



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.³: C 07 D 307/86
C 07 D 405/12

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



FASCICULE DU BREVET A5

11

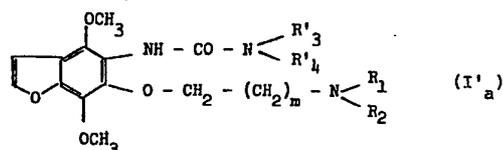
625 234

<p>21 Numéro de la demande: 8143/77</p> <p>22 Date de dépôt: 01.07.1977</p> <p>30 Priorité(s): 12.07.1976 FR 76 21287 27.06.1977 FR 77 19658</p> <p>24 Brevet délivré le: 15.09.1981</p> <p>45 Fascicule du brevet publié le: 15.09.1981</p>	<p>73 Titulaire(s): Delalande S.A., Courbevoie (FR)</p> <p>72 Inventeur(s): Guy Bourgery, Colombes (FR) Alain Lacour, La Varenne (FR) Bernard Pourrias, Meudon la Foret (FR) Geneviève Christine Bregeon, Paris (FR)</p> <p>74 Mandataire: E. Blum & Co., Zürich</p>
--	--

54 Procédé de préparation de nouveaux aminoalcoxybenzofurannes.

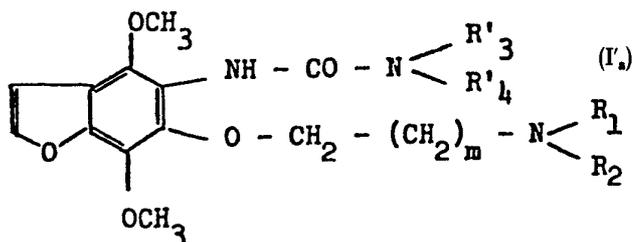
57 On obtient les composés de formule I' a - les symboles sont expliqués dans la revendication 1 - par réaction d'alkylation d'un composé analogue à celui de formule I' a mais halogéno-substitué à la place du radical -N(R₁) (R₂), avec une amine HN(R₁) (R₂). Ce premier composé peut être obtenu par étherification d'un composé analogue à celui de formule I' a mais hydroxy-substitué en position 6, au moyen d'un composé introduisant la chaîne -CH₂-(CH₂)_m-Hal.

Les composés de formule I' a sont indiqués dans le traitement des troubles du rythme cardiaque.



REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation des composés de formule:



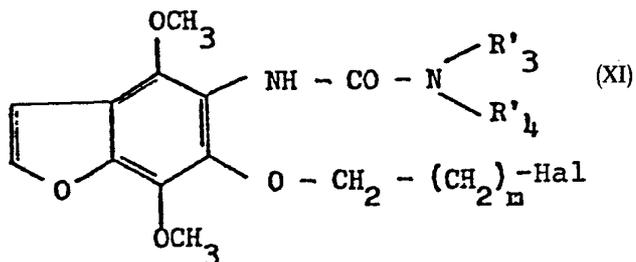
dans laquelle:

$\begin{matrix} R'_3 \\ | \\ -N \\ | \\ R'_4 \end{matrix}$ représente un groupement monométhylamino, monoéthylamino ou diméthylamino,

$\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -N \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ représente un groupement monoalkylamino en

C₁ à C₃, un groupement dialkylamino où chacun des groupes alkyle est en C₁ à C₃, un groupement cycloalkylamino en C₅ ou C₆, ou un radical hétérocyclique, et

m est égal à 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule:



dans laquelle Hal est un atome de Br ou de Cl, avec une amine de formule:



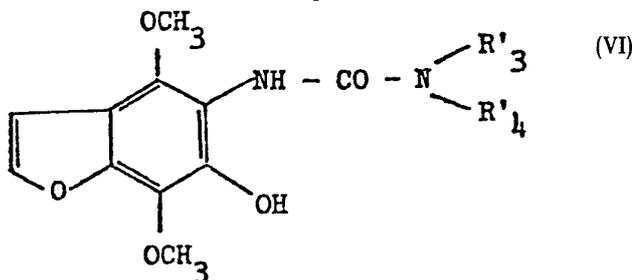
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le

radical hétérocyclique $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -N \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ est un groupement pyrrolidino,

pipéridino, hexaméthylène-imino, heptaméthylène-imino, méthyl-4 pipéridino, méthyl-4 pipérazino et tétrahydro-1,2,5,6-pyridino.

