

81676

Brevet N°

du 11 septembre 1979

Titre délivré : 17.09.1981

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre  
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes  
Service de la Propriété Industrielle  
LUXEMBOURG

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite : LILLY INDUSTRIES LIMITED, Henrietta House, Henrietta Place, London W.1, Grande-Bretagne (1)

représentée par E.Meyers & E.Freylinger, Ing.cong.en propr.ind., 46 rue du Cimetière, Luxembourg, agissant en qualité de mandataires, (2)

à 15<sup>00</sup> dépose ce onze septembre mil neuf cent soixante dix-neuf (3)  
heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :

"Nouveaux dérivés d'aurones, leur procédé de préparation et leur utilisation comme produits pharmaceutiques" (4)

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

1. - Stephen Richard BAKER, Orchard Close, Oaklea Drive, Evereley, Hampshire, G.  
 2. - William James ROSS, 8 Keswick Drive, Lightwater, Surrey, G.B.  
 3. - William Boffey JAMIESON, "Inverkip", 31, Kettlewell Close, Horsell, Woking, Surrey, G.B.

2. la délégation de pouvoir, datée de .....

3. la description en langue ....., française ....., de l'invention en deux exemplaires ;

4. .... planches de dessin, en deux exemplaires ;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,  
le sept septembre mil neuf cent soixante dix-neuf

revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de brevet (6) déposée(s) en (7) Grande-Bretagne

le treize septembre mil neuf cent soixante dix huit (8)  
sous le No 36705/78

au nom de la déposante (9)  
46 rue du Cimetière, Luxembourg (10)

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à dix-huit mois.

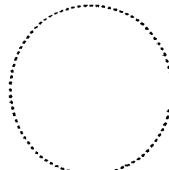
Le 'un des mandataires

### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

11 septembre 1979

à 15<sup>00</sup> heures



Pr. le Ministre  
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,  
p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

*AT*  
*Revendication de la priorité d'une demande de brevet  
déposée en Grande-Bretagne le 13 septembre 1978 sous  
le No 36705/78.*

*AT*  
B R E V E T D ' I N V E N T I O N

*Nouveaux dérivés d'aurones, leur procédé de préparation  
et leur utilisation comme produits pharmaceutiques*

*AT*  
*La société dite :*

*LILLY INDUSTRIES LIMITED  
Henrietta House  
Henrietta Place  
London W.1  
Great Britain*

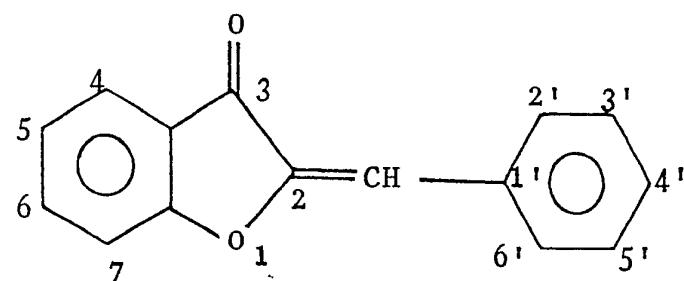
*AT*

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'aurones exerçant une activité pharmacologique utile, leur procédé de préparation, ainsi que leur utilisation comme produits pharmaceutiques.

5 Au cours des dernières années, bon nombre d'efforts ont été consacrés à la découverte de nouveaux composés utiles pour le soulagement des troubles allergiques et, en particulier, il est nécessaire de trouver des agents thérapeutiques agissant efficacement pour le traitement d'états d'hypersensibilité 10 immédiate tels que l'asthme.

La Demanderesse a trouvé que cette activité utile était exercée par certains dérivés d'aurones comportant le squelette de base suivant :

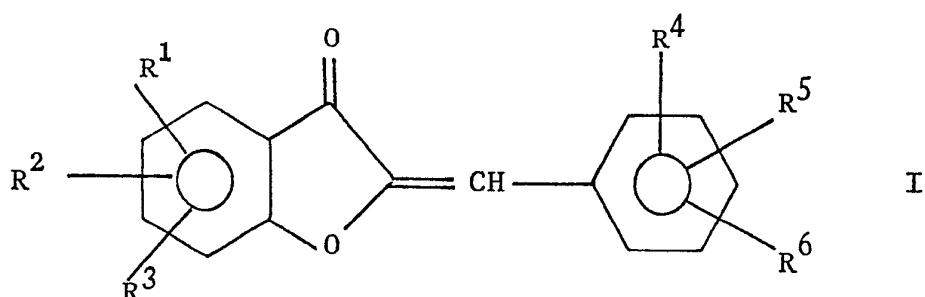
15



20

Suivant la présente invention, on prévoit une aurone substituée de formule I :

25



30

dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe cycloalkyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué, un groupe haloalkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe amido, un groupe amino, un groupe cyano, un groupe hydroxy, un groupe nitro, un groupe alcényle contenant 2 à 4 atomes de carbone, un groupe carboxy, un

40

groupe tétrazol-5-yle ou un groupe  $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$ , ou encore,  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$ , pris ensemble, représentent un groupe de formule  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , à condition qu'au moins un des radicaux  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$  soit un groupe carboxy, un groupe tétrazol-5-yle ou un groupe  $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$  ; l'invention prévoit également les sels ou les esters pharmaceutiquement acceptables d'aurones substituées de ce type.

Les composés de formule I peuvent exister sous la forme (E) ou (Z), cette dernière étant préférée.

Un groupe plus particulier de composés comprend ceux de formule (I) dans laquelle  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$  ont les valeurs définies ci-dessus à condition que, lorsque  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  et  $\text{R}^3$  représentent chacun un atome d'hydrogène, au moins un des radicaux  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$  soit un groupe tétrazol-5-yle ou un groupe  $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$ . Il est préférable que le noyau benzofurannone soit substitué et, dès lors, un groupe préféré de composés englobe ceux de formule (I) dans laquelle au moins un des radicaux  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  et  $\text{R}^3$  est différent de l'hydrogène.

Un autre groupe particulier de composés englobe ceux de formule (I) dans laquelle  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$  ont les valeurs définies ci-dessus, à condition que, lorsqu'un des radicaux  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  et  $\text{R}^3$  est un groupe carboxy, au moins un des radicaux  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$  soit un atome d'halogène, un groupe cycloalkyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué, un groupe haloalkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe amido, un groupe cyano, un groupe nitro, un groupe carboxy, un groupe tétrazol-5-yle ou un groupe  $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$ . Il est fréquemment préférable qu'au moins un des substituants du noyau benzène libre soit un substituant de ce type et, dès lors, un groupe préféré de composés englobe ceux de formule (I) dans laquelle au moins un des radicaux  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$  est un atome d'halogène, un groupe cycloalkyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué, un groupe haloalkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe amido, un groupe cyano, un groupe nitro, un groupe carboxy, un groupe tétrazol-5-yle ou un groupe  $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$ .

Un groupe particulièrement préféré de composés englobe ceux de formule (I) dans laquelle au moins un des radicaux  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  et  $\text{R}^3$  est différent de l'hydrogène, tandis qu'au moins un des radicaux  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$  est un atome d'halogène, un groupe cy-

5 cloalkyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué, un groupe haloalkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe amido, un groupe cyano, un groupe nitro, un groupe carboxy, un groupe tétrazol-5-yle ou un groupe -CH=CHC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>COOH.

