

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 22.12.92.

③0 Priorité : 27.12.91 GB 9127430.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 02.07.93 Bulletin 93/26.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche : *Le rapport de recherche n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) Société Anonyme — FR.

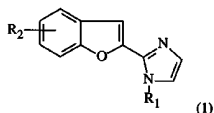
⑦2 Inventeur(s) : Garcia Sevilla Jesus Andres, Meana Martinez José Javier, Barturen Fernandez Fernando, Geijo Caballero Fernando Antonio, Menargues Banos Angel, Obach Vidal Rosendo et Pla Rodas Francesc.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Lachassagne Jacques.

⑤4 Dérivés de la benzofuranylimidazole ainsi que leur procédé de préparation.

⑤7 L'invention concerne des dérivés de la benzofuranylimidazole de formule générale (1)



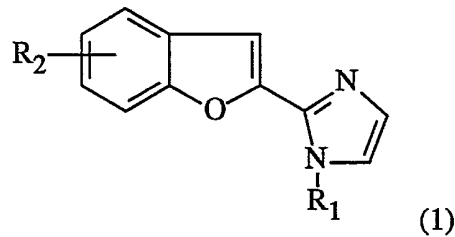
dans laquelle R₁ et R₂ représentent divers substituants et un procédé pour leur préparation.



1

L'invention concerne de nouveaux dérivés de la benzofuranylimidazole ainsi qu'un procédé pour leur préparation. Les dérivés de l'imidazole de cette invention, présentent une grande sélectivité pour les récepteurs imidazoline.

L'invention concerne les dérivés de la benzofuranylimidazole de formule générale (1)

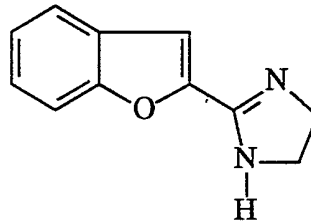


5 dans laquelle

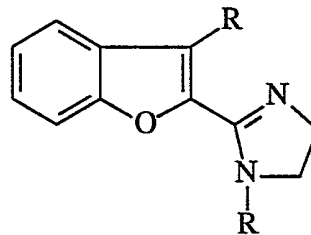
R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et

R_2 représente un radical hydroxy ou R'_2 dans lequel R'_2 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone
 10 ou un radical alcoxy ayant 1 à 5 atomes de carbone, et leurs sels thérapeutiquement acceptables. Les dits sels peuvent être ceux formés avec des acides organiques ou inorganiques tels que les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, citrique, propionique, malonique, succinique, fumarique, tartarique, cinnamique, méthanesulfonique et p-toluène sulfonique, et de préférence avec l'acide chlorhydrique.

Quelques séries de dérivés de la benzofuranylimidazole sont décrits dans la littérature. Ainsi, le composé suivant a été décrit dans "Indian J. Chem. 1979, 18B, 254.



Ce composé a été évalué pour une activité antibactérienne et anti-fongique sans aucune autre activité intéressante. Dans le brevet américain 3927023, sont décrits, pour le
5 traitement des ulcères gastriques, des composés de formule suivante

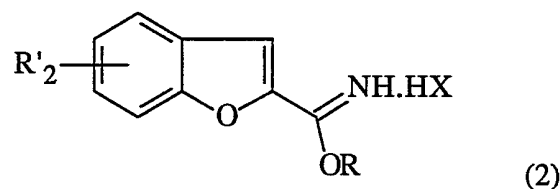


Récemment, il a été décrit que des antagonistes α_2 -adrénocepteur présentait aussi une
10 affinité pour les dits "récepteur imidazoline" (cf : Laugien et al., Mol. Pharmacol. 1990, 37, 876). Les récepteurs imidazoline sont liés à la régulation de la pression artérielle, la modulation de libération de l'insuline et autres fonctions biologiques (cf Bousquet et al., Am. J. Med. 1989, (suppl. 3C), 105). De plus, il semble que les composés imidazoline sont capables d'inhiber la libération de la nor-adrenaline dans l'aorte et les artères pulmonaires, en impliquant les purinocepteurs P_1 et les récepteurs prostaglandine (cf Göthert et al., Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol. 1991, 343, 271).

