



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2001/12/10

(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2002/06/20

(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2003/05/16

(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2001/003900

(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2002/048078

(30) Priorité/Priority: 2000/12/11 (00/16069) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07C 15/107, C07D 307/80

(71) Demandeur/Applicant:
SANOFI-SYNTHELABO, FR

(72) Inventeur/Inventor:
BIARD, MICHEL, FR

(74) Agent: KIRBY EADES GALE BAKER

(54) Titre : CHLORHYDRATE DU 2-BUTYL-3-(4-'3-(DIBUTYLAMINO)PROPOXY]BENZOYL)-5-NITRO-BENZOFURANE
ET SA PREPARATION

(54) Title: 2-BUTYL-3-(4-[3(DIBUTYLAMINO)PROPOXY]BENZOYL)-5-NITRO-BENZOFURAN HYDROCHLORIDE AND
PREPARATION THEREOF

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention concerne le chlorhydrate du 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl-5-nitro-benzofurane, sa préparation et son utilisation comme intermédiaire de synthèse notamment pour préparer le 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane lui-même intermédiaire pour la dronédarone.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
20 juin 2002 (20.06.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/48078 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07C 15/107, C07D 307/80

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/03900

(22) Date de dépôt international :
10 décembre 2001 (10.12.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/16069 11 décembre 2000 (11.12.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : **BIARD,**
Michel [FR/FR]; 20, avenue du 8 mai 1945, F-04200
Sisteron (FR).

(74) Mandataire : **THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;**
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: 2-BUTYL-3-(4-[3(DIBUTYLAMINO)PROPOXY]BENZOYL)-5-NITRO-BENZOFURAN HYDROCHLORIDE
AND PREPARATION THEREOF

(54) Titre : CHLORHYDRATE DU 2-BUTYL-3-(4-'3-(DIBUTYLAMINO)PROPOXY!BENZOYL)-5-NITRO-BENZOFU-
RANE ET SA PREPARATION

(57) Abstract: The invention concerns 2-butyl-3-(4-[3(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofuran hydrochloride, its preparation and its use as synthesis intermediate in particular for preparing 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofuran which is itself intermediate for dronedarone.

(57) Abrégé : L'invention concerne le chlorhydrate du 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane, sa préparation et son utilisation comme intermédiaire de synthèse notamment pour préparer le 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane lui-même intermédiaire pour la dronédarone.

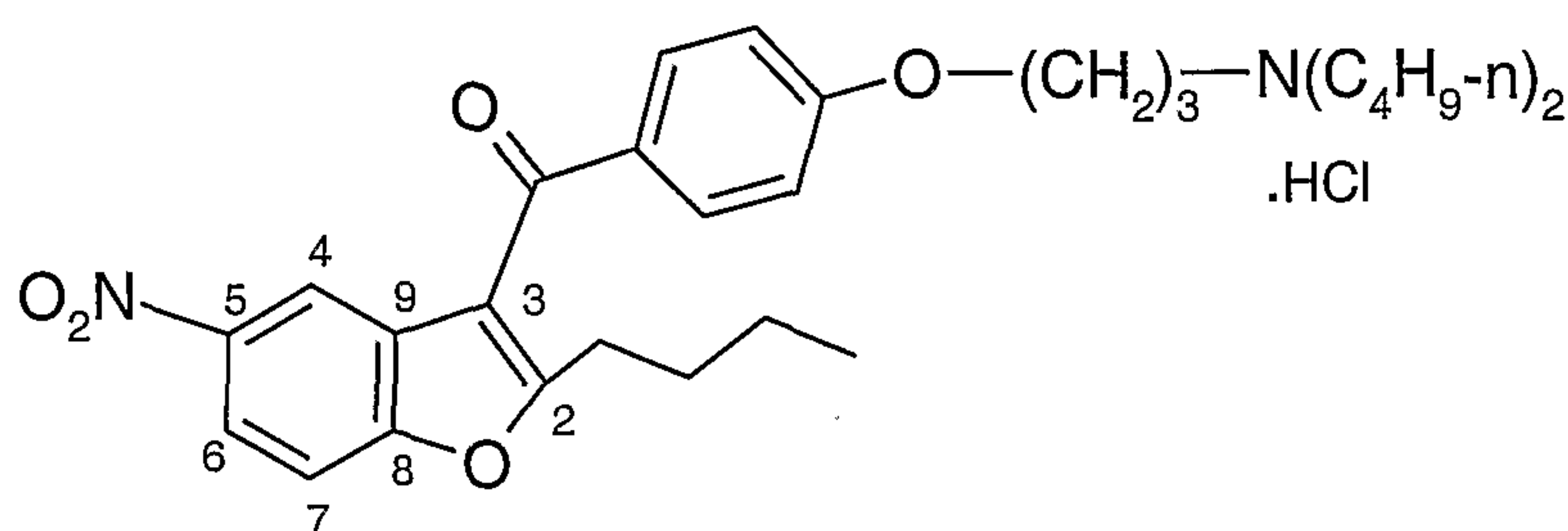


WO 02/48078 A1

CHLORHYDRATE DU 2-BUTYL-3-(4-[3-(DIBUTYLAMINO) PROPOXY] BENZOYL)-5-NITRO-BENZOFURANE ET SA PREPARATION

La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à un dérivé aminoalkoxybenzoyle sous forme de sel, à son procédé de préparation ainsi qu'à son utilisation comme intermédiaire de synthèse.

Plus précisément, l'invention a pour objet, le chlorhydrate du 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane de formule :



(1)

ci-après dénommé « chlorhydrate du Composé A ».

Ce composé s'est révélé particulièrement utile comme produit intermédiaire pour la préparation du 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane ci-après dénommé « Composé A ».

Ce dernier peut être lui-même largement utilisé comme intermédiaire dans la préparation de différents produits notamment pour la synthèse finale de dérivés d'aminoalkoxybenzoyl-benzofurane en particulier du 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-méthanesulfonamido-benzofurane communément appelé dronédarone ainsi que de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Ce dérivé de méthanesulfonamido-benzofurane ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables ont été décrits dans le brevet EP0471609 de même que ses applications thérapeutiques. Dans le domaine cardiovasculaire, ce composé s'est montré particulièrement intéressant notamment comme agent antiarythmique.

On a également rapporté dans le brevet EP0471609, cité précédemment, un procédé pour la préparation de dérivés 3-[4-(aminoalkoxy)benzoyl]benzofurane ou benzo [b] thiophène par fixation d'une chaîne aminoalkoxybenzoyle sur un dérivé de benzofurane ou de benzo [b] thiophène, procédé selon lequel on ajoute d'abord, sur le dérivé de benzofurane ou de benzo [b] thiophène en question, un groupement

benzoyl comportant en position para un oxygène protégé par un groupement méthyle, on déprotège pour régénérer la fonction hydroxyle et on introduit finalement la chaîne aminoalkyle souhaitée.