10 L'expression "atome d'halogène" désigne, en particulier, un atome de chlore, un atome de brome ou un atome de fluor. L'expression "groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone" englobe, par exemple, un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe propyle, un groupe isopropyle, un groupe butyle, un groupe tert-butyle, un groupe pentyle et un groupe hexyle, de préférence, un groupe méthyle, un groupe éthyle ou un groupe tert-butyle. L'expression "groupe alcoxy contenant 1 à 6 atomes 15 de carbone" englobe, par exemple, un groupe méthoxy, un groupe éthoxy, un groupe propoxy, un groupe butoxy et, de préférence, un groupe méthoxy. L'expression "groupe cycloalkyle contenant 3 à 8 atomes de carbone" désigne, de préférence, un groupe cyclohexyle. L'expression "groupe phényle éventuellement substitué" englobe, par exemple, un groupe phényle éventuellement substitué par un à trois substituants choisis parmi un groupe méthyle, un groupe méthoxy, un atome d'halogène et un groupe nitro. L'expression "groupe haloalkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone" peut désigner, par exemple, l'un ou l'autre des groupes énumérés pour le "groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone" substitué par un à trois atomes d'halogènes tels qu'un atome de fluor ou un atome de chlore et, en particulier, un groupe trifluorométhyle. L'expression "groupe alcényle contenant 2 à 4 atomes de carbone" désigne, de préférence, un groupe allyle. Il est préférable de choisir les radicaux R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe cyclohexyle, un groupe trifluorométhyle, un groupe N-isopropylcarboxamido, un groupe acétamido, un groupe diméthylamino, un groupe hydroxy, un groupe carboxy, 30 un groupe tétrazol-5-yle ou un groupe -CH=CHC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>COOH, ou encore R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ensemble représentent un groupe -CH=CH-CH=CH-.

35

Parmi d'autres composés rentrant dans le cadre des aurones de formule (I), il y a les composés présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

40 (a) R<sup>1</sup> est un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes

de carbone tel qu'un groupe méthyle,

(b)  $R^1$  est un groupe alcoxy contenant 1 à 4 atomes

de carbone tel qu'un groupe méthoxy,

(c)  $R^1$  est un atome d'halogène tel qu'un atome de

5 chlore,

(d)  $R^1$  est un groupe cycloalkyle contenant 3 à 8 atomes de carbone tel qu'un groupe cyclohexyle,

(e)  $R^1$  est un groupe amino,

(f)  $R^1$  est un groupe carboxy,

10 (g)  $R^1$  est un substituant en position 5 ou en position 6,

(h)  $R^1$  est un groupe hydroxy,

(i)  $R^2$  est un atome d'hydrogène,

(j)  $R^3$  est un atome d'hydrogène,

15 (k)  $R^4$  est un groupe carboxy,

(l)  $R^4$  est un groupe tétrazol-5-yle,

(m)  $R^4$  est un groupe  $-CH=CHCOOH$ ,

(n)  $R^5$  est un atome d'hydrogène,

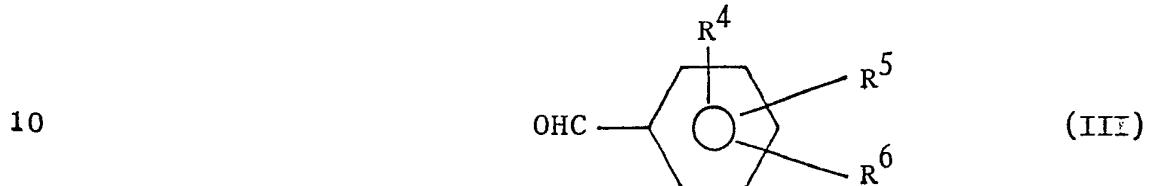
(o)  $R^6$  est un atome d'hydrogène.

20 Un groupe particulièrement préféré de composés englobe ceux dans lesquels  $R^1$  est un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe carboxy ou un atome d'halogène,  $R^2$  et  $R^3$  représentent chacun un atome d'hydrogène,  $R^4$  représente un groupe carboxy ou un groupe  $-CH=CHCOOH$ , tandis que  $R^5$  et  $R^6$  représentent chacun un atome d'hydrogène. Parmi ce groupe, sont de loin préférés, les composés dans lesquels  $R^1$  est un groupe alkyle ou un groupe carboxy,  $R^2$  et  $R^3$  représentent chacun un atome d'hydrogène,  $R^4$  est un groupe carboxy ou un groupe  $-CH=CHCOOH$ , tandis que  $R^5$  et  $R^6$  représentent chacun un atome d'hydrogène.

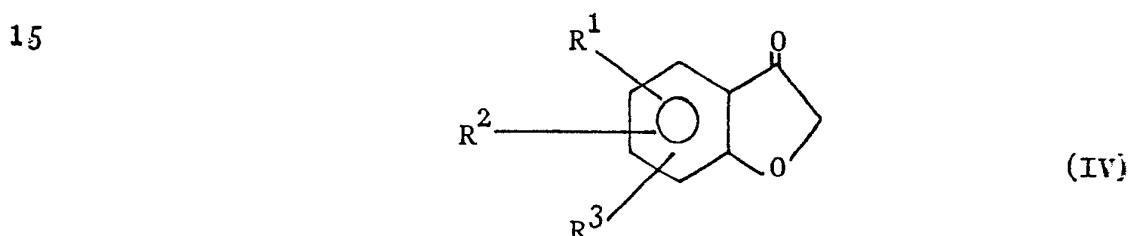
30 Les composés de formule I peuvent également être sous forme de leurs sels ou esters pharmaceutiquement acceptables. On rencontre ces dérivés, par exemple, lorsqu'un ou plusieurs des substituants  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  est ou sont la fonction acide, c'est-à-dire la fonction carboxy ou  $-CH=CHCOOH$ . Parmi les sels appropriés, il y a, par exemple, ceux de bases minérales telles que les hydroxydes de métaux alcalins, en particulier, les sels de potassium ou de sodium ou encore les hydroxydes de métaux alcalino-terreux, en particulier, les sels de calcium, ou de bases organiques telles que les amines. Les esters

préférés sont ceux dérivant d'alcanols contenant 1 à 4 atomes de carbone, par exemple, les esters méthyliques, éthyliques, propyliques, isopropyliques, butyliques, t-butyliques, méthoxyéthylériques ou éthoxyéthylériques.