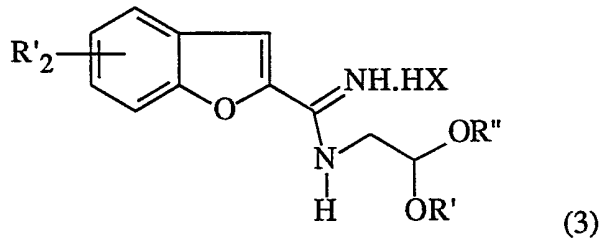
Les composés de la présente invention, ont une affinité pour les récepteurs imidazoline
15 et une très faible affinité pour les récepteurs α_2 -adrénergiques.

L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (1) qui comprend les deux étapes successives suivantes :

- la réaction d'un composé de formule générale (2)



- dans lequel R'₂ est comme défini ci-dessus, R représente un radical alcoyl ayant de 1 à 4 atomes de carbone et HX représente un acide, avec, au moins, un équivalent molaire d'acétaldéhyde dialcoyl acétal, dans un solvant polaire, pendant 1 à 24 heures, à une température comprise entre -5°C et le point d'ébullition du mélange réactionnel, et
- 5 - la cyclisation, dans un milieu acide dilué, pendant 1 à 24 heures, à une température comprise entre 15 et 80°C, du composé résultant de formule générale (3)



- dans laquelle R' et R'' représentent, chacun, un radical alcoyl ayant de 1 à 4 atomes de carbone, qui conduisent à des composés de formule générale (1) dans lesquels R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente R'₂.
- 10

- Pour la préparation des composés de formule générale (1) dans laquelle R₁ représente un radical alcoyle, le procédé de l'invention comprend les deux étapes suivantes comprenant le traitement des composés de formule générale (1) dans laquelle R₁ représente l'atome d'hydrogène, par une base, dans un solvant aprotique, à une
- 15 température comprise entre -10 à 25°C, suivi du traitement par l'halogénure d'alcoyle ou le sulfonate d'alcoyle approprié.

- Pour la préparation des composés de formule générale (1) dans laquelle R₂ représente un radical hydroxy, le procédé de l'invention comprend une étape ultérieure qui consiste à traiter le composé de formule générale (1) dans laquelle R'₂ représente un radical
- 20 alcoxy, avec un agent de déalkylation.

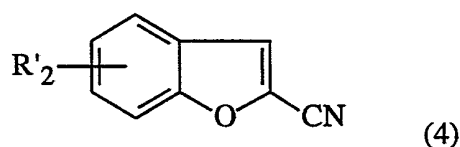
- Dans les composés (2), R représente de préférence un radical méthyl ou éthyl et HX représente de préférence l'acide chlorhydrique. L'acétaldéhyde dialcoyl acétal avec lequel le composé (2) réagit, est de préférence un diméthyl- ou diéthyl acétal. La réaction est de préférence conduite dans un solvant polaire, tel que le méthanol ou
- 25 l'éthanol. De préférence, la réaction est conduite pendant 15 à 17 heures dans du méthanol au reflux.

Dans les composés (3), R' et R'' représentent, de préférence, un radical méthyl ou éthyl. De préférence, les composés sont chauffés à une température comprise entre 40 et 60°C pendant 16 à 20 heures dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (10%).

5 La base utilisée dans la conversion des composés (1) dans laquelle R₁ représente l'atome d'hydrogène en un composé de formule (1) dans laquelle R₁ représente un radical acoyl, est de préférence l'hydrure de sodium. La réaction peut être conduite dans un solvant aprotique tel que le diméthylformamide (DMF), de préférence à 0°C.

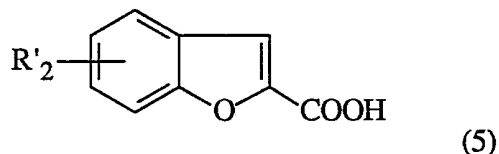
10 L'agent de déalkylation utilisé lors de la conversion du composé (1) dans laquelle R₂ représente un radical alcoxy en un composé de formule (1) dans laquelle R₂ représente un radical hydroxy, est choisi parmi l'iodure de triméthylsilyl et une solution d'acide bromhydrique.

