ETUDE PHARMACOLOGIQUE -

1°) Action inhibitrice de l'agrégation plaquettaire -

Chez des rats de souche Wistar, on effectue un prélèvement sanguin dans la veine jugulaire. A partir de ce sang citraté et après centrifugation, on reconstitue

un plasma contenant $600\ 000 \pm 20\ 000$ plaquettes par mm^3 , qui servira dans toutes les mesures d'agrégation.

a) Mesure de l'agrégation plaquettaire à l'A.D.P.

5 On place 0,4 ml de plasma dans un tube siliconé pourvu d'une barre aimantée elle-même siliconée. Le tube est introduit dans un agrégomètre couplé à un appareil permettant d'enregistrer les variations de densité optique. Lorsque la transmission de la lumière a atteint une valeur stable, on introduit dans le tube 0,5 ml d'une so-
10 lution contenant $10\ \mu\text{M}$ d'A.D.P. (Adénosine-Di Phosphate).

L'agrégation des plaquettes provoque alors une augmentation de la transmission lumineuse suivie d'une diminution consécutive à la phase de désagrégation.

15 La variation maximale de densité optique ainsi déterminée caractérise l'intensité de l'agrégation.

b) Mesure de l'agrégation plaquettaire au collagène -

La solution d'A.D.P. est remplacée par une solution de collagène (extrait de tendons bovins).

20 c) Résultats -

Différents lots de 20 rats sont utilisés, chaque lot recevant un dérivé à tester par la voie orale, à la dose de 100 mg/kg. Les résultats obtenus au cours de ces 2 essais sont rapportés dans le tableau I suivant qui in-
25 dique le pourcentage d'inhibition de l'agrégation plaquettaire obtenu, par rapport au témoin, 3 heures après le traitement par le médicament de l'invention, dans le test de l'A.D.P. et au collagène.

TABLEAU I

	Traitement	Pourcentage d'inhibition	
		A.D.P.	Collagène
5	dérivé de l'Exemple 1	62,1	91,4
	dérivé de l'Exemple 2	61,7	93,8
	dérivé de l'Exemple 3	62,9	90,5
	dérivé de l'Exemple 4	61,5	90,8
	dérivé de l'Exemple 5	60,8	91,2
10	dérivé de l'Exemple 6	61,2	94,4
	dérivé de l'Exemple 7	63,0	95,1
	dérivé de l'Exemple 8	61,4	90,6
	dérivé de l'Exemple 9	61,8	91,2
	dérivé de l'Exemple 10	60,2	94,5
15	dérivé de l'Exemple 11	62,5	92,7
	dérivé de l'Exemple 12	61,3	92,2
	dérivé de l'Exemple 13	62,1	95,0
	dérivé de l'Exemple 14	60,6	93,8
	dérivé de l'Exemple 15	60,1	92,6
20	dérivé de l'Exemple 16	62,7	93,2
	dérivé de l'Exemple 17	63,5	90,4
	dérivé de l'Exemple 18	61,3	91,7
	dérivé de l'Exemple 19	62,4	91,9

2^e) Action sédative

L'action sédative des composés de l'invention a été étudiée selon plusieurs méthodes.

A) Etude du comportement

5 Cette étude a été effectuée selon la méthode de SAMUEL IRWIN (Ph. D. animal and clinical Pharmacology Technics in drug evaluation). Les dérivés de l'invention sont administrés par la voie orale à des souris à la dose de 100 mg/Kg. L'étude du comportement des animaux traités, pendant les 4 heures suivantes, ainsi que
10 la mesure des différents paramètres physiologiques, température, vitesse cardiaque et respiratoire, met en évidence la nette action sédative des dérivés de l'invention.

B) Action vis-à-vis des hypnotiques

15 Les produits à tester sont administrés à des souris par la voie orale à la dose de 100 mg/kg, trente minutes avant l'injection intrapéritonéale d'une solution de 300 mg de chloral dans 20 ml de sérum physiologique. On note le nombre de souris endormies, le temps
20 d'endormissement et la durée du sommeil, par rapport aux souris témoins qui n'ont reçu que l'injection du chloral. On constate que les dérivés de l'invention potentialisent considérablement l'action du chloral, notamment en ce qui concerne la durée du sommeil induit et le nombre de
25 souris endormies.