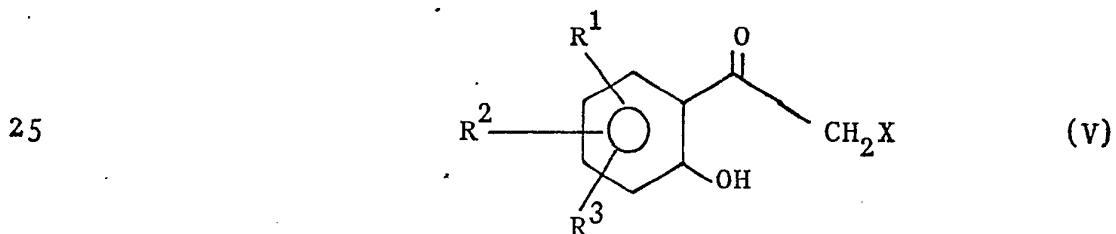
5 La présente invention concerne également un procédé de préparation d'aurones de formule (I), ce procédé consistant à faire réagir un benzaldéhyde de formule (III) :



avec (a) une benzofurannone de formule (IV) :

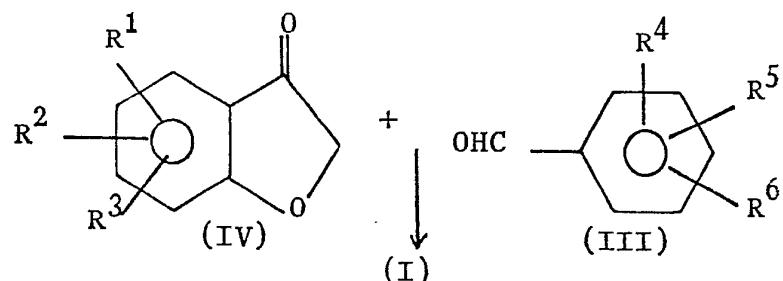


20 ou (b) avec une acétophénone  $\omega$ -substituée de formule (V) :



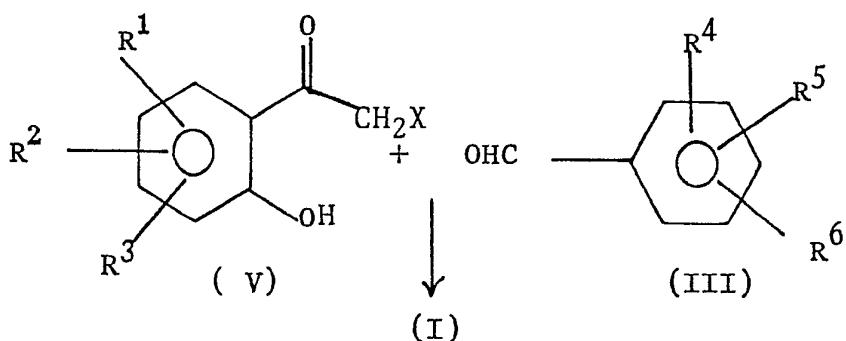
30 où X est un groupe qui s'éloigne, cette réaction étant facultativement suivie (lorsqu'un ou plusieurs des radicaux R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> est ou sont un groupe cyano) d'une réaction avec un azide pour obtenir le composé tétrazol-5-yle correspondant.

35 Comme on l'a indiqué ci-dessus, on peut préparer des aurones de formule (I) en condensant un benzaldéhyde substitué de manière appropriée (III) avec un dérivé de benzofurannone (IV) comme indiqué schématiquement ci-après :



Parmi les solvants appropriés pour cette réaction, il y a les solvants éthérés tels que le dioxanne et le tétrahydrofurane, de même que les alcanols liquides tels que l'éthanol. En règle générale, la température n'est pas critique et elle détermine uniquement la vitesse de la réaction. La réaction se déroule à toutes les températures se situant entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel, par exemple, entre 25 et 150°C. De préférence, la réaction est catalysée par un acide ou une base. Parmi les catalyseurs acides appropriés, il y a les acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, de même que les acides organiques forts tels que les acides p-tolue-sulfoniques tandis que, parmi les catalyseurs appropriés constitués de bases organiques ou inorganiques, il y a les alcalis tels que la soude caustique, la potasse caustique, le carbonate de sodium ou la triéthylamine. Ce type de réaction de condensation est bien connu et l'homme de métier déterminera judicieusement la nature des conditions réactionnelles et des réactifs nécessaires pour obtenir une aurone particulière de formule (I).

Un autre procédé de préparation des composés de formule (I) consiste à faire réagir une acétophénone  $\omega$ -substituée (V) avec un benzaldéhyde approprié (III) comme indiqué schématiquement ci-après :



où X est un groupe qui s'éloigne, par exemple, un atome d'halogène, en particulier, un atome de chlore ou de brome, ou encore le groupe tosyle. Parmi les solvants appropriés, il y a les solvants éthérés tels que le dioxanne et le tétrahydrofurane, de même que les alcanols liquides tels que l'éthanol. Dans ce cas, la réaction est, de préférence, catalysée par une base en utilisant un catalyseur tel que la soude caustique, la potasse caustique ou le carbonate de sodium. On peut adopter des températures se situant entre 0 et 150°C pour effectuer la réaction.

En général, les réactifs répondant aux formules (III), (IV) et (V) sont des composés connus que l'on peut préparer par des méthodes également bien connues décrites dans la littérature.

En outre, on peut obtenir des composés de formule (I) dans laquelle un des groupes R est un groupe tétrazol-5-yle, en préparant le nitrile correspondant au départ duquel on forme le tétrazole en utilisant un azide, de préférence, non nucléophile, par exemple, l'azide de triméthylsilyle, dans un solvant à point d'ébullition élevé tel que le diméthylformamide, ainsi qu'à des températures supérieures à 100°C.

Ces réactions donnent l'isomère (Z) que l'on peut éventuellement transformer en isomère (E) correspondant par des procédés photolytiques bien connus dans la technique.

Les aurones de formule (I) se sont avérées utiles dans le traitement prophylactique de l'asthme chez les mammifères. Cette activité a été démontrée chez des cobayes en adoptant l'essai de "Herxheimer" décrit dans "Journal of Physiology (Londres)", 117, 251 (1952) ou l'essai "sur poumons hachés de cobayes" décrit par Mongar et Schild dans "Journal of Physiology (Londres)", 131, 207 (1956) ou par Brocklehurst dans "Journal of Physiology (Londres)", 152, 414 (1960). Ces composés sont également actifs dans l'essai "d'anaphylaxie péritonéale chez les rats", cet essai étant basé sur une réaction allergique provoquée dans la cavité péritonéale du rat, comme décrit par Orange, Stechschulte et Austen dans "Fed. Proc." 28, 1710 (1969).

L'essai d'"Herxheimer" est basé sur un spasme bronchique allergique provoqué chez des cobayes et ressemblant étroitement à une attaque asthmatique chez l'homme. Les médiateurs provoquant le spasme bronchique sont très semblables à ceux libérés lorsqu'un tissu de poumon humain sensibilité est attaqué par un antigène. Les composés de l'invention ont manifesté une activité dans l'essai de "Herxheimer" à des doses comprises entre 25 et 200 mg/kg.

Les composés de formule (I) peuvent être administrés de diverses manières et, à cet effet, ils peuvent être formulés sous diverses formes, encore qu'une caractéristique particulière des composés de l'invention réside dans le fait qu'ils sont efficaces lorsqu'ils sont administrés par voie orale. C'est ainsi que les composés de l'invention peuvent être administrés par voie orale, par voie rectale, par voie topique, par voie parentérale,

par exemple, par injection, ainsi que, par exemple, sous forme de comprimés, de pastilles, de comprimés sub-linguaux, de sachets, de cachets, d'élixirs, de suspensions, d'aérosols, d'onguents contenant, par exemple, jusqu'à 10% en poids du composé actif dans une base appropriée, sous forme de gélules dures et molles, de suppositoires, de solutions et de suspensions pour injections dans des milieux physiologiquement acceptables, de même que sous forme de poudres en conditionnement stérile adsorbées sur une matière support en vue de préparer des solutions pour injections. La nature des différents excipients et additifs nécessaires pour obtenir ces formulations est bien connue de l'homme de métier.