Les composés de formule générale (2) peuvent être préparés à partir des composés cyano de formule générale (4)



15 par traitement avec un alcool de formule ROH dans laquelle R est tel que défini ci-dessus, en présence d'un acide HX. En général, l'alcool utilisé est du méthanol et l'acide HX utilisé est l'acide chlorhydrique.

Les composés cyano (4) peuvent être préparés à partir de l'acide carboxylique correspondant de formule générale (5)

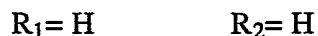


20 par traitement avec un agent d'halogénéation suivi d'une réaction avec de l'ammoniaque, et enfin d'une déshydratation avec du pentoxyde de phosphore. Les acides (5) sont obtenus selon la méthode décrite dans "J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 872".

Les exemples suivants illustrent l'invention. Dans ces exemples, les différents composés et les intermédiaires sont caractérisés par leur spectre RMN effectué sur un spectromètre Varian Gemini 200 à 200MHz pour ^1H et à 50MHz par ^{13}C dont les données sont reportées en ppm, par rapport à la résonance de triméthylsilane. Les points de fusion sont mesurés à l'aide d'un appareil Buchi. Les spectres IR sont définis à l'aide d'un spectrophotomètre Nicolet RPC FT-IR.

EXEMPLE 1:

Chlorhydrate du 2-(benzofurane-2-yl)imidazole



10 a) préparation du 2-chlorocarbonyl-benzofurane

A une suspension de 2-carboxy-benzofurane (20 g) dans du benzène anhydre (250 ml), on ajoute du dichlorosulfoxyde (12,5 ml). Le mélange est porté au reflux pendant 3 heures puis on le laisse refroidir jusqu'à température ambiante. Après évaporation, on récupère le chlorure d'acide souhaité (21,8 g, rendement 98 %).

15 b) préparation du 2-aminocarbonyl benzofurane

Le 2-chlorocarbonyl benzofurane (21,8 g) est ajouté, par petites portions, sur une solution glacée d'ammoniaque (200 ml, $d=0,91$). Après avoir tout additionné, on laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante et le carboxamide souhaité précipite. Le précipité est récupéré par filtration, lavé à l'eau et séché sous vide.

20 (17,8g, 91%). IR: (KBr): 1661 cm^{-1}

RMN- ^1H (DMSO- d_6): 7,35 (t,1H), 7,45 (t,1H), 7,60 (s,1H), 7,65 (d,1H), 7,75 (d,1H), 7,70-8,20 (d,2H).

c) préparation du 2-cyanobenzofurane

25 On ajoute du pentoxyde de phosphore (86 g) sur une suspension de 2-aminocarbonyl benzofurane (17,8 g) dans du toluène anhydre (500 ml), et le mélange est porté au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, la solution surnageante est récupérée par décantation et le résidu obtenu extrait avec du toluène. Les fractions sont combinées puis évaporées afin d'obtenir le composé cyano souhaité (sous forme d'une huile) (10,7 g, 68%). IR: (NaCl): 2231 cm^{-1} .

30 RMN- ^1H (DMSO- d_6): 7,45 (t,1H), 7,55 (t,1H), 7,75 (d,1H), 7,85 (d,1H), 8,10 (s,1H).

d) préparation du chlorhydrate du (benzofurany-2-yl) carboximate de méthyl

10,7 g de 2-cyanobenzofurane sont dissouts dans de l'acide chlorhydrique éthéré (150 ml, 5M) et du méthanol (12 ml). Le mélange obtenu est laissé pendant 48 heures à 4°C. Le solide formé est filtré, lavé avec de l'éther puis séché.(13.4g, 85%).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆): 4,30 (s,3H), 7,50 (t,1H), 7,70 (t,1H), 7,80 (d,1H), 7,90 (d,1H), 8,40 (s,1H).