5 Plus spécifiquement, ce procédé appliqué à la préparation du Composé A comporte la suite d'étapes ci-après :

a) réaction du 2-butyl-5-nitro-benzofurane avec le chlorure d'anisoyle en présence de tétrachlorure d'étain selon les conditions de la réaction de Friedel-Crafts et hydrolyse pour former le 2-butyl-3-(4-méthoxy-benzoyl)-5-nitro-benzofurane,

10 b) déméthylation du composé ainsi obtenu en présence de 2,25 équivalents molaires de chlorure d'aluminium et hydrolyse pour former le 2-butyl-3-(4-hydroxy-benzoyl)-5-nitro-benzofurane,

c) condensation du composé ainsi obtenu avec le 1-chloro-3-dibutylamino-propane en présence de carbonate de potassium, pour donner le Composé A souhaité.

Toutefois, ce procédé n'est pas sans présenter certains inconvénients en raison notamment de l'utilisation du chlorure d'aluminium. En effet, la mise en oeuvre de ce procédé à l'échelle industrielle provoque d'importants rejets d'hydroxyde d'aluminium dont le traitement, en vue d'éviter des problèmes de pollution, s'avère onéreux. En outre, l'usage du 2-butyl-3-(4-méthoxy-benzoyl)-5-nitro-benzofurane devrait être évité en raison de ses propriétés mutagènes.

25 Enfin, le composé désiré n'est produit, selon ce procédé en trois étapes, qu'avec un rendement maximum de 60% à partir du 2-butyl-5-nitro-benzofurane.

La recherche d'un procédé industriel pour la préparation du Composé A mettant en oeuvre un nombre minimum d'étapes de synthèse à partir du 2-butyl-5-nitro-benzofurane tout en évitant l'utilisation du chlorure d'aluminium reste, par conséquent, d'un intérêt incontestable.

30 On a rapporté dans J.Med.Chem. 1984,27,1057-1066 une méthode plus convergente pour fixer une chaîne aminoalkoxybenzoyl sur un dérivé de benzo [b] thiophène sans transiter par une étape de protection de la fonction hydroxyle. Toutefois, ce procédé propose encore, à la page 1064, l'utilisation du chlorure d'aluminium en quantités particulièrement importantes puisque de l'ordre de 9 équivalents molaires.

Selon cette méthode, on condense dans une phase organique constituée de dichloréthane le dérivé de benzo [b] thiophène en question avec le chlorhydrate du chlorure du dérivé aminoalkoxybenzoyle et ce, en présence de chlorure d'aluminium. Après hydrolyse, le chlorhydrate du dérivé 3-[4-(aminoalkoxy)benzoyl]benzo [b] thiophène désiré est récupéré en partie de la phase organique et en partie de la phase aqueuse par trois extractions au chloroforme puis traité par l'hydroxyde de sodium.

Dans le cadre de l'élaboration de la présente invention, on a appliqué ce procédé à la préparation du Composé A par mise en oeuvre des étapes suivantes :

- traitement du 2-butyl-5-nitro-benzofurane au moyen du chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle en présence de 9 équivalents molaires de chlorure d'aluminium et ce, dans une phase organique,
- hydrolyse, récupération du chlorhydrate du Composé A et traitement par l'hydroxyde de sodium pour former le Composé A souhaité.

Cependant, ce procédé s'est avéré inadapté au niveau industriel en raison d'une part de l'énorme quantité d'hydroxyde d'aluminium ainsi produit et d'autre part du taux important d'impuretés récoltées et, par conséquent, du faible rendement fourni en Composé A souhaité (20 à 30%).

Or, de façon surprenante, on a trouvé qu'il est possible à partir du 2-butyl-5-nitro-benzofurane et en utilisant des quantités appropriées d'un acide de Lewis dans une réaction de Friedel-Crafts d'obtenir le chlorhydrate du Composé A avec un rendement important puisque supérieur à 90 %, ce chlorhydrate pouvant être récupéré de manière remarquablement avantageuse puisqu'on le retrouve en quasi totalité, non pas dans la phase aqueuse comme on aurait pu le prévoir, mais dans la phase organique utilisée, ce qui évite la nécessité de procéder à plusieurs extractions de cette même phase aqueuse comme dans le procédé antérieur.

En outre, ce chlorhydrate peut être mis en oeuvre avec grande facilité pour la préparation du Composé A qui peut être produit, selon l'invention, avec des rendements supérieurs à 95 %.

Selon l'invention, on prépare le chlorhydrate du Composé A en faisant réagir, dans une phase organique, le 2-butyl-5-nitro-benzofurane avec le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle et

ce, en présence d'un acide de Lewis comme catalyseur et, en hydrolysant pour former le composé désiré que l'on récupère dans la phase organique.

La réaction, entreprise selon les conditions de la réaction de Friedel-Crafts, est effectuée habituellement à la température ambiante et dans une phase organique constituée d'un ou de plusieurs solvants choisis parmi des hydrocarbures halogénés ou non de préférence de type aliphatique, alicyclique ou aromatique. Généralement, on utilise des hydrocarbures halogénés, de préférence chlorés, de type aliphatique, alicyclique ou aromatique, tels que par exemple le dichlorométhane, le dichloréthane ou le chlorobenzène.

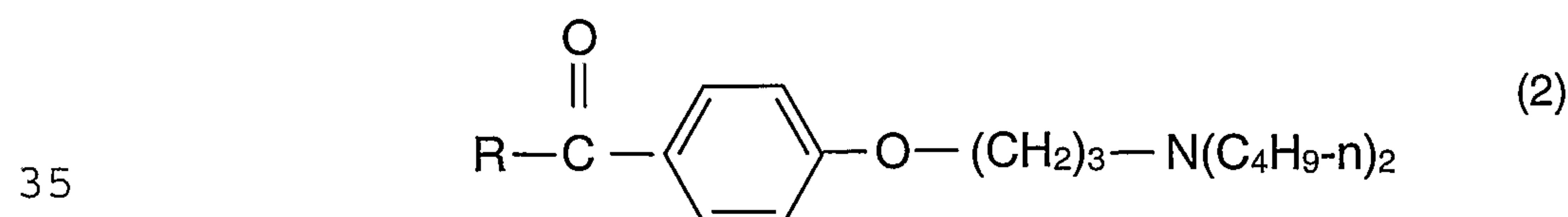
En outre, l'acide de Lewis peut être le chlorure d'aluminium, le chlorure de zinc, le trifluorure de bore, le chlorure stannique, le tétrachlorure de titane ou, de préférence, le chlorure ferrique. On peut utiliser un mélange de ceux-ci. Cet acide de Lewis est utilisé selon des quantités n'excédant pas 3 équivalents molaires, en particulier à raison de 2 à 3 équivalents molaires de préférence 2,5 équivalents molaires.