Toutefois, parmi certains excipients pouvant être utilisés dans les formulations pharmaceutiques de la présente invention, il y a, par exemple, le lactose, le dextrose, le sucre, le sorbitol, le mannitol, le propylène-glycol, la paraffine liquide, la paraffine molle blanche, le kaolin, le dioxyde de silicium fumé, la cellulose microcristalline, le silicate de calcium, la silice, la polyvinyl-pyrrolidone, l'alcool cétostéarylique, l'amidon, les amidons modifiés, la gomme d'acacia, le phosphate de calcium, le beurre de cacao, les esters éthoxylés, l'huile de théobrome, l'huile d'arachide, les alginates, la gomme adragante, la gélatine, le sirop de la Pharmacopée Britannique, la méthyl-cellulose, le monolaurate de polyoxyéthylène-sorbitanne, le lactate d'éthyle, l'hydroxybenzoate de méthyle, l'hydroxybenzoate de propyle, le trioléate de sorbitanne, le sesquioléate de sorbitanne et l'alcool oléyle, de même que des agents de propulsion tels que le trichloromonofluorométhane, le dichlorodifluorométhane et le dichlorotétrafluoréthane. Dans le cas de comprimés, on peut incorporer un lubrifiant pour empêcher l'adhérence et la fixation des ingrédients en poudre dans les matrices et sur le poinçon de la machine de fabrication de comprimés. A cet effet, on peut utiliser, par exemple, le stéarate d'aluminium, le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium, le talc ou l'huile minérale.

L'invention englobe également une formulation pharmaceutique comprenant, comme ingrédient actif, un composé de formule (I) ou un de ses sels ou esters pharmaceutiquement acceptables, conjointement avec un support approprié et pharmaceutiquement acceptable. Les formulations pharmaceutiques peuvent être présentées sous forme d'unités de dosage, chaque unité de dosage

contenant, de préférence, 5 à 500 mg (5 à 50 mg dans le cas d'une administration par voie parentérale, 5 à 50 mg dans le cas d'une inhalation et 25 à 500 mg dans le cas d'une administration par voie orale ou par voie rectale) d'un composé de formule (I).

5 L'expression "dosage unitaire", utilisée dans la présente spécification et les revendications ci-après désigne des unités physiquement distinctes appropriées comme dosages unitaires pour des sujets humains et des animaux, chaque unité contenant une 10 quantité prédéterminée de matière active calculée pour produire l'effet thérapeutique désiré conjointement avec le diluant, le support ou le véhicule pharmaceutique requis.

15 On peut administrer des dosages quotidiens de 0,5 à 200 mg d'ingrédient actif/kg, de préférence, de 1 à 20 mg d'ingrédient actif/kg encore que, bien entendu, la quantité d'aurone de formule (I) réellement administrée soit déterminée par un 20 médecin pratiquant tenant compte des circonstances auxquelles il a affaire, notamment l'état à traiter, le choix du composé à administrer et le mode d'administration adopté ; en conséquence, il est entendu que les intervalles de dosages préférés mentionnés ci-dessus ne limitent nullement le cadre de la présente invention.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

EXEMPLE 1

(Z)-4'-carboxy-2-benzylidène-5-méthylbenzofuran-3(2H)-one

25 On dissout 8,73 g (0,05 mole) d' $\omega$ -chloro-2-hydroxy-5-méthylacétophénone ["Chem. Ber." 41, 4271 (1908)] et 7,5 g (0,05 mole) de 4-carboxybenzaldéhyde dans 100 ml d'éthanol et on chauffe le mélange à 60°C. Ensuite, on ajoute lentement 4 g (0,1 mole) d'hydroxyde de sodium dans 20 ml d'eau au mélange agité qui vire au rouge foncé. Après une heure à 60°C, il se forme un 30 précipité jaune pâle que l'on chauffe ensuite à reflux pendant une heure supplémentaire.

Ensuite, on refroidit la suspension ainsi formée à 0°C et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique (5M). Par filtration, on sépare le solide jaune pâle obtenu, on le lave avec de l'eau, on le sèche sous pression réduite et on le recristallise dans du dioxane pour obtenir le composé sous rubrique sous forme d'aiguilles jaune pâle d'un point de fusion de 288-290°C (décomposition).



EXEMPLES 2 à 5

De la même manière, on prépare les composés ci-après en utilisant la chloracétophénone et le benzaldéhyde appropriés.

- 5 La (Z)-2'-carboxy-2-benzylidène-5-méthylbenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 187-189°C,  
 la (Z)-2'-carboxy-2-benzylidène-6-méthylbenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 196-198°C (décomposition),  
 la (Z)-2'-carboxy-2-benzylidène-naphto-(2,1-b)furan-3(2H)-one  
 10 d'un point de fusion de 207-208°C,  
 la (Z)-4'-carboxy-2-benzylidène-5-isopropylbenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 262-263°C.

EXEMPLE 6(Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-5-méthoxybenzofuran-3(2H)-one

- 15 On dissout 6 g (0,036 mole) de 5-méthoxybenzofuran-3(2H)-one ["Annalen" 405, 281 (1914)] et 5,4 g (0,036 mole) de 3-carboxybenzaldéhyde ["J. Chem. Soc." 4778 (1952)] dans 50 ml de dioxane et on ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique concentré.  
 Ensuite, on chauffe à reflux la solution jaune obtenue pendant 2  
 20 heures. Lors du refroidissement et après addition de 20 ml d'eau, il se forme un précipité jaune. Après recristallisation dans de l'acide acétique, cette matière donne le composé sous rubrique sous forme d'aiguilles jaunes d'un point de fusion de 252-254°C.

EXEMPLES 7 à 36

- 25 En adoptant un procédé analogue à celui de l'exemple 6 et en apportant les modifications appropriées en ce qui concerne la benzofurannone et le benzaldéhyde, on prépare les composés suivants :

- la (Z)-2'-carboxy-2-benzylidène-6-méthoxybenzofuran-3(2H)-one  
 30 d'un point de fusion de 217-220°C (décomposition),  
 la (Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-6-méthoxybenzofuran-3(2H)-one,  
 d'un point de fusion de 258-260°C (décomposition),  
 la (Z)-4'-carboxy-2-benzylidène-6-méthoxybenzofuran-3(2H)-one  
 d'un point de fusion de 273-275°C (décomposition),  
 35 la (Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-5-méthylbenzofuran-3(2H)-one  
 d'un point de fusion de 264-265°C,  
 la (Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-6-méthylbenzofuran-3(2H)-one  
 d'un point de fusion de 263-264°C,  
 40 la (Z)-4'-carboxy-2-benzylidène-6-méthylbenzofuran-3(2H)-one,  
 d'un point de fusion de 288-289°C,