e) préparation du chlorhydrate de 2-(benzofuran-2-yl)-imidazole

Une solution d'aminocétaldehyde diméthylacétal (7,3g) et du chlorhydrate de (benzofuran-2-yl) carboximate de méthyl (13.4g) dans du méthanol (135 ml), est agitée, à 60°C, pendant 16 heures. Le mélange est ensuite concentré à sec. On ajoute alors de l'acide chlorhydrique (750 ml, 2M) et le mélange ainsi obtenu est agité à 60°C pendant 16 heures. Après refroidissement, la solution est lavée avec du dichlorométhane. La phase aqueuse est basifiée avec de la soude et le composé est extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec du saumur et séchée. L'évaporation du solvant permet d'obtenir un résidu solide qui est dissout dans de l'éther éthylique/éthanol. On ajoute de l'acide chlorhydrique éthéré à la solution et le sel précipité est récupéré par filtration (12,5 g, 90%).

T_f = 225-227°C

20 RMN-¹H (DMSO-d₆): 7,40 (t,1H), 7,50 (t,1H), 7,75 (d,1H), 7,85 (s,2H), 7,90 (d,1H), 8,20 (s,1H).

RMN-¹³C (DMSO-d₆):

110,4 ; 112,1 ; 121,2 ; 123, 4 ; 124,9 ; 127,6 ; 127,8 ; 135,4 ; 141,1 ; 155,1.

EXEMPLE 2:

Chlorhydrate du 1-méthyl-2-(benzofuran-2-yl)imidazole

25 R₁= méthyl R₂= H —

On ajoute de l'hydrure de sodium (1,4 g), (à 80%, dans une huile minérale) en trois portions égales, dans une solution de 2-(benzofuran-2-yl) imidazole (7,0 g) dans du DMF (50 ml) à 0°C. Après 30 minutes à température ambiante, l'iodure de méthyl (2.5 ml) est ajouté, goutte à goutte, pendant 15 minutes à 0°C. Le mélange est ensuite agité pendant 30 minutes à température ambiante, versé dans l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau et le produit est extrait avec de l'acide chlorhydrique (1M). La phase aqueuse est basifiée avec de la soude et le composé non solidifié est extrait avec de l'acétate d'éthyle, lavé avec de l'eau salée et séché. L'évaporation du solvant permet d'obtenir un résidu solide qui est dissout dans

de l'éther éthylique/éthanol. On ajoute de l'acide chlorhydrique éthéré à la solution et le sel précipité est récupéré par filtration (8,1 g, 91 %).

Tf = 232-235°C

5 RMN-¹H (DMSO-d₆): 4,20 (s,3H), 7,45 (t,1H), 7,55 (t,1H), 7,80 (d,1H), 7,90 (d,1H), 8,00 (d,1H), 8,20 (s,1H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆):

38,4 ; 112,0 ; 112,2 ; 120,3 ; 123,3 ; 125,0 ; 126,1 ; 127,2 ; 128,0 ; 135,2 ; 140,2 ; 155,0.

EXEMPLE 3:

10 Chlorhydrate du 2-(6-méthoxybenzofuran-2-yl)imidazole

R₁ = H R₂ = 6-méthoxy

Ce composé est préparé à partir de l'acide (6-méthoxy benzofuranyl-2-yl) carboxylique selon les méthodes a-e telles que décrites dans l'exemple 1; Tf = 245-248°C.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆): 3,90 (s,3H), 7,05 (dd,1H), 7,25 (d,1H), 7,75 (d,1H), 7,80 (s,2H), 8,10 (s,2H).

RMN-¹³C (DMSO-d₆): 56,1 ; 96,2 ; 110,7 ; 114,2 ; 120,6 ; 120,8 ; 123,6 ; 135,6 ; 140,0 ; 156,5 ; 160,4.