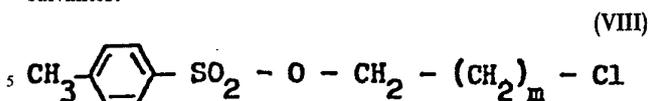
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction dans le toluène en autoclave à une température comprise entre 100 et 110° C.

4. Procédé de préparation d'un composé de formule I_a, caractérisé en ce qu'on étherifie un composé de formule



2

par réaction avec un composé répondant à l'une des trois formules suivantes:



10 dans lesquelles m prend la valeur 1 ou 2, dans la soude aqueuse à 50% dans le cas des composés de formule (VIII), et au reflux dans l'acétone ou l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium dans les autres cas, et l'on transforme le composé XI ainsi obtenu en composé I_a par le procédé selon la revendication 1.

15 5. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'un

composé de formule I_a dans laquelle: $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -N \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ = pipéridino,

20 m=1, et $\begin{matrix} R'_3 \\ | \\ -N \\ | \\ R'_4 \end{matrix}$ = monométhylamino.

25 6. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'un

composé de formule I_a dans laquelle: $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -N \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ = pipéridino,

30 m=1 et $\begin{matrix} R'_3 \\ | \\ -N \\ | \\ R'_4 \end{matrix}$ = monoéthylamino ou

35 diméthylamino.

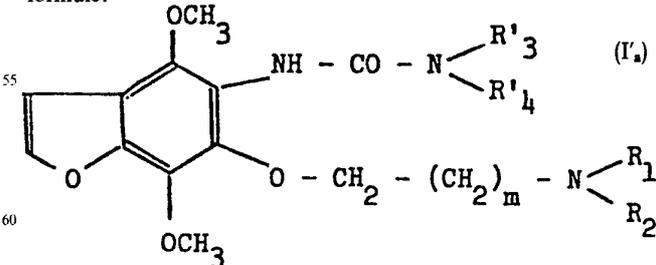
7. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'un

composé de formule I_a dans laquelle: $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -N \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ = pipéridino,

40 m=2, $\begin{matrix} R'_3 \\ | \\ -N \\ | \\ R'_4 \end{matrix}$ = monométhylamino.

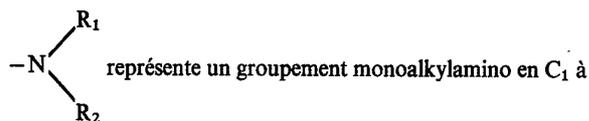
45

50 La présente invention a pour objet un procédé de préparation de nouveaux aminoalcoxybenzofurannes. Ces composés répondent à la formule:



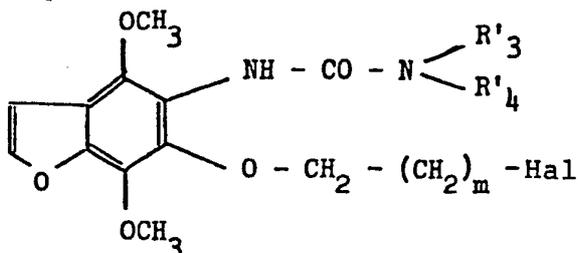
dans laquelle:

65 $\begin{matrix} R'_3 \\ | \\ -N \\ | \\ R'_4 \end{matrix}$ représente un groupement monométhylamino, monoéthylamino ou diméthylamino;

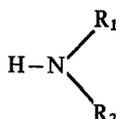


C₃, un groupement dialkylamino où chacun des groupes alkyle est en C₁ à C₃, un groupement cycloalkylamino en C₅ ou C₆, ou un radical hétérocyclique, notamment pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylène-imino, heptaméthylène-imino, méthyl-4 pipéridino, méthyl-4 pipérazino et tétrahydro 1,2,5,6-pyridino, et m est égal à 1 ou 2.

