



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 207/09  
A 61 K 31/40

**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑪

**641 775**

⑰ Numéro de la demande: 9078/79

⑰ Titulaire(s):  
Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de  
l'Ile-de-France, Paris 7e (FR)

⑱ Date de dépôt: 09.10.1979

⑳ Priorité(s): 11.10.1978 FR 78 29005

⑱ Inventeur(s):  
Jacques Perrot, Paris (FR)  
Michel Thominet, Paris (FR)

㉑ Brevet délivré le: 15.03.1984

㉒ Fascicule du brevet  
publié le: 15.03.1984

㉒ Mandataire:  
Bovard AG, Bern 25

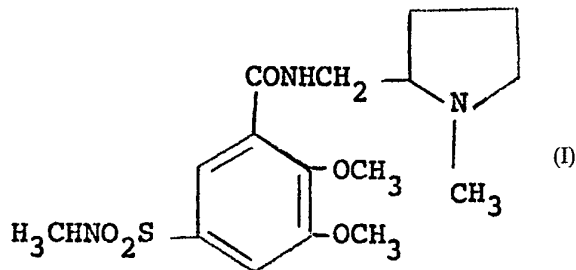
⑤④ **N-(1-méthyl 2-pyrrolidinyl méthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoyl benzamide et ses dérivés, son procédé de préparation et composition le renferment.**

⑤⑤ On décrit un vétratramide, le N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoyl benzamide, ses sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables, ses sels d'ammonium quaternaire, son N-oxyde, ses isomères lévogyre et dextrogyre.

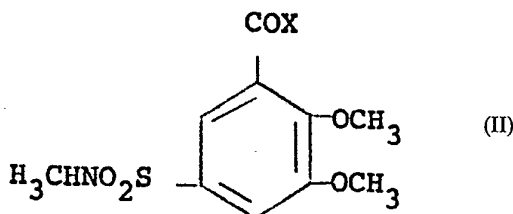
Le vétratramide de l'invention est utile pour le traitement des troubles du bas appareil urinaire.

## REVENDEICATIONS

1. N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide de formule (I) ci-dessous, son oxyde, ses sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables, ses sels d'ammonium quaternaire et ses isomères lévogyre et dextrogyre:



2. Procédé de préparation du composé de formule (I) selon la revendication 1, qui consiste à traiter un composé de formule:

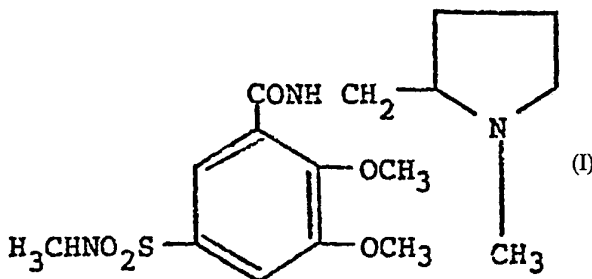


dans laquelle X représente un atome d'halogène, un groupe hydroxyle ou un groupe capable de former un dérivé réactif d'acide, avec la 1-méthyl 2-aminométhylpyrrolidine ou ses dérivés réactifs.

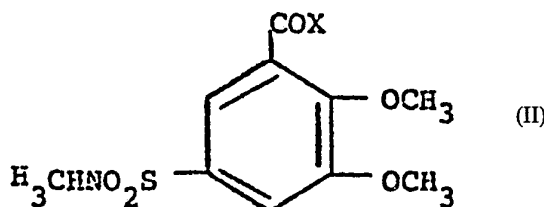
3. Composition pharmaceutique contenant le composé selon la revendication 1, comme principe actif, associé à un excipient pharmacologiquement acceptable.

La présente invention concerne un nouveau vétratamide, le N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl)-2,3-diméthoxy-5-méthylsulfamoylbenzamide, ses sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables, ses sels d'ammonium quaternaire, son oxyde et ses isomères lévogyre et dextrogyre.