EXEMPLE 4:

20 Chlorhydrate du 2-(6-hydroxybenzofuran-2-yl)imidazole

R₁ = H R₂ = 6-hydroxy

25 Le 2-(6-méthoxy-benzofuran-2-yl) imidazole (3,0 g) est traité dans une solution d'acide bromhydrique (30 ml, 47% poids/volume) et le mélange est chauffé à 100°C pendant 7 heures sous agitation. Après refroidissement, le solide résultant est filtré, dissout dans de l'eau et basifié avec du bicarbonate de sodium. Le composé non solidifié est extrait avec de l'acétate d'éthyl, lavé avec du saumure et séché. L'évaporation du solvant permet d'obtenir un résidu solide qui est dissout dans de l'éther éthylique/éthanol. On ajoute de l'acide chlorhydrique éthéré à la solution et le sel précipité est récupéré par filtration (2,2 g, 66%).

RMN-¹H (DMSO-d₆):

30 6,95 (dd,1H), 7,10 (d,1H), 7,65 (d,1H), 7,80 (s,2H), 8,00 (s,1H).

RMN-¹³C (DMSO-d₆):

97,9 ; 110,8 ; 114,8 ; 119,4 ; 120,7 ; 123,6 ; 135,9 ; 139,2 ; 156,7 ; 158,9.

EXEMPLE 5:Chlorhydrate du 1-éthyl-2-(benzofuran-2-yl)imidazoleR₁= éthyl R₂= H

5 Ce composé est préparé à partir du chlorhydrate du 2-(benzofuran-2-yl) imidazole et du bromure d'éthyle selon le procédé décrit dans l'exemple 2.

RMN-¹H (DMSO-d₆):

1.55 (t,3H), 4.60 (q,2H), 7.45 (t,1H), 7.55 (t,1H), 7.80 (d,1H), 7.90 (d,1H), 7.95 (d,1H), 8.10 (d,1H), 8.20 (s,1H).

RMN-¹³C (DMSO-d₆):

10 15,4 ; 44,6 ; 112, 2 ; 112,2 ; 121,0 ; 123,2 ; 124,4 ; 124,9 ; 127,1 ; 127,9 ; 134,4 ; 140,1 ; 155,1.

EXEMPLE 6:Chlorhydrate du 2-(5-bromobenzofuran-2-yl)imidazoleR₁ = H R₂ = 5-bromo

15 Ce composé est préparé à partir de l'acide (5-bromobenzofurane-2-yl) carboxylique selon les méthodes a-e telles que décrites dans l'exemple 1; T_f = 280°C.

RMN-¹H(DMSO-d₆):

7,65 (dd,1H), 7,75 (d,1H), 7,85 (s,2H), 8,10 (s,1H), 8,15 (d,1H).

RMN-¹³C (DMSO-d₆):

20 109,3 ; 114,1 ; 117,1 ; 121,6 ; 125,8 ; 129,9 ; 130,3 ; 135,0 ; 142,5 ; 154,0.

EXEMPLE 7:Chlorhydrate du 2-(5-méthoxybenzofuran-2-yl)imidazoleR₁ = H R₂ = 5-méthoxy

25 Ce composé est préparé à partir de l'acide (5-méthoxybenzofurane-2-yl) carboxylique selon les méthodes a-e telles que décrites dans l'exemple 1; T_f = 232-235°C.

RMN-¹H (DMSO-d₆):

3,80 (s,3H), 7,10 (dd,1H), 7,40 (d,1H), 7,65 (d,1H), 7,80 (s,2H), 8,10 (s,1H).

RMN-¹³C (DMSO-d₆):

56,0 ; 104,7 ; 110,3 ; 112,7 ; 116,9 ; 121,2 ; 128,3 ; 135,6 ; 141,8 ; 150,0 ; 157,0.

30 EXEMPLE 8:Chlorhydrate du 2-(5-hydroxybenzofuran-2-yl)imidazoleR₁ = H R₂ = 5-hydroxy

Ce composé est préparé à partir du 2-(5-méthoxybenzofuran-2-yl) imidazole selon le procédé décrit dans l'exemple 4.

RMN-¹H (DMSO-d₆):

7.00 (dd,1H), 7.15 (d,1H), 7.55 (d,1H), 7.80 (s,2H), 8.00 (s,1H).