Enfin, le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle est mis en oeuvre en léger excès quantitatif tel que par exemple selon des quantités de l'ordre de 1 à 1,3 équivalent molaire.

Ce chlorhydrate de chlorure est un produit nouveau au même titre que d'autres composés intervenant dans la préparation du chlorhydrate du Composé A.

Toutefois, le brevet EP0471609 cite ponctuellement dans son exemple 28 le composé chlorhydrate de chloro-1 (di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyle pour son utilisation dans la synthèse de l'oxalate acide de n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 carbéthoxy-7 indolizine.

En conséquence, un autre objet de l'invention se rapporte aux dérivés benzoyles de formule générale :



ainsi qu'à leur chlorhydrate, dans laquelle R représente le chlore ou un groupement $-\text{OR}_1$ dans lequel R_1 représente l'hydrogène ou un groupement

alkyle en C₁-C₄, à l'exclusion du chlorhydrate de chloro-1 (di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyle, en tant que produits industriels nouveaux utiles notamment comme intermédiaires de synthèse, par exemple pour la préparation du chlorhydrate du Composé A.

5 A titre d'exemple, on peut citer :

- le chlorhydrate de l'acide 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoïque,
- le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle,
- le 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoate de méthyle.

10 L'invention se rapporte également au procédé de préparation des composés de formule (2) ci-dessus.

Le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle ainsi que les autres composés de formule (2) peuvent être préparés selon la suite d'étapes ci-après :

15 a) on fait réagir le 1-dibutylamino-3-chloro-propane avec un p-hydroxybenzoate d'alkyle en C₁-C₄ par exemple le p-hydroxybenzoate de méthyle et ce, en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin par exemple le carbonate de potassium, pour obtenir un 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoate d'alkyle en C₁-C₄ de formule (2) par exemple le 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoate de méthyle,

20 b) on saponifie l'ester ainsi obtenu, en présence d'un hydroxyde de métal alcalin par exemple l'hydroxyde de sodium puis on traite le sel ainsi formé au moyen d'acide chlorhydrique pour donner le chlorhydrate de l'acide 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoïque,

25 c) on traite alors le chlorhydrate ainsi formé au moyen d'un agent de chloration par exemple le chlorure de thionyle, pour obtenir le composé désiré.

30 Comme mentionné précédemment, le chlorhydrate du Composé A peut donner accès au Composé A.

En conséquence, un autre objet de l'invention se rapporte à la préparation du Composé A par traitement de son chlorhydrate au moyen d'un agent basique tel qu'un hydroxyde de métal alcalin, par exemple l'hydroxyde de sodium, un carbonate de métal alcalin ou un hydrogénocarbonate de métal alcalin, pour obtenir le composé désiré. Préférentiellement, on utilise un hydrogénocarbonate de métal alcalin tel que l'hydrogénocarbonate de sodium.

Selon une mise en oeuvre préférée de l'invention, on prépare le Composé A sans isolement de son chlorhydrate formé transitoirement, c'est-à-dire dans le milieu même où ce chlorhydrate est préparé.

5 En conséquence, selon une variante de l'invention, on prépare le Composé A moyennant un procédé selon lequel dans une phase organique, constituée d'un ou de plusieurs solvants choisis parmi des hydrocarbures halogénés ou non, on fait réagir le 2-butyl-5-nitro-benzofurane avec le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle et ce, en
10 présence d'un maximum de 3 équivalents molaires d'un acide de Lewis, comme catalyseur, et on hydrolyse pour obtenir transitoirement et sans isolement le chlorhydrate du Composé A que l'on récupère dans la phase organique, et que l'on traite au moyen d'un agent basique, ce qui fournit le Composé A désiré.

15 Cette méthode est particulièrement avantageuse puisqu'elle permet d'obtenir le Composé A directement à partir du 2-butyl-5-nitro-benzofurane sans aucun isolement d'intermédiaire de synthèse et selon des rendements importants puisque de l'ordre de 97 % à partir du dérivé nitro de départ.

20 Comme indiqué précédemment, le chlorhydrate du Composé A peut être utilisé pour la préparation de la dronédarone et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

En conséquence, l'invention se rapporte également au chlorhydrate du Composé A en tant qu'intermédiaire pour la synthèse finale de la dronédarone et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

25 Par exemple, on peut préparer ce composé et ses sels au départ du Composé A lui-même obtenu selon l'invention à partir de son chlorhydrate, par mise en oeuvre d'un procédé comportant la suite d'étapes ci-après :

30 a) dans une phase organique, constituée d'un ou de plusieurs solvants choisis parmi des hydrocarbures halogénés ou non, on fait réagir le 2-butyl-5-nitro-benzofurane avec le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle et ce, en présence d'un maximum de 3 équivalents molaires d'un acide de Lewis, comme catalyseur, on hydrolyse pour obtenir transitoirement et sans
35 isolement le chlorhydrate du Composé A que l'on récupère dans la phase organique et que l'on traite au moyen d'un agent basique, pour former le Composé A,

b) on hydrogène le Composé A obtenu en présence d'un catalyseur approprié tel que l'oxyde de platine, ce qui fournit le 5-amino-2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl-benzofurane,

5 c) on fait réagir le dérivé de 5-aminobenzofurane ainsi obtenu avec le chlorure de méthanesulfonyle ou l'anhydride méthanesulfonique, la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide tel que la triéthylamine, ce qui fournit la dronédarone que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

10 Les étapes (c) et (d) ci-dessus sont des étapes connues ayant été décrites dans le brevet EP0471609 cité précédemment.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention.

15 Dans ces exemples, les abréviations utilisées possèdent les significations rapportées ci-dessous :

R.M.N. : résonance magnétique nucléaire

C.L.H.P. : chromatographie liquide haute pression

PREPARATION

A. 1-Dibutylamino-3-chloro-propane

20 Dans un réacteur de 1 l, on introduit 288,4 g (3,392 moles) d'ammoniaque à 20% puis on ajoute, en 10 minutes et à température ambiante ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), 618 g (1,696 mole) de chlorhydrate de 1-dibutylamino-3-chloro-propane (titre 66,5 %). On agite durant 45 minutes à température ambiante et on laisse décanter pendant 30 minutes. On élimine la phase aqueuse inférieure (pH=11) et, avec 300 ml d'eau désionisée, on effectue à

25 température ambiante un lavage de la phase organique. On agite durant 30 minutes, on décante pendant 30 minutes et on soutire la phase aqueuse inférieure (pH=9).