- 1a (Z)-3'-carboxy-4'-hydroxy-2-benzylidène-6-méthylbenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 290-291°C,
- 1a (Z)-3'-carboxy-4'-hydroxy-2-benzylidène-benzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 268-270°C,
- 5 1a (Z)-4'-carboxy-2-benzylidène-benzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 274-275°C,
- 1a (Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-6-chlorobenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 278-280°C,
- 10 1a (Z)-2'-carboxy-2-benzylidène-5-chlorobenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 205-206°C,
- 1a (Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-5-chlorobenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 286-288°C,
- 1a (Z)-4'-carboxy-2-benzylidène-5-chlorobenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion > 300°C,
- 15 1a (Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-5-éthylbenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 252°C,
- 1a (Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-benzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 259-260°C,
- 20 1a (Z)-4'-(E)-carboxyvinyl]-2-benzylidène-5-méthylbenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 275-276°C,
- 1a (Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-5-cyclohexylbenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 252-253°C,
- 1a (Z)-4'-carboxy-2-benzylidène-6-chlorobenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion > 300°C,
- 25 1a (Z)-2'-carboxy-2-benzylidène-6-chlorobenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 184°C,
- 1a (Z)-4'-(E)-2-carboxyvinyl]-2-benzylidène-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion > 300°C (décomposition),
- 1a (Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 320°C (décomposition),
- 30 1a (Z)-2'-carboxy-2-benzylidène-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 282-283°C,
- 1a (Z)-4'-(E)-2-carboxyvinyl]-2-benzylidène-5,7-dichlorobenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion > 300°C,
- 35 1a (Z)-3'-(E)-2-carboxyvinyl]-2-benzylidène-5,7-dichlorobenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 300°C,
- 1a (Z)-3'-(E)-2-carboxyvinyl]-2-benzylidène-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion > 300°C,
- 1a (Z)-3'-(E)-2-carboxyvinyl]-2-benzylidène-5-méthoxybenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 242°C,

1a (Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-naphto(1,2-b)furan-3(2H)-one d'un point de fusion de 276-278°C,

1a (Z)-3'-(E)-2-carboxyvinyl]-2-benzylidène-naphto-(1,2-b)furan-3(2H)-one d'un point de fusion de 280°C,

5 1a (Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-4-hydroxybenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 285-287°C,

1a (Z)-2'-carboxy-2-benzylidène-5,7-dibromo-4-hydroxybenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 258-260°C.

EXAMPLE 37

10 (Z)-4'-(5-tétrazolyl)-2-benzylidène-5-chlorobenzofuran-3(2H)-one

Pendant 8 heures, en utilisant un appareil de Dean et Stark, on chauffe à reflux 13,1 g (0,1 mole) de 4-cyano-benzaldéhyde, 6,2 g (0,1 mole) d'éthylène-glycol et 19 mg (0,1 millimole) d'acide toluène-4-sulfonique dans 100 ml de benzène.

15 Ensuite, on évapore le benzène jusqu'à siccité pour obtenir le 4-cyano-(2-1,3-dioxalane)-benzène sous forme d'un solide incolore cireux d'un point de fusion de 44-45°C que l'on utilise sans purification complémentaire.

20 On chauffe à reflux 17,1 g (0,1 mole) du dioxalane ci-dessus, 6,5 g (0,1 mole) d'azide de sodium et 6,5 g (0,15 mole) de chlorure de lithium dans 100 ml de 2-méthoxyéthanol pendant 8 heures. Ensuite, on verse la suspension dans de la glace et de l'acide chlorhydrique (5M). Lorsqu'on la laisse reposer, cette solution dépose des cristaux blancs de 4-(5-tétrazolyl)-

25 benzaldéhyde d'un point de fusion de 200°C.

30 On fait réagir ensemble ce benzaldéhyde et de la 5-chlorobenzofuran-3(2H)-one ["Annalen" 2924 405 346] en adoptant le procédé de l'exemple 6 et l'on obtient le composé sous rubrique que l'on recristallise dans du diméthylformamide ; point de fusion : 260°C (décomposition).

EXEMPLES 38 à 41

De la même manière, on prépare les composés suivants en utilisant la benzofurannone et le cyanobenzaldéhyde appropriés :

35 1a (Z)-3'-(5-tétrazolyl)-2-benzylidène-5-méthoxybenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 278-280°C (décomposition),

1a (Z)-4'-(5-tétrazolyl)-2-benzylidène-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 300°C (décomposition),

40 1a (Z)-4'-(5-tétrazolyl)-2-benzylidène-5-méthoxybenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 268-270°C (décomposition),

1a (Z)-3'-(5-tétrazolyl)-2-benzylidène-5,7-dichlorobenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 283-285°C (décomposition).

EXEMPLE 42

(Z)-3'-(5-tétrazolyl)-2-benzylidène-5-éthylbenzofuran-3(2H)-one

5 On dissout 3,4 g (0,02 mole) de 5-éthylbenzofuran-3(2H)-one ["J. Indian Chem. Soc." 42, 20 (1965)] et 2,62 g (0,02 mole) de 3-cyanobenzaldéhyde dans 100 ml de dioxane et on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe à reflux la solution jaune obtenue pendant 2 heures. Par refroidissement, il se forme des aiguilles jaunes de (Z)-3'-cyano-2-benzylidène-benzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 162°C que l'on retire par filtration. Pendant 6 heures, on chauffe à reflux 0,5 g (0,0018 mole) de l'aurone et 1 g (0,086 mole) d'azide de triméthyl-silyle dans du diméthylformamide. On verse la solution refroidie dans de la glace et de l'acide chlorhydrique. Ensuite, on chauffe la suspension à 70°C pendant 30 minutes et, après refroidissement, on sépare le précipité par filtration. Après chromatographie, ce solide huileux jaune donne le composé sous rubrique d'un point de fusion de 242-243°C.

EXEMPLE 43

(Z)-2'-carboxy-2-benzylidène-5-carbométhoxy-6-aminobenzofuran-3(2H)-one

A 16 g (0,076 mole) d'anhydride trifluoracétique, on ajoute 8 g (0,038 mole) de 3-acétyl-4-hydroxy-6-aminobenzoate de méthyle dans 250 ml de dichlorométhane et l'on agite la solution obtenue à la température ambiante pendant 15 minutes. Par évaporation, la solution jaune pâle obtenue donne le 3-acétyl-4-acétoxy-6-trifluoroacétamido-benzoate de méthyle d'un point de fusion de 130-131°C.

Tout en agitant rapidement, on met 17 g (0,076 mole) de bromure de cuivre(II) en suspension dans 300 ml d'acétate d'éthyle. A cette suspension, on ajoute 11,5 g (0,038 mole) du benzoate obtenu ci-dessus sous forme d'une solution dans 200 ml d'acétate d'éthyle, puis on agite le mélange et on le chauffe à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, par filtration, on retire le bromure cuivreux vert pâle ainsi formé et on évapore la solution pour obtenir un solide jaune pâle que l'on recristallise dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole (40-60°C) pour obtenir le 3-bromacétyl-4-acétoxy-6-trifluoracétamidobenzoate de méthyle sous forme de cristaux blancs d'un

point de fusion de 260-261°C.