RMN-¹³C (DMSO-d₆):

106.8, 110.3, 112.4, 117.1, 121.1, 128.4, 135.7, 141.2, 149.4, 155.1.

5 EXEMPLE 9:

Chlorhydrate du 1-éthyl-2-(6-méthoxybenzofuran-2-yl)imidazole

R₁ = éthyl

R₂ = 6-méthoxy

Ce composé est préparé à partir du chlorhydrate de 2-(6-méthoxybenzofuran-2-yl)imidazole et du bromure d'éthyle selon le procédé décrit dans l'exemple 2;

10 T_f = 259-261°C.

RMN-¹H (DMSO-d₆):

1,50 (t,3H) ; 3,90 (s,3H) ; 4,50 (q,2H) ; 7,15 (dd,1H) ; 7,35 (d,1H) ; 7,75 (d,1H),
7,85 (d,1H) ; 7,95 (d,1H) ; 8,10 (s,1H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆):

15 15,4 ; 44,4 ; 56,1 ; 96,0 ; 112,2 ; 114,5 ; 120,1 ; 120,5 ; 123,3 ; 123,8 ; 134,5 ;
138,8 ; 156,3 ; 160,2.

Les activités pharmacologiques des composés de l'invention, sont déterminées par les études suivantes :

Etude de tests de liaison spécifique à un récepteur :

20 L'évaluation biologique initiale des alpha₁- et alpha₂ adrénoccepteurs, les affinités des récepteurs, de préférence, imidazoline (IR) et les sélectivités, sont définies sur le cortex cérébral homogénéisé d'un rat, en déterminant les valeurs K_i des composés pour déplacer la prazosine-³H et la clonidine-³H de même que l'idazoxan-³H en présence de (-)-adrénaline selon la méthode de Olmos et al. (J. Neurochem. 1991, 57: 1811-1813).

25 Ce modèle *in vitro* est particulièrement utile, pour un premier criblage pharmacologique, pour étudier l'affinité et la sélectivité de ces composés sur les récepteurs imidazoline. Les valeurs du K_i (nM) des composés testés pour déplacer la liaison idazoxane-³H (4 nM) en présence de (-)-adrénaline (10⁻⁶ M) (affinité IR),
30 clonidine-³H (2 nM) et prazosine-³H (0,5 nM), (affinité sur les alpha₂- et alpha₁-adrénoccepteurs respectivement), sont résumées dans le tableau 1 ; ce tableau montre les affinités potentielles et les sélectivités de composés et deux médicaments standards sur ces récepteurs.

De plus, les affinités des composés de l'invention, sur d'autres récepteurs, sont aussi évaluées en déterminant les valeurs du K_i des composés pour déplacer la liaison pyrilamine- ^3H (1,1 nM) et tiotidine- ^3H (11,8 nM) dans le cortex cérébral d'un cochon d'Inde (récepteurs histaminiques H_1 et H_2 , respectivement). Les valeurs du K_i pour les composés obtenus selon l'invention, sont supérieures à 10 μM pour ces deux types de récepteurs d'histaminiques ci-dessus.

Activité *in vivo*

Certains composés de l'invention (exemples 1, 2 et 3) ont montré une activité fonctionnelle *in vivo*, sur le système nerveux central, telle que : le comportement vis à vis de la nourriture, chez les rats. Ces composés provoquent un effet hyperphagique aigu (1 à 4 heures après administration intrapéritonéale à 25mg/kg) respectivement selon le groupe de témoins (7-10-fold, $P < 0.05$), ce qui est plus bas en puissance que ceux provoqués par l'idazoxane (10 mg/kg, i.p.) (voir tableau 2 : absorption de nourriture générale (g/kg poids du corps) à 1, 2 et 4 heures après administration intrapéritonéale des composés et de l'idazoxane).

Quoiqu'il en soit, sur la base des données provenant de l'étude des tests de liaison spécifique à un récepteur, l'exemple 2 présente une activité équivalente à l'idazoxane pour les récepteurs I_2 -imidazoline mais est beaucoup plus sélectif (cf tableau 1). Aussi, les rapports de sélectivité pour IR/α_2 et IR/α_1 sont indiqués.