Le composé de l'invention, de formule:

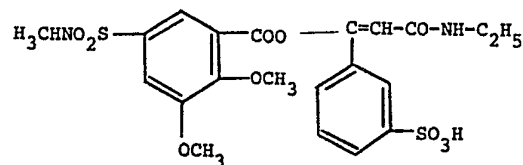


peut être préparé par réaction d'un composé de formule:



dans laquelle X représente un atome d'halogène, un groupe hydroxyle ou un groupe capable de former un dérivé réactif d'acide, avec la 1-méthyl 2-aminométhylpyrrolidine ou ses dérivés réactifs.

Dans le composé de départ, le groupe capable de former un dérivé réactif d'acide est choisi parmi les groupes pouvant former des esters d'alkyle inférieur tels que méthylrique, éthylique, propylique, butylique, isobutylique, pentylique, isopentylique; des esters d'acide réactifs tels que l'ester méthoxyméthylrique, l'ester cyanométhylrique, des esters aromatiques substitués ou non, des N-hydroxyimide-esters; des azides d'acide; des hydrazides d'acide; des anhydrides symétriques; des anhydrides mixtes tels que, par exemple, ceux formés à partir des esters de l'acide carbonique et des esters haloformiques; des azolides tels que triazolides, tétrazolides et spécialement imidazolides, des  $\omega$ -trihaloacétophénones substituées; des  $\alpha$ -oxobenzénacétonitriles substitués; des benzamides substitués sur le noyau, ou autres équivalents, ou le composé de formule générale:



(formé à partir de l'acide 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzoïque et d'un sel d'isoxazolium).

L'invention n'est cependant pas limitée aux dérivés réactifs cités ci-dessus.

Selon le procédé de l'invention, l'amine peut réagir sous la forme d'un de ses dérivés réactifs. A titre d'exemple, on peut citer les produits de réaction de l'amine avec les chlorures de phosphore, l'oxychlorure de phosphore, les dialkyl-, diaryl-, orthophénylène-chlorophosphites, les alkyl- ou aryldichlorophosphites, ou l'isothiocyanate de la 1-méthyl 2-aminométhylpyrrolidine ou les N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl)sulfamides symétriques ou non, ou la N,N'-bis-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl)énamine, ou tout autre équivalent.

Les dérivés réactifs cités ci-dessus peuvent réagir avec l'acide *in situ* ou après isolation préliminaire. L'invention cependant n'est pas limitée aux dérivés réactifs décrits ci-dessus.

Il est également possible d'effectuer la réaction de l'acide libre et de l'amine libre en présence d'un agent condensant tel que, par exemple, le tétrachlorure de silicium, l'anhydride phosphorique ou un carbodiimide comme le dicyclohexylcarbodiimide ou des alkoxyacétylènes comme le méthoxy- ou l'éthoxyacétylène.

La réaction d'amidification peut être effectuée en présence ou en l'absence de solvant, éventuellement sur résine échangeuse d'ions.

Les systèmes utilisés comme solvants inertes vis-à-vis de la réaction d'amidification sont par exemple des alcools, polyols, benzène, toluène, dioxane, chloroforme, diméthyléther du diéthylèneglycol.

Il est aussi possible d'utiliser comme solvant un excès de l'amine employée comme matière première. Il peut être préférable de chauffer le mélange réactionnel pendant l'amidification, par exemple jusqu'au point d'ébullition des solvants cités ci-dessus.

Le composé obtenu selon le procédé de l'invention peut réagir si nécessaire avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide oxalique, l'acide acétique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide méthanesulfonique, pour donner des sels d'addition d'acide.

Il peut également réagir, si nécessaire, avec des halogénures ou des sulfates d'alkyle pour donner des sels d'ammonium quaternaire.

Il peut aussi être oxydé par un procédé connu en soi, par exemple au moyen d'eau oxygénée et de bioxyde de manganèse, pour donner le N-oxyde.

Afin d'illustrer les caractéristiques techniques de la présente invention, quelques exemples de réalisation vont être décrits, étant bien entendu que ceux-ci ne sont pas limitatifs quant à leur mode de mise en œuvre et aux applications que l'on peut en faire.