30 De cette manière, on recueille 346,3 g de composé souhaité.

Rendement : 99,4 %

EXEMPLE 1

4-[3-(Dibutylamino)propoxy]benzoate de méthyle

35 Dans un ballon de 2 l, on introduit 200 g (1,3 mole) de p-hydroxybenzoate de méthyle et 1,6 l de N,N-diméthylformamide. On agite le mélange et on y ajoute 232g (1,66 mole) de carbonate de potassium. On chauffe à 100°C puis on introduit, en 10 minutes, le 1-dibutylamino-3-chloro-propane préparé à l'étape A. précédente. On maintient le milieu réactionnel

durant 1 heure à $100 \pm 2^{\circ}\text{C}$ puis on refroidit à 25°C . On filtre les sels minéraux, on rince avec 2 fois 50 ml de N,N-diméthylformamide et on concentre le filtrat à l'évaporateur rotatif jusqu'à la température de 85°C et la pression de 5 mmHg.

De cette manière, on obtient 472,7 g de produit désiré sous forme d'une huile limpide jaune.

Pureté (CLHP)

Composé désiré : 99,7 %

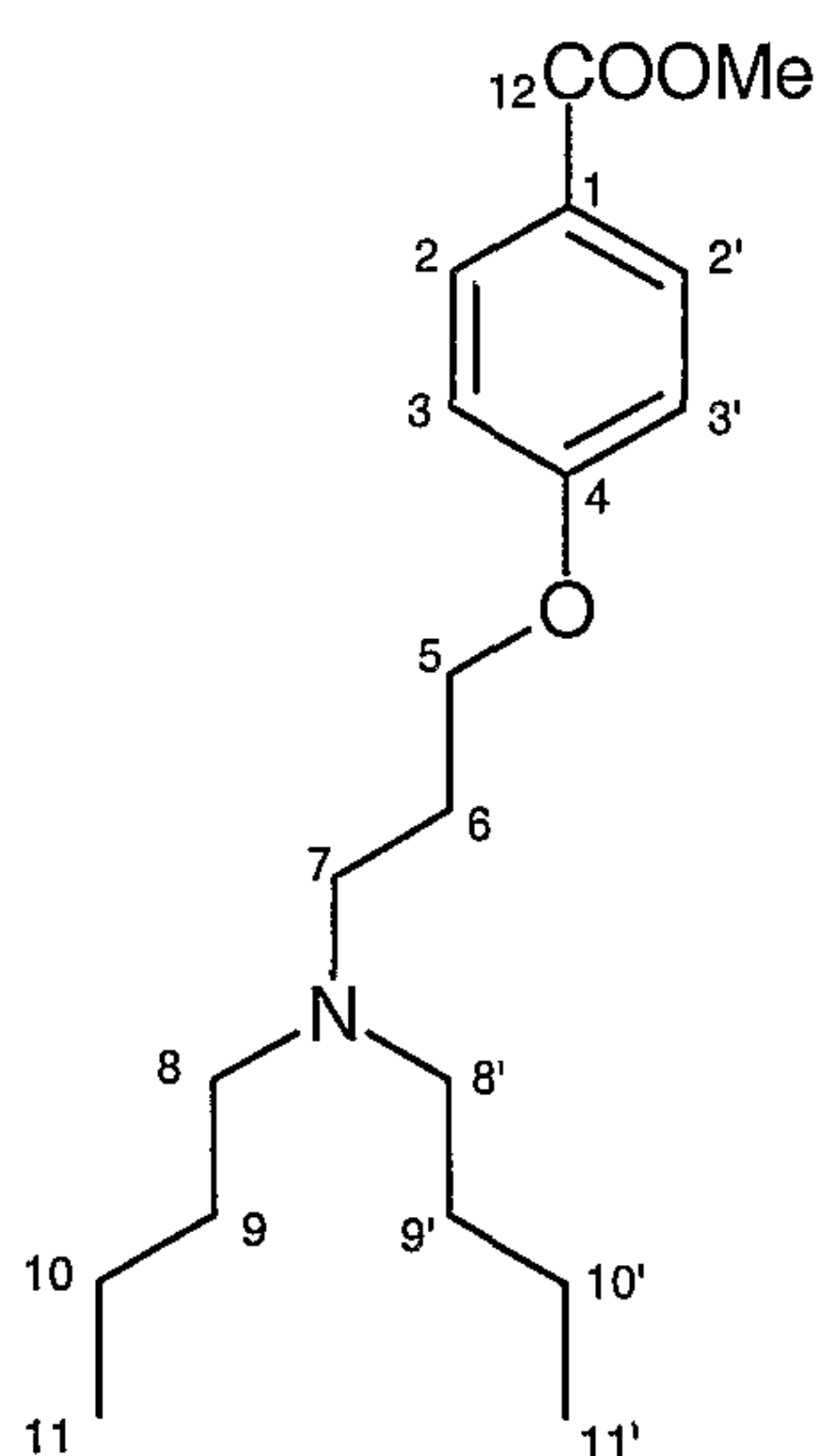
p-Hydroxybenzoate de méthyle : 0,1 %

Spectre R.M.N. (300 MHz)

Solvant : CDCl_3

Concentration : 40 mg/ml

Température d'analyse : 300K



« Me » représente le groupement méthyle.

5		Placeme nts chimiqu es $\delta \pm$ 0,01 ppm	Multipl icité	In té gr at io n	Constant es de couplage $J \pm$ 0,5 Hz	Attributi on
10		7,97	Doublet	2	$^3J_{H-H} \approx 9,0$	H(2) et H(2')
		6,90	Doublet	2	$^3J_{H-H} \approx 9,0$	H(3) et H(3')
15		4,06	Triplet	2	$^3J_{H-H} \approx 6,5$	OCH ₂ (5)
		3,87	Singule t	3	—	OCH ₃
		2,57	Triplet	2	$^3J_{H-H} \approx 7,0$	CH ₂ (7)
20		2,40	Triplet	4	$^3J_{H-H} \approx 7,0$	CH ₂ (8) et CH ₂ (8')
		1,90	Quintup let	2	$^3J_{H-H} \approx 7,0$	CH ₂ (6)
25		1,39	Multipl et (Quintu plet déformé)	4	—	CH ₂ (9) et CH ₂ (9')
30		1,28	Multipl et (Sextup let déformé)	4	$^3J_{H-H} \approx 7,0$	CH ₂ (10) et CH ₂ (10')
35		0,87	Triplet	6	$^3J_{H-H} \approx 7,0$	CH ₃ (11) et CH ₃ (11')

EXEMPLE 2**Chlorhydrate de l'acide 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoïque**

5 Dans un ballon de 2 l, on introduit 436,3 g de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoate de méthyle et 1,092 l de méthanol. On agite le mélange et on introduit, en environ 5 minutes, 360 g (1,8 mole) d'hydroxyde de sodium à 20 %.