Ainsi, ces composés présentent un potentiel thérapeutique qui permet d'envisager ces composés comme stimulants de l'appétit et/ou antianorexiques. D'autres données obtenues dans différents laboratoires supportent aussi l'idée que le potentiel thérapeutique des dérivés d'imidazoline agissant sur les récepteurs d'imidazoline, permet de les envisager comme stimulants de l'appétit et/ou antianorexiques (Jackson et al., Br. J. Pharmacol. 1991, 104, 258-262).

Les composés de l'invention, ne présentent aucune action sur les récepteurs sérotonine.

D'autre part, une LD_{50} approximative est obtenue à partir du test Irwin effectué sur des souris (4 animaux, 50% mâles et 50% femelles), dans lequel les composés de l'invention (tous à 100 mg/kg, i.p.) n'ont pas causé la mort pendant 72 h. Ainsi, la LD_0 approximative intrapéritonéale, chez les souris, pour les composés obtenus selon l'invention est supérieure à 100 mg/kg.

En accord avec leurs caractéristiques physique, chimique et pharmaceutique, ces composés peuvent être préparés sous une forme qui convienne à l'administration orale, rectale ou parentérale. De telles compositions orales peuvent être sous la forme de capsules, de comprimés, granulés ou préparations liquides telles des élixirs, des sirops
5 ou des suspensions.

Les comprimés contiennent un composé ou un sel non toxique ainsi obtenu, mélangé avec les excipients appropriés à la fabrication de comprimés. Ces excipients peuvent être des diluents inertes tels que phosphate de calcium, cellulose microcristalline, lactose, sucrose ou dextrose ; des agents divisant et désagrégeant tels que l'amidon ; des agents
10 liants tels que l'amidon, la gélatine, la polyvinylpyrrolidone ou l'acacia ; et des agents lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, de l'acide stéarique ou le talc.

Des compositions sous la forme de capsules peuvent contenir un composé ou un sel non toxique de ce composé, mélangé avec un diluent inerte tel que le phosphate de calcium, le lactose ou le kaolin dans une capsule de gélatine dur.

15 Les compositions pour administration parentérale, peuvent être sous la forme de préparations stériles injectables telles que des solutions ou suspensions, par exemple : eau ou solution saline.

Pour des raisons de commodité et de précision, les compositions sont avantageusement employées sous forme de dosage unitaire. Pour une administration orale, le dosage
20 unitaire contient de 0.5 à 300 mg, de préférence de 1 à 100 mg de composés ou d'un sel non-toxique de ces composés. Les doses unitaires pour une administration parentérale contiennent de 0,05 à 20 mg de composés ou d'un sel non-toxique de ces composés par 1 ml de préparation.

Tableau 1

Composé	Affinité (K_i , nM)			Selectivité	
	IR	Alpha ₂	Alpha ₁	IR/ α_2	IR/ α_1
Exemple 1	89	100 148	36 540	1 125	410
Exemple 2	15	62 061	26 169	4 137	1 744
Exemple 3	151	56 150	17 800	372	118
Exemple 6	117	68 350	33 258	584	284
Exemple 7	163	98 719	4 405	605	27
Exemple 9	123	71 320	22 615	580	184
Idazoxane	14	5	91	0.4	29
RX 821002	44 902	0.7	ND	0.00002	-

Les résultats sont les moyennes de 10 expériences. RX 821002 est le dérivé méthoxylé de l'idazoxane.