Le procédé selon l'invention consiste à faire réagir sur les composés de formule:

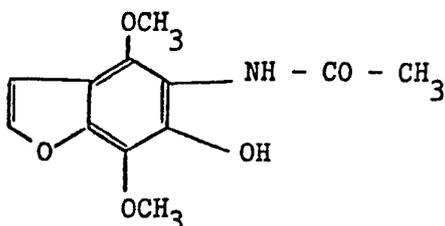


dans laquelle Hal=Cl ou Br, une amine de formule:

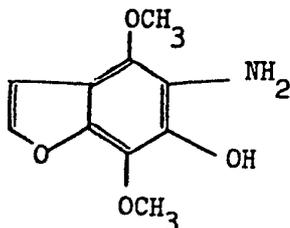


de préférence dans le toluène en autoclave, à une température de 100 à 110°C.

On peut obtenir le composé de formule XI ci-dessus, selon des techniques qui consistent à traiter l'acétamido-5 diméthoxy-4,7 hydroxy-6 benzofuranne de formule:



décrit dans le brevet français N° 2178815, par une solution diluée d'acide chlorhydrique pour obtenir le composé:



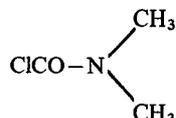
également décrit dans le brevet français N° 2178815, que l'on condense:

- sur les isocyanates de formule:

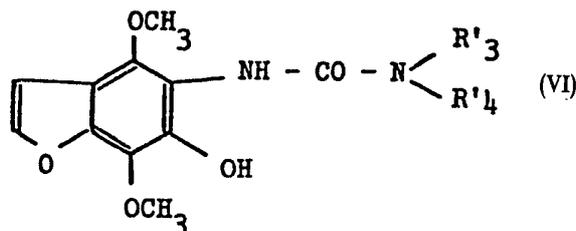


dans laquelle R'₄ représente un groupe méthyle ou éthyle, dans le chloroforme à température ambiante, ou

- sur le chlorure de diméthylcarbamoyle de formule:

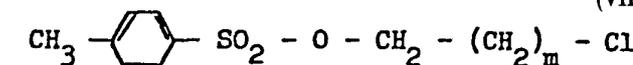


au reflux dans le chloroforme ou dans le toluène en autoclave, pour obtenir les composés de formule:

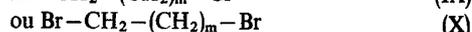
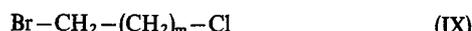


10 dans laquelle le groupe $\begin{array}{c} R'_3 \\ | \\ -N \\ | \\ R'_4 \end{array}$ représente un groupe méthyl-

15 amino, éthylamino ou diméthylamino, puis à condenser les composés de formule (VI) avec les dérivés halogénés de formule:

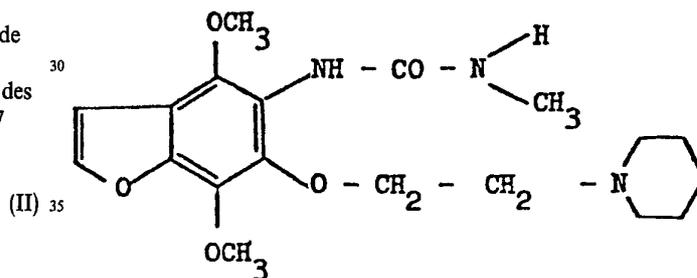


20 dans laquelle m prend la valeur 1 ou 2, à 90°C dans la soude aqueuse à 50%, ou les dérivés halogénés de formules:

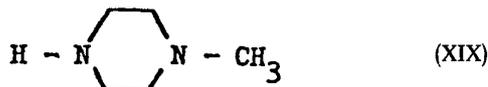


25 dans lesquelles m prend la valeur de 1 ou 2, au reflux dans l'acétone ou l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium.