Ensuite, on chauffe à 60°C 1,9 g (0,005 mole) de ce composé et 0,75 g (0,005 mole) de 2-carboxybenzaldéhyde dans 100 ml de méthanol. A la solution agitée, on ajoute lentement 0,6 g (0,015 mole) d'hydroxyde de sodium dans 20 ml d'eau. Pendant 3 heures, on chauffe à reflux la solution rouge ainsi obtenue, puis on la verse dans de la glace et de l'acide chlorhydrique (5M). Par filtration, on sépare le solide jaune ainsi formé et on le dissout dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (10%) à 50°C. On règle le pH de cette solution à 7 et on ajoute de la résine "Amberlite IRA-401" sous sa forme hydroxyle. Ensuite, on sépare la résine par filtration et on la lave, tout d'abord avec de l'eau, puis avec de l'acide acétique glacial. Par concentration, les produits du lavage à l'acide acétique donnent le composé sous rubrique sous forme de prismes jaune brillant d'un point de fusion de 280°C (décomposition).

EXEMPLE 44

(Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-5,7-dibromo-4-hydroxybenzofuran-3(2H)-one

On met 88 g (0,4 mole) de bromure de cuivre(II) finement broyé en suspension dans 200 ml d'un mélange 50:50 d'acétate d'éthyle et de chloroforme. On ajoute 10 g (0,0657 mole) de 2,6-dihydroxyacétophénone dans 20 ml de chloroforme à la suspension ci-dessus que l'on agite à reflux pendant 8 heures avec dégagement de bromure d'hydrogène. Après refroidissement, par filtration, on sépare le bromure de cuivre(I) formé dans la réaction ci-dessus et on évapore la solution jusqu'à siccité pour obtenir de la 3,5-dibromo-2,6-dihydroxy- $\omega$ -bromacétophénone d'un point de fusion de 150°C. Pendant 15 minutes, on chauffe à reflux 8,2 g (0,21 mole) de l' $\omega$ -bromacétophénone et 20 g d'acétate de sodium dans 100 ml d'éthanol à 90%. Par refroidissement et après addition de 100 ml d'eau, la solution jaune dépose un solide verdâtre que l'on recristallise dans un mélange d'éthanol et d'eau pour obtenir la 5,7-dibromo-4-hydroxybenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 185°C (décomposition).

Ensuite, on fait réagir la benzofuran-3(2H)-one avec le 3-carboxybenzaldéhyde en adoptant le procédé décrit à l'exemple 6 et l'on obtient le composé sous rubrique d'un point de fusion > 300°C (décomposition).

EXEMPLES 45 et 46

On prépare les composés ci-après par un procédé analogue à celui de l'exemple 44 et en utilisant le benzaldéhyde approprié :

- 5 1a (Z)-4'-carboxy-2-benzylidène-5,7-dibromo-4-hydroxybenzo-furan-3(2H)-one d'un point de fusion > 300°C (décomposition),  
 1a (Z)-2'-carboxy-2-benzylidène-5,7-dibromo-4-hydroxybenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 258-260°C.

EXEMPLE 47

- 10 (Z)-4'-(E)-2-carboxyvinyl]-2-benzylidène-6-amino-5-cyanobenzofuran-3(2H)-one

On transforme la 4-amino-5-cyano-2-hydroxyacétophénone (J.C.S. Perkin I 1979 3 677) en 4-trifluoracétamido-5-cyano-2-hydroxyacétophénone (point de fusion : 214°C) en adoptant 15 le procédé décrit à l'exemple 43.

On soumet ensuite cette acétophénone à une bromation en utilisant du bromure de cuivre(II) par le procédé décrit à l'exemple 44 et l'on obtient la 4-trifluoracétamido-5-cyano-2-hydroxy-bromacétophénone d'un point de fusion de 202°C.

- 20 On dissout 3,8 g (0,011 mole) de l' $\omega$ -bromacétophénone dans 50 ml d'éthanol et on ajoute 10 g d'acétate de sodium en excès avec 10 ml d'eau. On chauffe ensuite le mélange à reflux pendant 20 minutes et, après refroidissement, il se dépose un solide orange que l'on recristallise dans un mélange d'éthanol et d'eau pour obtenir des plaques de couleur orange de 6-amino-5-cyanobenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 270°C (décomposition).

- 30 On fait ensuite réagir cette benzofurannone avec de l'acide (E)-4-formylcinnamique en adoptant le procédé décrit à l'exemple 6 ; on obtient ainsi le composé sous rubrique sous forme de cristaux de couleur orange et d'un point de fusion > 300°C.

EXEMPLE 48

- (Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-5-cyclohexylbenzofuran-3(2H)-one

- 35 Pendant 3 heures, on chauffe, à 170°C, 88 g (0,5 mole) de 4-cyclohexylphénol et 39 g (0,5 mole) de chlorure d'acétyle. Ensuite, on refroidit le liquide limpide ainsi formé à 100°C et on ajoute lentement 133 g (1 mole) de chlorure d'aluminium. Ensuite, on chauffe l'huile gluante brune à 130°C pendant 5 heures. Après refroidissement, on ajoute de la glace et

de l'acide chlorhydrique, puis on extrait le phénol avec du chloroforme. On évapore ensuite cet extrait jusqu'à siccité, puis on soumet le résidu à une distillation à la vapeur d'eau pour obtenir le 2-acétyl-4-cyclohexylphénol sous forme d'une huile limpide. On fait ensuite réagir ce phénol avec du bromure de cuivre(II) en adoptant le procédé décrit à l'exemple 43. Cette réaction donne le 2-bromacétyl-4-cyclohexylphénol sous forme d'une huile jaune. On dissout cette huile dans 100 ml d'éthanol et on ajoute 44 g d'acétate de sodium et 20 ml d'eau.

On chauffe ensuite cette solution à reflux pendant 10 minutes, on la refroidit et on ajoute de l'eau pour déposer une huile brune que l'on extrait avec du chloroforme. Par évaporation jusqu'à siccité, l'extrait de chloroforme donne la 5-cyclohexylbenzofuran-3(2H)-one que l'on fait ensuite réagir avec le 3-carboxybenzaldéhyde en adoptant le procédé de l'exemple 6 pour obtenir le composé sous rubrique sous forme de cristaux jaunes d'un point de fusion de 252-253°C.

#### EXEMPLE 49

(Z)-3',4',5'-triméthoxy-2-benzylidène-5-carboxybenzofuran-3(2H)-one

(a) On mélange intimement 126 g (0,65 mole) de 4-acétoxybenzoate de méthyle et 220 g (1,63 mole) de chlorure d'aluminium, on agite le mélange ainsi formé et on le fait réagir à 160°C par le procédé décrit par G. Dora et al. dans "Eur. J. Med. Chem." 1978, 13, 33. On agite le produit solide brut obtenu après traitement à l'acide avec une solution de bicarbonate de sodium saturé, puis on filtre le mélange. On acidifie soigneusement le filtrat pour obtenir l'acide 3-acétyl-4-hydroxybenzoïque que l'on sépare par filtration, qu'on lave à l'eau et que l'on sèche. Point de fusion : 232°C.

On dissout le solide insoluble provenant de l'extraction ci-dessus au bicarbonate dans une solution diluée d'hydroxyde de sodium (2N) et on l'acidifie soigneusement avec une solution diluée d'acide chlorhydrique (5N) pour obtenir le 3-acétyl-4-hydroxybenzoate de méthyle qui, après filtration, lavage à l'eau et séchage, a un point de fusion de 90-92°C.