C) Test de la traction

 Ce test consiste à suspendre sur un fil, par les pattes antérieures, des souris qui ont reçu 100 mg du dérivé à tester par la voie orale. On considère que les souris ont subi une action sédative quand elles ne parviennent pas, en trente secondes, à effectuer un rétablissement qui amène au moins une de leurs pattes postérieures sur le fil.
30

Les animaux sont testés avant l'essai et ceux qui n'arrivent pas à se rétablir dans le temps de trente secondes sont éliminés. On constate au cours des essais que seulement 10 p.100 des animaux testés réussissent à se rétablir.

D) Test des 4 plaques (Boissier, Simon et Aron, Europ.J.of Pharmacol.4, 1968, 145-151)

Une souris, placée dans une enceinte contenant 4 plaques électrifiées, reçoit, à chaque passage d'une plaque vers une autre, un stimulus électrique provoquant une fuite désordonnée. Au bout de n chocs électriques, la souris ne bouge plus. On considère que le degré de sédation obtenu est proportionnel au nombre n de secousses électriques que la souris traitée aura reçu avant qu'elle ne s'immobilise dans un coin.

On détermine ainsi qu'administrés par la voie orale à la dose de 100 mg/Kg, les dérivés de l'invention produisent un pourcentage moyen d'accroissement du nombre de secousses électriques n de l'ordre de 60 % après 15 minutes, de 62 % après 30 minutes et de 51 % après quatre vingt dix minutes.

Les résultats de ces études mettent en évidence la bonne tolérance et les intéressantes propriétés inhibitrices de l'agrégation plaquettaire et sédatives des dérivés de l'invention qui les rendent très utiles en médecine humaine et vétérinaire.

Le médicament de l'invention peut être présenté, pour l'administration orale, sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés, capsules, gouttes et sirop. Il peut aussi être présenté, pour l'administration rectale, sous forme de suppositoires et pour l'administration parentérale, sous forme de soluté injectable.

Chaque dose unitaire contient avantageu-

sement de 0,010 g à 0,500 g de principe actif, les doses administrables journellement pouvant varier de 0,010 g à 1,00 g de principe actif selon l'âge du patient et l'affection traitée.

5 On donnera ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, quelques formulations pharmaceutiques du médicament de l'invention.

1) Comprimés

dérivé de l'Ex.2.....0,050 g

10 excipient : amidon de maïs, stéarate de magnésium, aérosil, talc, amaranthe, tartrazine.

2) Comprimés dragéifiés

dérivé de l'Ex.6.....0,075 g

15 excipient : talc, amidon de maïs, gomme arabique, gomme laque, sucre, glucose, cire blanche, cire de carnauba, blanc de baleine, lactose, jaune orangé S, oxyde de titane.

3) Capsules

dérivé de l'Ex. 9..... 0,100 g

20 excipient : stéarate de magnésium, amidon de maïs, saccharose.

4) Ampoules injectables

dérivé de l'Ex.14..... 0,050 g

excipient : solvant isotonique q.s.p...5 ml

25 5) Suppositoires

dérivé de l'Ex. 18..... 0,100 g

excipient : triglycérides semi-synthétiques

6) Sirop

dérivé de l'Ex.2..... 1,00 g

30 excipient aromatisé q.s.p. 100 ml

Les études toxicologiques et pharmacologiques qui viennent d'être rapportées ont mis en évidence la bonne tolérance des dérivés de l'invention ainsi que leurs activités inhibitrice de l'agrégation plaquettaire

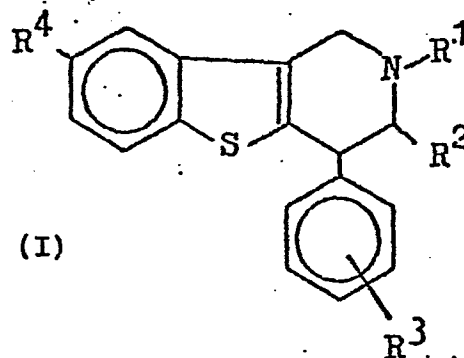
et sédatif.