*Exemple 1:*

*N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl)-2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide*

*Stade I: Acide 2,3-diméthoxy 5-chlorosulfonylbenzoïque*

Dans un ballon muni d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, 1620 cm<sup>3</sup> de chlorhydrate sulfurique ont été introduits, puis 146 g d'acide 2,3-diméthoxybenzoïque ont été ajoutés par portions en maintenant la température entre 10 et 15° C.

Après avoir laissé remonter la température, le mélange a été agité pendant 4 h entre 22 et 28° C, puis maintenu à la température ambiante.

La solution a ensuite été versée goutte à goutte dans un ballon contenant 600 g de glace pilée, refroidi extérieurement de façon à maintenir la température entre 0 et 5° C. Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à l'air.

207 g d'acide 2,3-diméthoxy 5-chlorosulfonylbenzoïque ont été obtenus (P.F. = 155-156° C - Rdt = 92%).

*Stade II: Acide 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzoïque*

Dans un ballon muni d'un agitateur et d'un thermomètre, 200 g d'une solution aqueuse de méthylamine à 33% ont été introduits, puis 98,5 g d'acide 2,3-diméthoxy 5-chlorosulfonylbenzoïque ont été ajoutés par portions, en maintenant la température entre 0 et 5° C.

Après avoir laissé remonter la température, le mélange a été versé dans 1,7 l d'eau glacée. La solution a été filtrée, puis traitée par 130 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré.

Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'eau et séchés à 50° C.

83 g d'acide 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzoïque ont été obtenus (P.F. = 164-165° C - Rdt: 84%).

*Stade III: 2,3-Diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzoate de méthyle*

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, 310 cm<sup>3</sup> d'alcool méthylique ont été introduits puis, en refroidissant, 15,5 g d'acide sulfurique à 93% ont été versés par portions et, enfin, 76 g d'acide 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzoïque ont été ajoutés.

Après chauffage au reflux pendant 6 h, la solution a été refroidie, puis versée dans 3 l d'eau contenant 20 g de carbonate de sodium. Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'eau et séchés à l'air.

76 g de 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzoate de méthyle ont été obtenus (P.F. = 76° C - Rdt: 95%).

*Stade IV: N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide*

Dans un ballon muni d'un agitateur et d'un thermomètre, 95 g de 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzoate de méthyle et 443 cm<sup>3</sup> de glycol éthylique ont été introduits en chauffant à 90° C.

Le mélange a ensuite été refroidi à 50° C, puis 45 g de 1-méthyl 2-aminométhylpyrrolidine ont été ajoutés. La solution a été agitée à 50° C, puis maintenue à cette température pendant quelques heures. La solution a ensuite été reprise par 1,8 l d'eau et acidifiée par 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. La solution acide a été filtrée, puis traitée par 75 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque à 20%.

Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'eau et séchés à 50° C.

Après purification par passage au chlorhydrate et recristallisation de la base dans l'alcool isopropylique, 66 g de N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide ont été obtenus (P.F. = 120-121° C - Rdt = 54%).

*Exemple 2:*

*N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide lévogyre*

Dans un ballon de 2 l, 170 g de 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzoate de méthyle et 850 cm<sup>3</sup> de glycol éthylique ont été introduits.

Le mélange a été chauffé à 60° C jusqu'à dissolution complète, puis refroidi à 50° C. 80 g de 1-méthyl 2-aminométhylpyrrolidine lévogyre ont été ajoutés et la solution a été maintenue à 50° C jusqu'à ce qu'une prise d'essai soit totalement soluble dans les acides dilués.

Le mélange réactionnel a ensuite été repris par 3,5 l d'eau, puis les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'eau et séchés à 40° C. Les 150 g de base obtenus ont été dissous dans 500 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu, puis 155 cm<sup>3</sup> d'une solution d'alcool chlorhydrique ont été ajoutés.