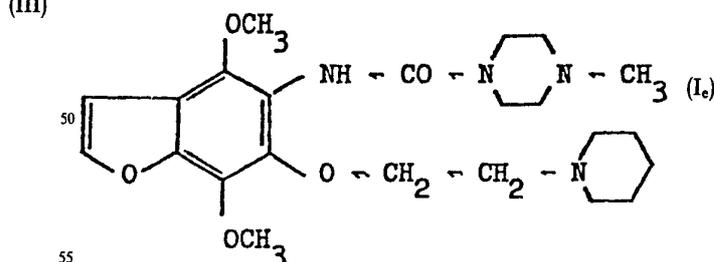
Le composé de formule:



30 préparé conformément au procédé ci-dessus, est ensuite éventuellement mis en réaction avec la N-méthylpipérazine de formule:



45 au reflux dans le toluène, ce qui conduit au composé de formule:



55 Les préparations suivantes sont données à titre d'exemple pour illustrer l'invention.

Exemple 1: Diméthoxy-4,7 (isopropylamino-2 éthoxy)-6 N-méthylcarbamoyl amino-5 benzofuranne

Numéro de code: 770576.

1^{re} étape: diméthoxy-4,7 N-méthylcarbamoyl amino-5 hydroxy-6 benzofuranne

65 Numéro de code: 760945.

A une solution de 20,9 g (0,1 mol) d'acétamido-5 diméthoxy-4,7 hydroxy-6 benzofuranne dans 200 ml de chloroforme, on ajoute lentement 5,7 g (0,1 mol) d'isocyanate de méthyle. On agit à tempé-

rature ambiante pendant 2 h, puis évapore le solvant, cristallise le résidu dans l'éther et filtre. On obtient 23 g de produit désiré.

Rendement: 89%.
Point de fusion: 110°C.
Formule brute: C₁₂H₁₄N₂O₅.

Analyse élémentaire:

Calculé: C 54,13 H 5,30 N 10,52%
Trouvé: C 54,03 H 5,36 N 10,48%.

2^e étape: (chloro-2 éthoxy)-6 diméthoxy-4,7 N-méthylcarbamoyl amino-5 benzofuranne

Numéro de code: 770653.

On porte à reflux pendant 4½ h un mélange de 150 g (0,56 mol) du composé obtenu à l'étape précédente, de 100 ml (1,2 mol) de chloro-2 bromo-1 éthane et de 207 g (1,5 mol) de carbonate de potassium dans 1,4 l d'acétonitrile.

On filtre à chaud, refroidit et filtre le précipité formé. On obtient 115 g du produit désiré.

Rendement: 62%.
Point de fusion: 148°C.
Formule brute: C₁₄H₁₇ClN₂O₅.

Analyse élémentaire:

Calculé: C 57,53 H 5,52 N 9,50%
Trouvé: C 57,46 H 5,49 N 9,48%.

3^e étape: diméthoxy-4,7 (isopropylamino-2 éthoxy)-6 N-méthylcarbamoyl amino-5 benzofuranne

Numéro de code: 770576.

On porte à reflux en autoclave pendant 15 h une solution de 11,5 g (0,035 mol) de (chloro-2 éthoxy)-6 diméthoxy-4,7 N-méthylcarbamoyl amino-5 benzofuranne obtenue à l'étape précédente, de 8,2 g (0,14 mol) d'isopropylamine, de 7,5 g (0,05 mol) d'iodure de sodium et de 4,8 g (0,035 mol) de carbonate de potassium dans 200 ml de toluène. On filtre, évapore le filtrat et recristallise dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 2,2 g du produit désiré.