ND : non déterminé

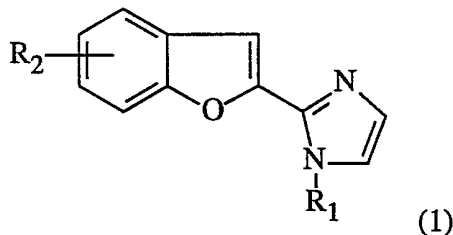
Tableau 2

Composés	Dose		Temps (h)		
	mg/kg	N	1	2	4
Carboxyméthylcellulose 0.5 %	—	5	0.04 ± 0.01	0.2 ± .05	0.6 ± 0.1
Idazoxane	10	5	3.7 ± 1.2**	5.6 ± 2.1**	7.4 ± 2.3**
Exemple 1	25	5	3.0 ± 2.0**	4.0 ± 2.1**	4.8 ± 2.0**
Exemple 2	25	5	2.7 ± 1.5**	3.0 ± 1.5	3.6 ± 1.4*
Exemple 3	25	5	1.3 ± 1.0*	3.4 ± 1.2*	3.8 ± 1.2*

* significatif - ** très significatif

REVENDICATIONS

1. Dérivés de la benzofuranylimidazole de formule générale (1)



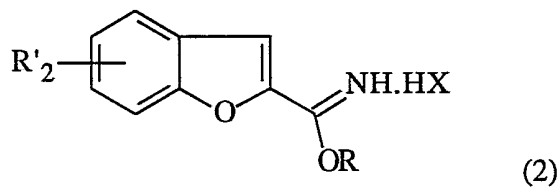
dans laquelle

R_1 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et

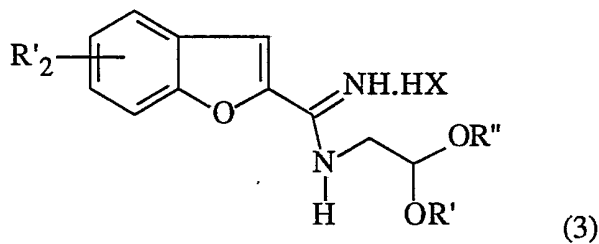
- 5 R_2 représente un radical hydroxy ou R'_2 dans lequel R'_2 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle ayant 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alcoxy ayant 1 à 5 atomes de carbone, et leurs sels thérapeutiquement acceptables

10 2. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, comprenant les deux étapes successives suivantes :

- la réaction du composé de formule (2)



- dans lequel R'_2 est comme défini ci-dessus, R représente un radical alcoyl ayant de 1 à 4 atomes de carbone et HX représente un acide,
- avec, au moins, un équivalent molaire d'aminoacétaldehyde dialcoyl acétal, dans un
- 15 solvant polaire, pendant 1 à 24 heures, à une température comprise entre -5°C et le point d'ébullition du mélange réactionnel, et
- la cyclisation, dans un milieu acide dilué, pendant 1 à 24 heures, à une température comprise entre 15 et 80°C , du composé résultant de formule générale (3)



dans lequel R' et R'' représentent, chacun, un radical alcoyl ayant de 1 à 4 atomes de carbone, qui conduisent à des composés de formule générale (1) dans lesquels R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente R'₂.

3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel la première étape est conduite pendant 5 15 à 17 heures dans du méthanol au reflux.
4. Procédé selon la revendication 2, dans lequel la seconde étape est conduite entre 40 et 60°C, pendant 16 à 20 heures, dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (10%).
5. Procédé selon la revendication 2, pour la préparation de composés de formule 10 générale (1) dans laquelle R₁ représente un radical alcoyle, comprenant les deux étapes suivantes consistant à traiter des composés de formule générale (1) dans laquelle R₁ représente l'atome d'hydrogène, par une base, dans un solvant aprotique, à une température comprise entre -10 à 25°C, puis à traiter par l'halogénure d'alcoyle ou le sulfonate d'alcoyle approprié.
- 15 6. Procédé selon la revendication 5, dans lequel la première étape est conduite avec de l'hydrure de sodium, dans du diméthylformamide, à 0°C.
7. Procédé selon la revendication 2 ou 5, pour la préparation des composés de formule générale (1) dans laquelle R₂ représente un radical hydroxy, comprenant une étape ultérieure qui consiste à traiter le composé de formule générale (1) dans laquelle R'₂ 20 représente un radical alcoxy, avec un agent de déalkylation.
8. Procédé selon la revendication 7, dans lequel l'agent de déalkylation est choisi parmi l'iodure de triméthylsilyl et une solution d'acide bromhydrique.