5 Le médicament de l'invention peut ainsi être administré avec profit, à titre préventif ou curatif, dans le traitement des maladies provoquant une modification pathologique de l'agrégation plaquettaire telles que les maladies provoquant une modification pathologique de l'agrégation plaquettaire telles que les maladies thrombo-emboliques.

10 Il peut aussi être administré en tant que sédatif et régulateur du système nerveux, dans l'éréthisme nerveux, la neurotonie, les états d'excitation avec insomnie et les troubles de la dentition.

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule



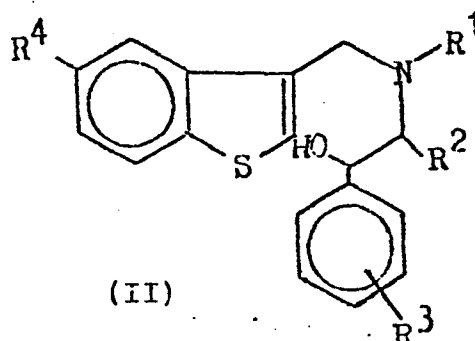
dans laquelle :

15 R^1 représente l'hydrogène ou un groupe alcoyle de C_1 à C_6 , aralcoyle éventuellement substitué sur le noyau aromatique par au moins un atome d'halogène ou un groupe hydroxy, nitro, amino, cyano, carboxy, carboxamido, alcoxycarbonyle, alcoyle de C_1 à C_6 , alcoxy de C_1 à C_6 ou trifluorométhyle; nicotinyne; isonicotinyne; picolyne; furfuryne; méthyl-5 furfuryne; thényle-2 ou -3; méthyl-5 thényle-2 ou -3 ou chloro-5 thényle-2;

20 R^2 représente l'hydrogène ou un radical alcoyle en C_1 à C_6 , et

25 R^3 et R^4 représentent chacun l'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe hydroxy, alcoyle en C_1 à C_6 ou alcoxy en C_1 à C_6 , et leurs sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques.

30 2 - Procédé de préparation des composés suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on cyclise des composés de formule (II)



dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont tels que définis à la revendication 1, par chauffage dans de l'acide polyphosphorique à une température comprise entre 60 et 80°C.

15 3 - Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que la cyclisation est effectuée en présence d'un gaz inerte.

20 4 - Procédé suivant la revendication 2 ou 3, caractérisé en ce que, pour préparer les composés de formule (I) dans lesquels R^1 est différent de l'hydrogène, on condense un composé correspondant de formule (I) dans lequel R^1 est l'hydrogène avec un composé de formule R^1X dans laquelle R^1 est tel que défini à la revendication 1 et X est un atome d'halogène.

25 5 - Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que la condensation est effectuée dans un solvant inerte en présence d'une base.

30 6 - Composition thérapeutique ayant notamment une activité inhibitrice de l'agrégation plaquettaire et sédatrice, caractérisée en ce qu'elle contient comme principe actif, un composé de formule (I) suivant la revendication 1 ou un sel d'addition de celui-ci avec un acide pharmaceutiquement acceptable, associé à un véhicule thérapeutiquement administrable.

7 - Composition thérapeutique suivant la revendication 6; caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme de doses unitaires contenant chacune de 0,010 à 0,500 g de principe actif.



DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. ²)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
	<u>US - A - 3 752 820</u> (J.T. SUH) * Revendication 1; colonne 3, lignes 33 à 49 * ---	1,6	C 07 D 495/04 A 61 K 31/445// C 07 D 333/58 (C 07 D 495/04 C 07 D 333/00 C 07 D 221/00)
P	<u>FR - A - 2 358 150</u> (PARCOR) * Revendications 1,2,8 * -----	1,2,6	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. ²)
			C 07 D 495/04 A 61 K 31/445// (C 07 D 495/04 C 07 D 333/00 C 07 D 221/00)
			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES
			X: particulièrement pertinent A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention E: demande faisant interférence D: document cité dans la demande L: document cité pour d'autres raisons
			&: membre de la même famille, document correspondant
☒ Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche La Haye		Date d'achèvement de la recherche 25-08-1978	Examineur ALFARO