(b) On dissout 24 g (0,133 mole) d'acide 3-acétyl-4-hydroxybenzoïque dans 400 ml de dioxane à 40°C et, tout en agitant, on ajoute goutte à goutte 7,2 ml (0,14 mole) de brome. La couleur s'atténue et, après 45 minutes, on décante le produit

*AS*

clair surnageant de la matière insoluble et on l'évapore pour obtenir un solide de couleur paille claire, à savoir l'acide 3-bromacétyl-4-hydroxybenzoïque d'un point de fusion de 226°C.

(c) On dissout le produit obtenu sub (b) dans un mélange d'éthanol et d'eau (350/70 ml), on ajoute 30 g d'acétate de sodium et on agite la solution à 60°C pendant 10 minutes. On refroidit la solution rouge-orange foncé à 10°C, on l'agite et on l'acidifie soigneusement avec une solution d'acide chlorhydrique 5N. On dilue la solution jaune brillant obtenue avec un volume égal d'eau et on la conserve dans un réfrigérateur pendant une nuit. Par filtration, on sépare le solide cristallin jaune, on le lave avec de l'eau froide et on le sèche pour obtenir la 5-carboxybenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 204°C (décomposition).

(d) On dissout 3,56 g (0,02 mole) de 5-carboxybenzofuran-3(2H)-one et 3,92 g (0,02 mole) de 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde dans 50 ml de dioxane chaud, on ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique concentré, on agite le mélange et on le chauffe modérément dans un bain de vapeur pendant 15 minutes. Après refroidissement et addition d'un volume égal d'eau, par filtration, on sépare le solide cristallin jaune, on le lave avec de l'eau et on le sèche. Par recristallisation dans de l'acide acétique glacial, on obtient le composé sous rubrique d'un point de fusion de 290°C.

#### EXEMPLES 50 à 60

On prépare les composés ci-après par un procédé analogue à celui décrit à l'exemple 49 :

1a (Z)-2-benzylidène-5-carboxybenzofuran-3(2H)-one, point de fusion : 280°C,

1a (Z)-4'-chloro-2-benzylidène-5-carboxybenzofuran-3(2H)-one, point de fusion : supérieur à 300°C,

1a (Z)-2'-chloro-4'-diméthylamino-2-benzylidène-5-carboxybenzofuran-3(2H)-one, point de fusion : 275°C (décomposition),

1a (Z)-4'-butyl-2-benzylidène-5-carboxybenzofuran-3(2H)-one, point de fusion : 252°C,

1a (Z)-4'-diméthylamino-2-benzylidène-5-carboxybenzofuran-3(2H)-one, point de fusion : 295°C,

1a (Z)-4'-méthoxy-2-benzylidène-5-carboxybenzofuran-3(2H)-one, point de fusion : 300°C,

- la (Z)-4'-(E)-2-carboxyvinyl]-2-benzylidène-5-carboxybenzo-furan-3(2H)-one, point de fusion : supérieur à 300°C,  
 la (Z)-3'-carboxy-4'-hydroxy-2-benzylidène-5-carboxybenzofuran-3(2H)-one, point de fusion : supérieur à 300°C,  
 5 la (Z)-4'-acétamido-2-benzylidène-5-carboxybenzofuran-3(2H)-one, point de fusion : supérieur à 300°C,  
 la (Z)-3'-trifluorométhyl-2-benzylidène-5-carboxybenzofuran-3(2H)-one, point de fusion : 264°C,  
 10 la (Z)-3'-(N-isopropylcarboxamido)-2-benzylidène-5-carboxybenzo-furan-3(2H)-one, point de fusion : 300°C.

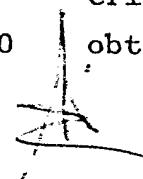
EXEMPLE 61

5-carboxy-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-one

(a) On agite 21,1 g (0,094 mole) d'acide 5-acétyl-2,4-diméthoxybenzoïque (Ber. 41, 1607, 1908) dans 200 ml de dioxane à la température ambiante et on ajoute goutte à goutte 5 ml (environ 0,1 mole) de brome. La couleur du brome disparaît progressivement au cours de 30 minutes, puis on chauffe modérément le mélange dans un bain de vapeur pendant 30 minutes, on le refroidit et on élimine le dioxane sous vide. On traite le produit solide avec de l'acétate d'éthyle bouillant, on le filtre à chaud et on évapore le filtrat pour obtenir l'acide 5-bromacétyl-2,4-diméthoxybenzoïque d'un point de fusion de 236°C.

(b) On agite 21,6 g (0,071 mole) du produit obtenu sub (a) dans 250 ml de dichlorométhane, on le refroidit dans un bain de glace et on ajoute goutte à goutte 25 ml de tribromure de bore. On chauffe ensuite la solution à reflux (bain-marie) pendant 4 heures. On refroidit le mélange et on le verse sur 1 kg de glace. Après élimination du dichlorométhane, on sépare le solide rose obtenu par filtration, on le lave à l'eau, on l'essore à sec et on le dissout dans un mélange d'éthanol et d'eau (200/80 ml).

On ajoute 25 g d'acétate de sodium et on chauffe la solution à 60°C pendant 30 minutes. Après refroidissement et élimination de l'éthanol sous vide, on ajoute encore 150 ml d'eau. On refroidit la solution dans un bain de glace et, tout en agitant, on ajoute goutte à goutte une solution d'acide chlorhydrique (5N) à un pH de 2. Après l'avoir conservé pendant une nuit dans un réfrigérateur, par filtration, on sépare le solide cristallin jaune pâle, on le lave à l'eau et on le sèche pour obtenir la benzofurannone sous rubrique d'un point de fusion



de 216°C.

EXEMPLE 62

(Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-5-carboxy-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-one

On dissout 5,82 g (0,03 mole) de 5-carboxy-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-one dans 75 ml de dioxanne, on ajoute 4,5 g (0,03 mole) de 3-carboxybenzaldéhyde, puis 15 ml d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe modérément la solution au bain de vapeur pendant 30 minutes tout en agitant de temps à autre. On refroidit le mélange solide, on le dilue avec un volume égal d'eau et on le conserve dans un réfrigérateur pendant une heure. On sépare le produit par filtration, on le lave avec de l'eau et on le sèche. Par recristallisation dans du diméthylformamide, on obtient le composé désiré d'un point de fusion de 335°C (décomposition).

EXEMPLES 63 et 64

On prépare les composés ci-après par un procédé analogue à celui décrit à l'exemple 62 :

1a (Z)-3'-carboxy-4-hydroxy-2-benzylidène-5-carboxy-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-one, point de fusion : 332°C (décomposition),  
 1a (Z)-4'-(tétrazol-5-yl)-2-benzylidène-5-carboxy-6-hydroxy-benzofuran-3(2H)-one, point de fusion : 327-328°C (décomposition).