Rendement: 18%.
Point de fusion: 140°C.
Formule brute: C₁₇H₂₅N₃O₅.

Analyse élémentaire:

Calculé: C 58,10 H 7,17 N 11,96%
Trouvé: C 57,89 H 7,11 N 11,86.

Exemple 2:

A) Acétamido-5 (chloro-2 éthoxy)-6 diméthoxy-4,7 benzofuranne

Numéro de code: 750885.

On porte à 90°C une solution de 25,1 g (0,1 mol) d'acétamido-5

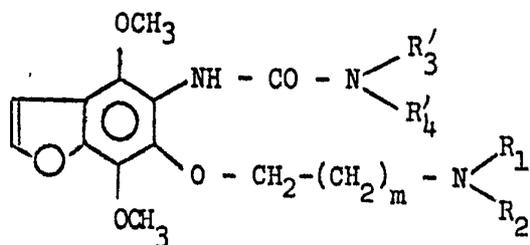


Tableau I

(I_a)

Numéro de code	R ₃ R ₄	R ₁ R ₂	m	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	Analyse élémentaire					
								Calculé (%)			Trouvé (%)		
								C	H	N	C	H	N
760677	-NH-Et	-N	1	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	391,46	112	83	61,36	7,47	10,74	61,29	7,63	11,11

diméthoxy-4,7 hydroxy-6 benzofuranne dans 15 ml d'une solution aqueuse de soude à 50%, puis on ajoute lentement 21 g (0,1 mol) de tosylate de chloro-2 éthanol, maintient à 90°C pendant 2 h, dilue dans 1 l d'eau, filtre et recristallise dans l'éthanol.

5 Rendement: 37%.
Point de fusion: 180°C.
Formule brute: C₁₄H₁₆ClNO₅.

Analyse élémentaire:

10 Calculé: C 53,59 H 5,14 N 4,46%
Trouvé: C 53,41 H 5,21 N 4,75%.

B) Dichlorhydrate hydraté de l'acétamido-5 diméthoxy-4,7 (méthyl-4 pipérazinoéthoxy)-6 benzofuranne

Numéro de code: 750934.

15 On porte 8 h à reflux une solution de 15,5 g (0,05 mol) d'acétamido-5 (chloro-2 éthoxy)-6 diméthoxy-4,7 benzofuranne, préparé à l'exemple précédent, et de 15 g (0,15 mol) de N-méthylpipérazine dans 100 ml de toluène. On filtre, évapore le filtrat sous

20 vide, reprend le résidu dans l'alcool et ajoute de l'alcool chlorhydrique. On filtre et recristallise dans l'alcool absolu.
Rendement: 55%.
Point de fusion: 160°C.
Formule brute: C₁₉H₂₉Cl₂N₃O₅ + 9/4H₂O.

25 Analyse élémentaire:

Calculé: C 46,48 H 6,88 N 8,56%
Trouvé: C 46,76 H 6,73 N 8,34%.

Il est à noter que, par mise en œuvre du procédé faisant l'objet de

30 la seconde étape de l'exemple 1, mais en utilisant les réactifs correspondants, on obtient le (chloro-3 propoxy)-6 diméthoxy-4,7

N-méthylcarbamoylamino-5 benzofuranne, numéro de code 770564, dont les caractéristiques sont les suivantes:

Point de fusion: 162°C.
35 Formule brute: C₁₅H₁₉ClN₂O₅.
Spectre RMN (δ ppm - DMSO):
7,92 et 7,03, d, (J=3 Hz), 2 protons benzofuranniques, 7,11, s,
1 proton urée: -NH-CO-N(-CH₃); 5,98, d, (J=5 Hz),