La solution a été chauffée puis filtrée après addition de noir végétal. Après refroidissement, le précipité de chlorhydrate a été essoré, lavé à l'alcool absolu et séché à 50° C.

141 g de chlorhydrate ont été obtenus (P.F. = 156-158° C). Les 141 g de chlorhydrate ont été dissous dans 423 cm<sup>3</sup> d'eau, la solution obtenue a été filtrée en présence de noir végétal, puis la base a été précipitée par addition de 35 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque à 20%. Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau, puis séché à 50° C.

108,5 g de N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide lévogyre ont été obtenus (P.F. = 111-112° C - Rdt = 49,5%;  $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$  dans une solution de diméthylformamide à 5%).

*Exemple 3:*

*N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide dextrogyre*

Dans un ballon de 2 l, 170 g de 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzoate de méthyle et 850 cm<sup>3</sup> de glycol éthylique ont été introduits. Le mélange a été chauffé à 50° C jusqu'à dissolution, puis 82 g de 1-méthyl 2-aminométhylpyrrolidine dextrogyre ont été ajoutés. La solution a été maintenue à 50° C jusqu'à ce qu'une prise d'essai soit totalement soluble dans les acides dilués.

Après refroidissement, le mélange réactionnel a été repris par 3,4 l d'eau et 80 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. La solution a été filtrée après addition de noir végétal, puis traitée par 70 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque à 20%. Le précipité formé après addition de 300 g de carbonate de potassium a été essoré, lavé à l'eau et séché. Les 180 g de base obtenus ont été purifiés suivant le procédé de l'exemple 2.

133 g de N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide dextrogyre ont été obtenus (P.F. = 109-110° C - Rdt = 61%;  $[\alpha]_D^{20} = 38,15^\circ$  dans une solution de diméthylformamide à 5%).

*Exemple 4:*

*N-oxyde de N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide*

Dans un ballon de 2 l ont été introduits 261 g de N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide et 875 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu, puis 142 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 110 volumes. La solution a été chauffée à 45° C pendant quelques heures, puis refroidie à 40° C.

2 g de bioxyde de manganèse ont ensuite été ajoutés par fractions, puis le mélange a été agité pendant ½ h.

Après addition de 20 g de noir végétal et filtration, le filtrat a été évaporé.

Le produit obtenu a été recristallisé dans l'eau.

97 g de N-oxyde de N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide ont été obtenus (P.F. = 142° C - Rdt = 33,5%).

Les produits selon l'invention sont utilisés sous forme de gélules, comprimés, pilules, granulés, solution injectable, dont la préparation est connue en soi. On peut utiliser des substances inertes vis-à-vis des composés de l'invention telles que le lactose, le stéarate de magnésium, l'amidon, le talc, les celluloses, la lévillite, les laurylsulfates de métal alcalin, le saccharose et les véhicules usuels dans les préparations médicinales.

Pour préparer des comprimés, on mélange le composé choisi avec la fécule et le lactose, par la méthode des dilutions successives; le mélange est granulé avec de la méthylcellulose. La lévillite, le stéa-

rate de magnésium et le talc sont ajoutés aux granulés avant de procéder à la compression.

Il est possible de remplacer la méthylcellulose par n'importe quel autre agent de granulation approprié, tel que par exemple l'éthylcellulose, la polyvinylpyrrolidone, l'empois d'amidon, la gomme arabique... L'amidon peut également être remplacé par un agent de désintégration différent, tel que la fécule de maïs, des amylopectines carboxyméthylées, des alginates, la cellulose microcristalline, etc.

Pour préparer des solutions injectables, il est possible de dissoudre le composé de l'invention dans les acides suivants: acide chlorhydrique, ou acide lévulinique, ou acide gluconique, ou acide glucoheptonique.

La solution préparée de façon stérile est rendue isotonique par un chlorure de métal alcalin tel que le chlorure de sodium, puis des substances de conservation sont ajoutées.

Il est également possible de préparer la même solution sans ajouter de substances de conservation: l'ampoule est remplie sous azote et stérilisée ½ h à 100° C.