10 On chauffe à 65°C durant environ 30 minutes et on maintient à cette température pendant 2 heures. On refroidit le milieu réactionnel à 30°C et on concentre à l'évaporateur rotatif (température du bain : 30°C, pression 30 mmHg), ce qui fournit 937 g de résidu que l'on dilue par ajout de 2,8 l d'eau désionisée. On refroidit la solution à $10 \pm 2^\circ\text{C}$ puis, sans dépasser 20°C, on introduit 260 ml (environ 3 moles) d'acide chlorhydrique à 36 %.

15 On vérifie que le pH est inférieur à 1 puis on refroidit la suspension à $10 \pm 2^\circ\text{C}$. On maintient cette température pendant 30 minutes, on essore les cristaux formés et on lave le gâteau avec 2 fois 200 ml d'eau désionisée. On sèche ensuite en étuve ventilée à 50°C jusqu'à poids constant (24 heures).

20 De cette manière, on obtient 416,2 g de composé désiré sous forme d'une poudre.

Rendement : 100 %.

Pureté (CLHP)

Composé désiré : 99,5 %

4-[3-(Dibutylamino)propoxy]benzoate de méthyle : 0,1 %

25 **Spectre R.M.N. (300 MHz)**

Solvant : CDCl_3

Concentration : 40 mg/ml

Température d'analyse : 300 K

30

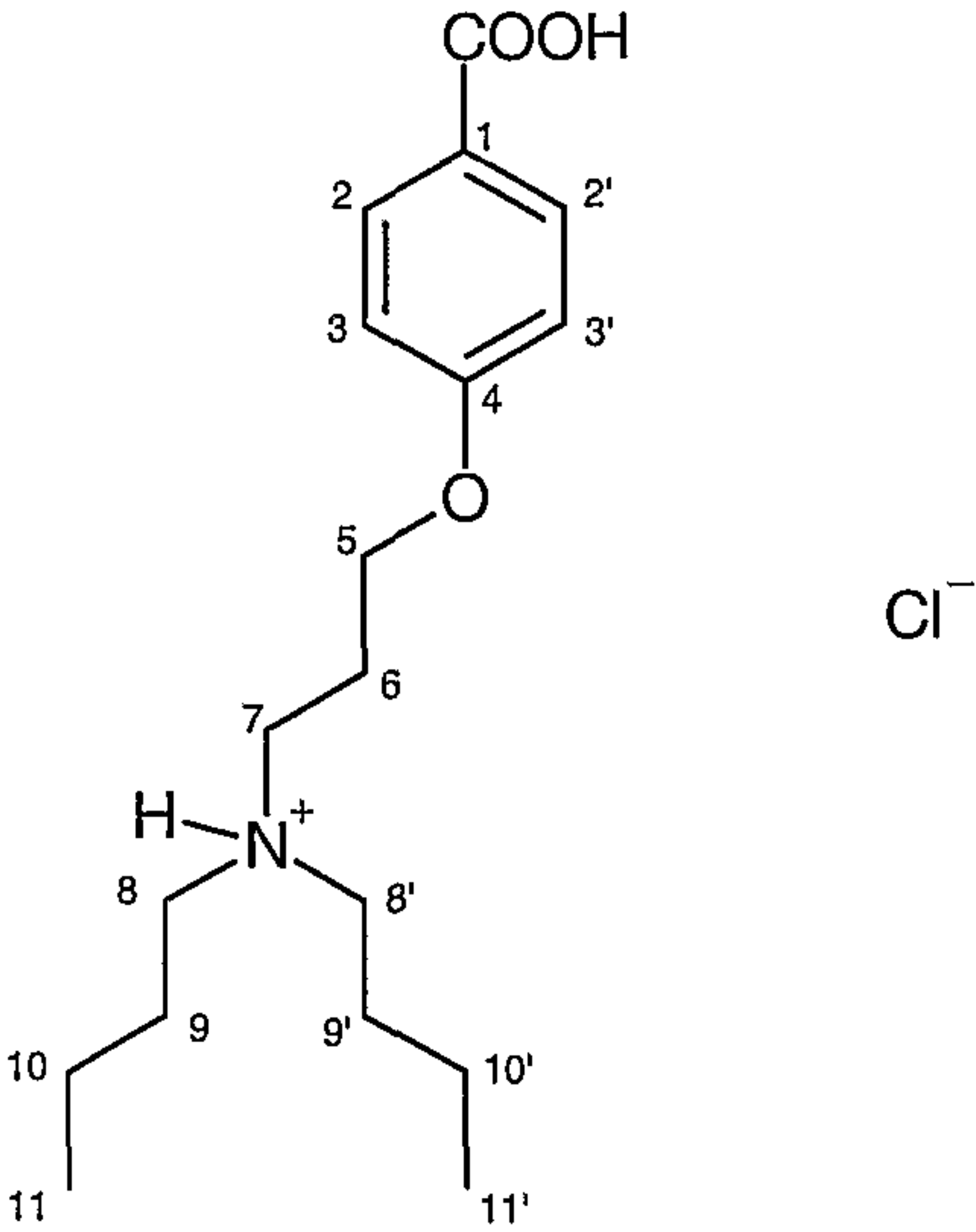
35

5

10

15

20



25

30

35

Placements chimiques $\delta \pm 0,01$ ppm	Multiplicité	Intégration	Constantes de couplage $ J \pm 0,5$ Hz	Attribution
11,76 et 10,31	2 Singulets larges	2	-	NH ⁺ et COOH
7,93	Doublet	2	$^3J_{H-H} \approx 8,5$	H(2) et H(2')
6,81	Doublet	2	$^3J_{H-H} \approx 8,5$	H(3) et

5

10

15

20

				H (3 ')
4 , 10	Triplet	2	$^3J_{H-H} \approx 5,5$	OCH ₂ (5)
3 , 26	Multiplet	2	-	CH ₂ (7)
3 , 04	Multiplet	4	-	CH ₂ (8) et CH ₂ (8 ')
2 , 38	Multiplet	2	-	CH ₂ (6)
1 , 78	Multiplet	4	-	CH ₂ (9) et CH ₂ (9 ')
1 , 37	Sextuplet	4	-	CH ₂ (10) et CH ₂ (10 ')
0 , 93	Triplet	6	-	CH ₃ (11) et CH ₃ (11 ')

EXEMPLE 3

25

Chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle

30

Dans un ballon, on introduit 63,3 g (0,184 mole) de chlorhydrate de l'acide 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoïque, 300 ml de chlorobenzène et 2 gouttes de N,N-diméthylformamide. Tout en maintenant le mélange sous atmosphère inerte, on introduit, en environ 45 minutes, 43,8 g (0,368 mole) de chlorure de thionyle. On maintient durant 1 heure à 85 ± 1°C puis on distille sous vide progressif environ 115 g d'un mélange de chlorobenzène et de chlorure de thionyle.