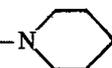
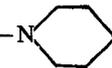
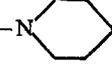
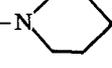
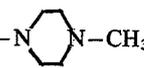
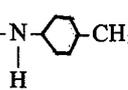
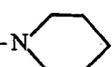
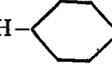
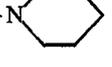
40 1 proton urée: -N-CO-NH(-CH₃); 3,85 et 3,96, s, 6 protons (2 CH₃O-); centré sur 3,92, m, 4 protons,

-O-CH₂-C-CH₂-Cl; centré sur 2,10, m, 2 protons,

45 -O-C-CH₂-C-Cl; 2,63, d, (J=5 Hz), 3 protons N-CH₃.

Par mise en œuvre du procédé objet de la troisième étape de l'exemple 1, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés répertoriés dans le tableau I.

Tableau I (suite)

Numéro de code	$\begin{array}{c} R_3 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_4 \end{array}$		$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$		m	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	Analyse élémentaire					
	Calculé (%)			Trouvé (%)											
	C	H	N	C						H	N				
770206	-NH-CH ₃	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array}$	1	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₅	337,37	143	53	56,96	6,87	12,46	56,74	6,59	12,43		
770193	-NH-CH ₃	$\begin{array}{c} Et \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ Et \end{array}$	1	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₅	365,42	134	58	59,16	7,45	11,50	59,05	7,43	11,68		
770266	-NH-CH ₃	$\begin{array}{c} C_3H_7iso \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ C_3H_7iso \end{array}$	1	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₅	393,47	142	77	61,05	7,94	10,68	61,22	7,94	10,62		
770207	-NH-CH ₃		1	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₅	363,40	116	37	59,49	6,93	11,56	59,17	6,77	11,53		
760954	-NH-CH ₃		1	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	390,45	130	61	61,36	7,47	10,74	61,43	7,38	10,77		
760989	-NH-CH ₃		1	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₅	405,48	122	64	62,20	7,71	10,36	61,90	7,51	10,44		
760955	-NH-CH ₃		2	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	391,46	137	59	61,36	7,47	10,74	61,21	7,60	10,60		
760722	-NH-CH ₃		1	C ₁₉ H ₂₈ N ₄ O ₅ + H ₂ O	410,46	118	80	55,59	7,37	13,65	55,48	7,08	13,93		
770201	-NH-CH ₃		1	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	391,46	133	75	61,36	7,47	10,74	61,04	7,34	10,89		
770336	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array}$		1	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	391,46	114	50	61,36	7,47	10,74	61,41	7,43	10,58		
770602	-NH-CH ₃	-NH-CH ₃	1	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₅ + 3/4 H ₂ O	336,85	147	62	53,48	6,73	12,48	53,72	6,35	12,45		
770576	-NH-CH ₃	-NH-C ₃ H ₇ iso	1	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₅	351,39	140	48	58,10	7,17	11,96	57,89	7,11	11,86		
770577	-NH-CH ₃	-NH- 	1	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	391,46	135	60	61,36	7,47	10,74	61,18	7,41	10,43		
770578	-NH-CH ₃		1	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₅	375,41	128	78	60,78	6,71	11,19	60,66	6,68	10,99		
750819	-NH-CH ₃		1	C ₁₉ H ₃₇ N ₃ O ₅	377,43	120	37	60,46	7,21	11,13	60,42	7,29	11,30		

Les composés de formule (I_a) selon l'invention ont été étudiés chez l'animal de laboratoire et ont montré des propriétés anti-disrythmiques.

Deux tests ont permis la mise en évidence de ces propriétés.

1^{er} test

Les composés de formule (I_a) inhibent pendant plus de 30 mn une tachycardie ventriculaire, induite par un surdosage d'ouabaïne chez le chien anesthésié au pentobarbitol sodique (30 mg/kg/i.v.).