Les composés de l'invention peuvent être administrés aux doses de 100 à 300 mg/d, le dosage quotidien préféré étant de 150 mg. Les exemples suivants concernent des préparations pharmaceutiques réalisées de façon traditionnelle, à partir des composés de l'invention.

#### Exemple 5:

##### Gélules

N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide	50 mg
Fécule desséchée	30 mg
Lactose	113 mg
Méthylcellulose 1500	1,6 mg
Talc	2,7 mg
Stéarate de magnésium	2,7 mg
pour 1 gélule de 200 mg	

#### Exemple 6:

##### Solution injectable

N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide	100 mg
Acide chlorhydrique N	0,27 mg
Chlorure de sodium	8 mg
Eau pour préparation injectable	2 ml
pour 2 ml de solution	

Les composés de l'invention ont d'intéressantes propriétés pharmacologiques et sont particulièrement actifs dans le traitement des troubles du bas appareil urinaire. Leur faible toxicité est compatible avec un usage en thérapie humaine sans risque d'effets secondaires.

La toxicité aiguë des composés de l'invention a été déterminée chez la souris Swiss par voie parentérale (intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée) et par voie orale.

La mesure des doses létales du N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide (composé 1) et de son isomère lévogyre (composé 2) a donné les résultats suivants:

Composé	Toxicités			
	DL <sub>50</sub> (mg/kg)			
	i.v.	s.c.	i.p.	p.o.
1	130-135	936-960	315-323	992-1050
2	90-94,6	741-780	310-336	1080-1152

Une étude pharmacologique du composé de l'invention qui a consisté à étudier son action sur les résultats de la cystomanométrie, chez le lapin et le rat, a été réalisée dans les conditions suivantes:

— Les animaux ont été anesthésiés au pentobarbital et soumis à la respiration artificielle, puis la veine jugulaire externe gauche a été cathétérisée pour permettre l'injection i.v. du produit étudié. La vessie est ensuite extériorisée et les deux uretères sont liés et munis de deux cathéters dont l'un est utilisé pour la mesure de la pression intravésicale et l'autre pour le remplissage vésical.

— La vessie a été remplie par perfusion d'eau salée à 0,9% à débit constant, de 40 ml/min pour le lapin et 5 ml/min pour le rat.

— la pression intravésicale avant perfusion et le volume d'eau perfusé ont été mesurés.

Les paramètres suivants ont été étudiés:

— la pression intravésicale avant perfusion P<sub>1</sub>,

— la pression intravésicale au moment du déclenchement de la miction, P<sub>2</sub>,

— la ΔP = différence P<sub>2</sub> - P<sub>1</sub>,

— le volume d'eau salée perfusé,

— la quantité émise à la miction,

— la quantité résiduelle dans la vessie.

L'étude de la cystomanométrie a été faite dans les conditions suivantes:

— une première perfusion a été réalisée après 5 min de stabilisation de la préparation,

— une deuxième perfusion a été réalisée 15 min après la première,

— une troisième perfusion a été réalisée 5 min après la deuxième.

L'étude a été réalisée en administration chronique et aiguë chez le lapin et en administration aiguë chez le rat.

L'étude chez le lapin a été réalisée de la façon suivante:

— 10 lapins mâles de poids moyen 2500 ± 100 g ont servi de lot témoin.

— Pour l'étude en administration chronique, 10 lapins mâles de poids moyen 2500 ± 100 g ont été traités tous les matins pendant 8 d par le N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide injecté par voie intramusculaire à la dose de 10 mg/kg/d. La dernière injection a été faite 30 min avant l'expérimentation.

— Pour l'étude en administration aiguë, deux lots de 10 lapins mâles de poids moyen 2500 ± 100 g ont été traités par le N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide injecté par voie intraveineuse aux doses de 5 et de 50 mg/kg.

L'étude en administration aiguë chez le rat a été réalisée de la façon suivante:

— 10 rats mâles de poids moyen 490 ± 20 g ont servi de lot témoin.