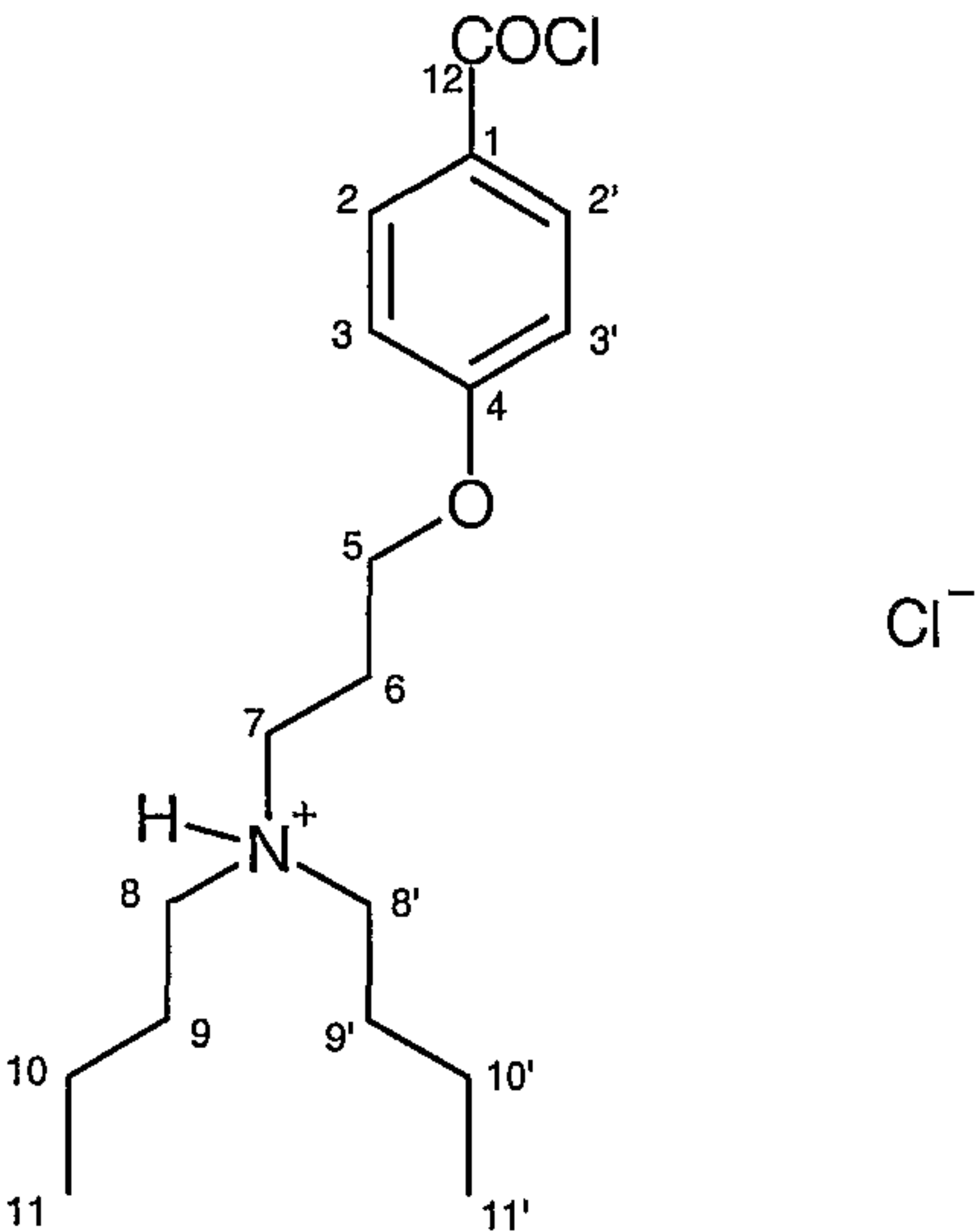
35

De cette manière, on obtient le composé désiré sous forme d'une poudre et de blocs jaune pâle.

Spectre R.M.N.

Solvant : CDCl₃

Concentration : 40 mg/ml
Température d'analyse : 300K



Placements chimiques $\delta \pm 0,01$ ppm	Multiplicité	Intégration	Constantes de couplage $ J \pm 0,5$ Hz	Attribution
12,19	Singulet large	1	-	NH ⁺
8,03	Doublet	2	$^3J_{H-H} \approx 9,0$	H(2) et H(2')
6,91	Doublet	2	$^3J_{H-H} \approx 9,0$	H(3) et H(3')
4,18	Triplet	2	$^3J_{H-H} \approx 5,5$	OCH ₂ (5)
3,21	Multiplet	2	-	CH ₂ (7)
3,02	Multiplet	4	-	CH ₂ (8) et CH ₂ (8')
2,42	Multiplet	2	-	CH ₂ (6)
1,79	Multiplet	4	-	CH ₂ (9)

				et CH ₂ (9 ')
1,38	Sextuplet	4	-	CH ₂ (10) et CH ₂ (10 ')
0,95	Triplet	6	-	CH ₃ (11) et CH ₃ (11 ')

EXEMPLE 4

Chlorhydrate de 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane

Dans un ballon, on introduit le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle obtenu à l'Exemple 3 précédent puis on ajoute 35,1 g (0,160 mole) de 2-butyl-5-nitro-benzofurane. On refroidit le milieu entre 0 et 3°C puis on introduit 66,9 g (0,4 mole) de chlorure ferrique en maintenant un refroidissement par bain de glace/méthanol. On maintient la température à 20 à 22°C pendant 1 heure 30 minutes puis on hydrolyse le milieu par ajout de 400 ml d'eau déminéralisée en maintenant la température du milieu entre 20 et 25°C. On décante durant 30 minutes et on élimine la phase aqueuse supérieure. Au moyen de 300 ml d'eau désionisée on effectue ensuite 5 lavages de la phase organique.