Les résultats obtenus avec plusieurs d'entre eux, ainsi que les résultats obtenus avec des substances de référence (ajmaline, quinidine, procainamide, diisopyramide et amiodarone), notoirement connues pour leur activité antidisrythmique, sont répertoriés dans le tableau II.

Il est à noter que les composés testés sont administrés par voie intraveineuse 30 mn après l'établissement de la stabilité de la tachycardie ventriculaire.

Tableau II

Composés testés	Tachycardie ventriculaire induite chez le chien par l'ouabaïne	
	Dose rétablissant le rythme sinusal (mg/kg/i.v.)	Durée de l'effet (mn)
<i>Selon l'invention:</i>		
750819	2,4	9 à 105
760677	2	90 à 120
770206	4	> 120
770193	2	120
770266	2	30 à 120
770207	2	60
760954	1	120
760989	2	< 30
760955	2	105
760722	5	120
770201	2	15 à 30
770336	2	30
770602	2	30
770576	4	120
770577	0,5	10
770578	4	15 à 120
<i>Référence:</i>		
Quinidine	8,8	30
Procainamide	30	30
Ajamaline	2,5	30
Diisopyramide	5	30
Amiodarone	Inactif à 9	

2^e test

Les composés de formule (I_a) permettent le rétablissement du rythme sinusal sur un chien vigile en disrythmie ventriculaire polymorphe 24 h après la ligature de l'artère interventriculaire antérieure, selon la technique de Harris.

Les résultats obtenus avec plusieurs de ces composés, ainsi que les résultats obtenus avec des substances de référence (ajmaline, quinidine, procainamide, diisopyramide, amiodarone), notoirement connues pour leur activité antidisrythmique, sont répertoriés dans le tableau (III), les composés testés étant administrés en injection intraveineuse lente ou par voie orale par gavage stomacal.

Comme il ressort des résultats exprimés dans les tableaux II et III, et de ceux apparaissant dans le tableau IV suivant, l'écart entre les doses pharmacologiquement actives et les doses létales est suffisamment grand pour permettre l'utilisation des composés de formule (I_a) en thérapeutique.

Tableau III

Composés testés	Disrythmie polymorphe induite chez le chien par ligature d'une artère coronaire			
	Dose administrée (mg/kg/i.v.)	Rétablissement du rythme sinusal (%)	Dose administrée (mg/kg/p.o.)	Rétablissement du rythme sinusal (%)
<i>Selon l'invention</i>				
750819	5	100	12,5	90
760677	2	90		
770206				
770193				
770266	2	30		
770207	2	60		
760954	2	50	12,5	80
760989	2	100		
760955	2	80 (1/3 des animaux)		
760722	5	50		
770336	2	30		
<i>Référence</i>				
Quinidine	10	42	25	25
Procainamide	5	35	≤ 60	Inactif
Ajamaline	2,5	25	25	35
Diisopyramide	5	45	125	55
Amiodarone	10	42	50	Inactif
		(48 h)		

Tableau IV

Composés testés	Dose létale 50 (souris) (mg/kg/i.v.)
<i>Selon l'invention</i>	
760677	28
770206	100
770193	74
770266	52
770207	98
760954	31
760988	14
760955	42,5
760722	145
770201	24
770336	25
770602	67
770576	49
770577	9,5
770578	72
750819	56
<i>Référence</i>	
Quinidine	89
Procainamide	140
Ajamaline	26
Diisopyramide	60
Amiodarone	150

Il est à remarquer, par ailleurs, que la plupart des composés de formule (I_a) ont une activité antidisrythmique égale ou supérieure à celle des composés de référence.

Les composés de formule (I_a) sont indiqués dans le traitement des troubles du rythme cardiaque, comme par exemple la tachycardie.

Ils seront administrés par voie orale sous forme de comprimés, dragées, gélules, contenant de 1 à 200 mg de principe actif (2 à 6/j) ou par voie parentérale sous forme d'ampoules injectables contenant de 1 à 100 mg de principe actif (1 à 4/j).