— 20 rats mâles de poids moyen 480 ± 20 g ont été traités par le N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide injecté par voie intraveineuse aux doses de 50 et de 100 mg/kg.

Pour les lots témoins ainsi que pour tous les lots traités, la première perfusion sert de référence pour les perfusions suivantes (chaque animal étant son propre témoin).

Dans le cas de l'administration aiguë du N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide chez le lapin comme chez le rat, l'injection de produit est faite dès la fin de la première perfusion.

Un délai de 15 min est respecté avant les deux autres perfusions (ce délai a également été respecté pour les témoins afin de rester dans les mêmes conditions expérimentales).

Les résultats suivants ont été observés:

Chez le lapin

— L'administration pendant 8 d de N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide à la dose de 10 mg/kg/d en i.m. modifie comme suit les paramètres, par référence au lot témoin:

— diminution d'environ un tiers de la Δp, cela dès la première perfusion; la différence avec le lot témoin s'amenuise à la troisième perfusion;

— diminution importante, par rapport aux témoins, environ de moitié, du volume de perfusion.

Des variations de même sens des mêmes paramètres et dans les mêmes proportions sont constatées lors des deuxième et troisième perfusions après administration i.v. aiguë de N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide aux doses de 5 et de 50 mg/kg. Les différences avec le lot témoin sont hautement significatives. On en conclut que la N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide chez le lapin anesthésié abaisse le seuil mictionnel.

Chez le rat

On n'observe pas le même phénomène que chez le lapin.

Une augmentation significative du volume de la miction apparaît par contre lors des deuxième et troisième perfusions, en particulier à la posologie de 50 mg/kg en i.v.

Ces résultats chez l'animal, montrant un comportement vésical modifié d'ailleurs variable avec les espèces, ont fait rechercher une action sur la miction chez l'homme.

L'étude cystomanométrique gazeuse chez l'homme a permis de démontrer une augmentation de la tolérance vésicale dans deux cas de vessie neurologique grave:

— Un homme de 34 ans atteint de sclérose en plaques présente une incontinence, une pollakiurie, des mictions impérieuses; l'injection intramusculaire de 2 ampoules de 100 mg chacune du composé de l'invention retarde le besoin d'uriner pour un volume de 150 cm<sup>3</sup> contre 80 cm<sup>3</sup> avant traitement.

— Une femme de 58 ans présentant des troubles mictionnels psychogènes avec incontinence et pollakiurie reçoit 2 ampoules de 100 mg du composé de l'invention en intramusculaire. Son besoin

d'uriner apparaît pour 400 cm<sup>3</sup> contre 200 cm<sup>3</sup> avant traitement. Elle peut inhiber volontairement sa miction pendant 2 min contre 15 s seulement avant traitement.

#### 5 1. Etudes ouvertes

Elles ont porté sur plus de deux cents malades et ont abouti à faire retenir deux indications:

— Troubles fonctionnels du bas appareil urinaire chez l'homme et notamment ce qu'il est convenu d'appeler prostatisme.

10 — Cystalgies à urines claires chez la femme.

2. Pour vérifier ces impressions, on a réalisé deux études selon le protocole du double-insu strict:

##### a) Chez la femme

15 Du fait de l'absence de produit de référence, on a comparé l'activité du produit avec celle du placebo. La supériorité du N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide est très significative:  $p < 0,001$ .

##### b) Chez l'homme

20 L'étude a été réalisée contre le seul produit pouvant servir de référence: complexe lipidostérolique extrait de *Pygeum africanum*. Là aussi, la supériorité du produit est statistiquement significative:  $p < 0,05$ .

Dans les deux indications ci-dessus ont été appréciées la commodité du traitement oral et la tolérance parfaite.

25 Le produit s'est montré également remarquablement actif par voie injectable intramusculaire ou intraveineuse dans le traitement des spasmes pelviens sur sonde après chirurgie urologique ou gynécologique.