De cette manière, on obtient le composé souhaité sous forme d'une huile.

Rendement : environ 98 %.

EXEMPLE 5

2-Butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane

Dans un ballon de 1 l, on introduit 126,6 g (0,368 mole) de chlorhydrate de l'acide 4-[3-dibutylamino)propoxy]benzoïque, 600 ml de chlorobenzène et 3 gouttes de N,N-diméthylformamide. Tout en maintenant le mélange sous atmosphère inerte, on introduit, en environ 45 minutes, 87,6 g (0,736 mole) de chlorure de thionyle. On maintient durant 1 heure à 85 ± 1°C pour former le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle puis on distille sous vide progressif, 225 g d'un mélange de chlorobenzène et de chlorure de thionyle. On refroidit le milieu réactionnel à température ambiante (20 à 22°C) puis on ajoute 70,2 g

(0,320 mole) de 2-butyl-5-nitro-benzofurane. On refroidit le milieu entre 0 et 3°C puis on introduit 133,8 g (0,8 mole) de chlorure ferrique en maintenant un refroidissement par bain de glace/méthanol.

La température s'élève à environ 20°C et on l'y maintient (20 à 22°C) pendant 1 heure 30 minutes. On hydrolyse le milieu réactionnel par ajout de 800 ml d'eau déminéralisée en maintenant la température du milieu entre 20 et 25°C. On décante durant 30 minutes et on élimine la phase aqueuse supérieure.

Au moyen de 600 ml d'eau désionisée on effectue ensuite 5 lavages de la phase organique contenant le chlorhydrate de 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane ainsi formé. On effectue un sixième lavage avec 600 ml d'eau désionisée contenant 50 g (0,595 mole) d'hydrogénocarbonate sodique pour libérer le composé désiré. On élimine le chlorobenzène à l'évaporateur rotatif (température du bain : 35°C, pression : 10 mmHg).

De cette manière, on obtient 192 g de composé souhaité.

Rendement : environ 95 %.

Pureté (CLHP)

Composé désiré : 98,3 %

Acide 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoïque : 0,9 %

Titre : 80 à 82 %

EXEMPLE 6

Chlorhydrate de dronédarone

A. 5-Amino-2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-benzofurane

Dans un appareil à hydrogéner on agite, sous pression de 3,4 atmosphères ($3,44 \times 10^5$ Pa) d'hydrogène, un milieu formé de 20,4 g (0,04 mole) de 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane préparé comme décrit à l'Exemple 5, 200 ml d'éthanol et 0,6g d'oxyde de platine. Lorsque la pression atteint 2,7 atm ($2,73 \times 10^5$ Pa), la réaction est terminée, ce qui nécessite environ 20 minutes.

De cette manière on obtient le 5-amino-2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-benzofurane.

Rendement : 98,4 %.

Pureté (CLHP) : 95,28 %.

B. Dronédarone

5 A une solution de 68,3 g (0,15 mole) de composé obtenu au paragraphe A. précédent et de 23,6 g (0,23 mole) de triéthylamine dans 750 ml de dichloréthane, on ajoute, goutte à goutte une solution de 17,6 g (0,154 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 375 ml de dichloréthane. On agite durant 20 heures et on verse dans 500 ml d'eau. On décante, on lave à l'eau et on évapore à sec. On purifie par chromatographie d'elution sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle), le produit brut ainsi obtenu (79,5 g ; rendement brut : 100%).

10 De cette manière, on recueille 48 g de dronédarone purifiée.
Rendement : 61,6 %.

15 Un traitement par l'hexane du produit ainsi obtenu a fourni une fraction de 44 g à l'état cristallin (pureté par CLHP : 96,1 %) et une fraction de 4 g à l'état cristallin (pureté par CLHP : 99%).
Rendement : 65,3 %.

C. Chlorhydrate de dronédarone

20 On dissout 2 g de dronédarone dans 40 ml d'acétate d'éthyle anhydre. Tout en agitant, on ajoute de l'éther chlorhydrique jusqu'à pH=3. Après quelques minutes, le chlorhydrate commence à précipiter. On le filtre après 0,75 heure, ce qui fournit 2,03 g d'un produit blanc.

De cette manière, on recueille le chlorhydrate de dronédarone.
P.F. : 143°C (acétone)

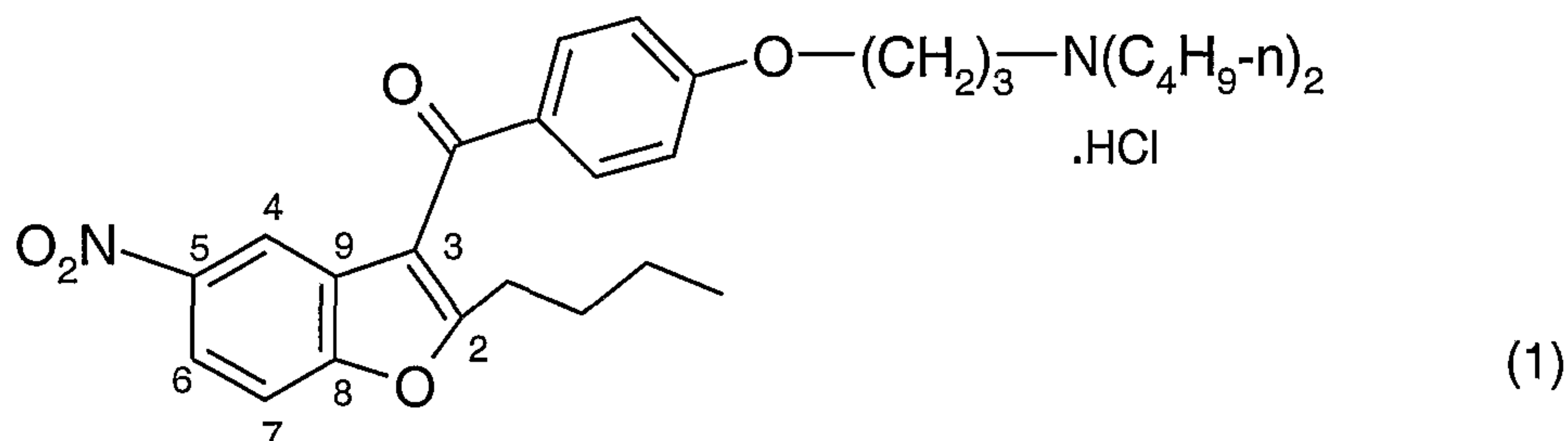
25

30

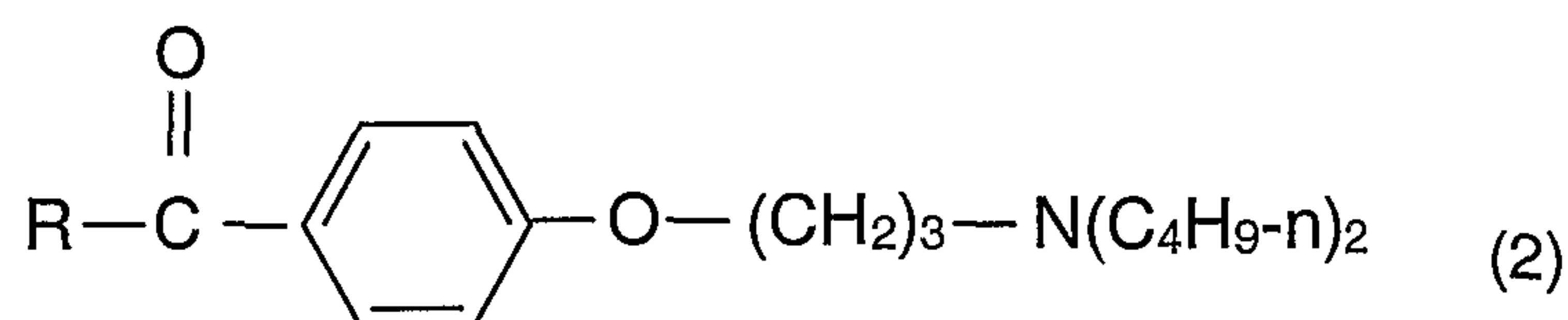
35

REVENDICATIONS

1. Chlorhydrate du 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane de formule :



2. Dérivés benzoyles de formule générale :



15 ainsi que leur chlorhydrate, dans laquelle R représente le chlore ou un groupement $-OR_1$ dans lequel R_1 représente l'hydrogène ou un groupement alkyle en C_1-C_4

à l'exclusion du chlorhydrate de chloro-1 (di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyle.

- 20 3. Chlorhydrate de l'acide 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoïque.
4. 4-[3-(Dibutylamino)propoxy]benzoate de méthyle.
5. Procédé de préparation du chlorhydrate de 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane, caractérisé en ce que, dans une phase organique constituée d'un ou de plusieurs solvants choisis parmi des hydrocarbures halogénés ou non, on fait réagir le 2-butyl-5-nitro-benzofurane avec le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle et ce, en présence d'un maximum de 3 équivalents molaires d'un acide de Lewis comme catalyseur puis on hydrolyse pour former le composé désiré que l'on récupère dans la phase organique.
- 25
- 30 6. Procédé de préparation du 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane, caractérisé en ce que l'on traite le chlorhydrate de 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane au moyen d'un agent basique, ce qui fournit le composé désiré.
- 35

- 5 7. Procédé de préparation du 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane, caractérisé en ce que dans une phase organique, constituée d'un ou de plusieurs solvants choisis parmi des hydrocarbures halogénés ou non, on fait réagir le 2-butyl-5-nitro-benzofurane avec le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle et ce, en présence d'un maximum de 3 équivalents molaires d'un acide de Lewis comme catalyseur puis on hydrolyse pour obtenir transitoirement et sans isolement, le chlorhydrate de 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane que l'on récupère dans la phase organique et que l'on traite au moyen d'un agent basique, ce qui fournit le composé désiré.
- 10 8. Procédé de préparation de la dronédarone et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que :
- 15 a) dans une phase organique, constituée d'un ou de plusieurs solvants choisis parmi des hydrocarbures halogénés ou non, on fait réagir le 2-butyl-5-nitro-benzofurane avec le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle et ce, en présence d'un maximum de 3 équivalents molaires d'un acide de Lewis comme catalyseur puis on hydrolyse pour obtenir transitoirement et sans isolement, le chlorhydrate de 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane que l'on récupère dans la phase organique et que l'on traite au moyen d'un agent basique pour former le 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane,
- 20 25 b) l'on hydrogène le composé ainsi obtenu en présence d'un catalyseur approprié, ce qui fournit le 5-amino-2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-benzofurane,
- 30 c) l'on fait réagir le dérivé de 5-aminobenzofurane ainsi obtenu avec le chlorure de méthanesulfonyle ou l'anhydride méthanesulfonique, la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide, ce qui fournit la dronédarone que l'on peut faire réagir, si on le désire, avec un
- 35 acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

9. Procédé selon la Revendication 5, 7 ou 8, caractérisé en ce que la phase organique est constituée d'un ou de plusieurs solvants choisis parmi des hydrocarbures halogénés de type aliphatique, alicyclique ou aromatique.
- 5 10. Procédé selon la revendication 5, 7 ou 8, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est choisi dans le groupe constitué par le chlorure d'aluminium, le chlorure de zinc, le trifluorure de bore, le chlorure stannique, le tétrachlorure de titane, le chlorure ferrique et les mélanges de ceux-ci.
- 10 11. Procédé selon la Revendication 5, 7, 8, ou 10, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est le chlorure ferrique.
12. Procédé selon une des Revendications 5, 7, 8, 10 ou 11, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est utilisé à raison de 2 à 3 équivalents molaires.
- 15 13. Procédé selon une des Revendications 5, 7 ou 8, caractérisé en ce que le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle est utilisé selon des quantités de l'ordre de 1 à 1,3 équivalent molaire.
- 20 14. Procédé selon une des Revendications 5, 7 ou 8, caractérisé en ce que l'agent basique est l'hydrogénocarbonate de sodium ou l'hydroxyde de sodium.
15. Procédé de préparation du chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle, caractérisé en ce que :
- 25 a) l'on fait réagir le 1-dibutylamino-3-chloro-propane avec un p-hydroxybenzoate d'alkyle en C₁-C₄ et ce, en présence d'un agent basique pour obtenir un 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoate d'alkyle en C₁-C₄,
- 30 b) l'on saponifie l'ester ainsi obtenu en présence d'un hydroxyde de métal alcalin puis l'on traite le sel ainsi formé au moyen d'acide chlorhydrique pour former le chlorhydrate de l'acide 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoïque,
- 35 c) l'on traite le chlorhydrate ainsi obtenu au moyen d'un agent de chloration, pour obtenir le composé désiré.

16. Procédé selon la Revendication 15, caractérisé en ce que le p-hydroxybenzoate d'alkyle en C_1-C_4 est le p-hydroxybenzoate de méthyle.

5

10

15

20

25

30

35