EXEMPLE 65

(Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-5-méthoxycarboxybenzofuran-3(2H)-one

On agite 5,39 g (0,028 mole) de 3-acétyl-4-hydroxybenzoate de méthyle dans 200 ml de dioxanne à une température de 40°C et on ajoute goutte à goutte 1,5 ml de brome. Après 45 minutes, on évapore la solution incolore pour obtenir une huile de couleur paille que l'on dissout dans un mélange d'éthanol et d'eau (75/15 ml). On ajoute 6 g d'acétate de sodium et on agite la solution à la température ambiante pendant 5 minutes. On verse la solution rouge sur 100 g de glace et on l'extract avec du chloroforme. Par évaporation de l'extrait de chloroforme, on obtient la 5-méthoxy-carbonylbenzofuran-3(2H)-one sous forme d'une huile rouge orange (pureté de 65% au spectre de résonance magnétique nucléaire).

On dissout immédiatement ce produit dans 50 ml de dioxanne, on ajoute 4,5 g (0,03 mole) de 3-carboxybenzaldéhyde, puis 10 ml d'acide chlorhydrique concentré et ensuite, on chauffe la solution au bain de vapeur pendant 15 minutes. On effectue le

même traitement que celui décrit à l'exemple 49 avec recristallisation dans du diméthylformamide pour obtenir l'aurone désirée d'un point de fusion de 280°C.

EXAMPLE 66

5      (Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-6-acétamidobenzofuran-3(2H)-one

(a) On agite 54,5 g (0,5 mole) de 3-aminophénol et 200 ml d'anhydride acétique, puis on chauffe au bain de vapeur pendant 2 heures. On évapore le liquide de couleur paille sous vide pour obtenir une huile visqueuse que l'on chauffe à une température de 110 à 120°C en ajoutant progressivement 170 g (1,27 mole) de chlorure d'aluminium avec agitation. Après 30 minutes, on refroidit un peu le produit solide et on le décompose soigneusement avec un mélange de glace et d'eau (environ 500 g), puis avec 200 ml d'acide chlorhydrique concentré, tout en agitant convenablement et en chauffant légèrement au bain de vapeur. Tout en refroidissant, on sépare le solide cristallin par filtration, on le lave avec de l'eau et on le sèche pour obtenir le composé désiré, à savoir la 2-hydroxy-4-acétamido-acétophénone d'un point de fusion de 140°C.

20       (b) On dissout 14 g (0,072 mole) du produit obtenu sub (a) dans 300 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute la solution ainsi obtenue à une suspension agitée de 32 g (0,143 mole) de bromure de cuivre(II) dans 100 moles d'acétate d'éthyle. On chauffe le mélange à reflux pendant 4 heures, puis on le filtre à chaud et on évapore le filtrat sous vide pour obtenir une huile qui cristallise. On transforme ce solide en benzofurannone que l'on fait réagir avec du 3-carboxybenzaldéhyde (comme décrit à l'exemple 65). Toutefois, au cours de cette réaction, on désacyle partiellement le produit et on le soumet à une réaction complémentaire avec 20 ml d'anhydride acétique dans des conditions de reflux pour le transformer en un composé complètement acétylé. On verse ce mélange réactionnel sur 100 g de glace et on hydrolyse l'anhydride acétique en excès. Par filtration, on sépare le solide obtenu et on le recristallise dans un mélange d'acide acétique glacial et d'eau (50% en volume/volume) pour obtenir la (Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-6-acétamidobenzofuran-3(2H)-one d'un point de fusion de 305°C (décomposition).

EXAMPLE 67

40      (Z)-4'-chloro-2-benzylidène-5-n-butoxycarbonyl-benzofuran-3(2H)-one

On met 3 g (0,01 mole) de (Z)-4'-chloro-2-benzylidène-5-carboxybenzofuran-3(2H)-one en suspension dans 50 ml de n-butanol, on ajoute goutte à goutte 1,5 ml d'acide sulfurique concentré tout en agitant, puis on chauffe le mélange à reflux pendant 5 heures. Lors du refroidissement, la solution jaune obtenue dépose des cristaux jaunes d'uveteux en aiguilles de l'ester n-butylique désiré. On sépare les cristaux par filtration, on les lave avec du n-butanol froid, puis avec de l'éther diéthylique et enfin, on les sèche ; point de fusion : 154°C.

EXEMPLE 68

(E)-4'-chloro-2-benzylidène-5-n-butoxycarbonylbenzofuran-3(2H)-one

On dissout 1 g de (Z)-4'-chloro-2-benzylidène-5-n-butoxycarbonylbenzofuran-3(2H)-one dans 800 ml de benzène et on irradie la solution ainsi obtenue pendant 15 heures dans un réacteur photochimique "Hanovia" de 1 litre. On évapore la solution sous vide pour obtenir 1 g d'un solide d'un point de fusion d'environ 130° et dans lequel le rapport entre les isomères E/Z est de 75/25 (sur la base du spectre de résonance magnétique nucléaire et de la chromatographie liquide sous haute pression).

On soumet 500 mg de ce solide à une chromatographie dans une colonne du gel de silice "Sorbsil" (200 g) en utilisant du benzène comme solvant de développement, puis on recueille les fractions contenant l'isomère (E) se déplaçant plus rapidement. On rassemble ces fractions et on les évapore pour obtenir un solide cristallin jaune ; rendement : 350 mg d'un produit d'un point de fusion de 142°C et ayant un rapport de 88/12 entre les isomères E/Z.

On recristallise 200 mg de ce solide dans un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole (40-60°C) (1/3 en volume/volume) pour obtenir 130 mg d'un solide cristallin d'un point de fusion de 142°C et présentant un rapport de 92,5/7,5 entre les isomères E/Z.

On prépare les formulations ci-après en utilisant, comme ingrédient actif, le composé (Z)-3'-carboxy-2-benzylidène-5-chlorobenzofuran-3(2H)-one et l'on peut également préparer des formulations analogues avec d'autres composés solides de l'invention.

EXEMPLE 69

On prépare des gélules dures en utilisant les ingrédients suivants :

	<u>Quantité (mg/gélule)</u>
5 Composé actif	250
Amidon séché	200
Stéarate de magnésium	10

On mélange les ingrédients ci-dessus et on remplit des gélules dures avec le mélange obtenu.

EXEMPLE 70

On prépare une formulation pour comprimés en utilisant les ingrédients suivants :

	<u>Quantité (mg/comprimé)</u>
15 Composé actif	250
Cellulose microcristalline	400
Dioxyde de silicium fumé	10
Acide stéarique	5

On mélange ces composants, puis on les presse pour former des comprimés.

EXEMPLE 71

On prépare une solution d'aérosol contenant les composants suivants :

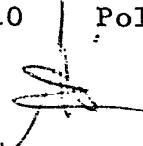
	<u>% en poids</u>
25 Ingrédient actif	0,25
Ethanol	29,75
Agent de propulsion 22 (chlorodifluorométhane)	70

On mélange le composé actif avec de l'éthanol et on ajoute le mélange obtenu à l'agent de propulsion 22, on le refroidit à -30°C et on le transfère dans un dispositif de remplissage. On charge ensuite la quantité requise dans un récipient en acier inoxydable et on dilue davantage avec une quantité dosée d'agent de propulsion. Ensuite, on adapte les unités à soupapes sur le récipient.

EXEMPLE 72

35 On prépare une formulation pour suppositoires contenant 200 mg du composé et en utilisant les ingrédients suivants :

Composé actif	200 mg
Polyéthylène-glycol 1000	750 mg
40 Polyéthylène-glycol 4000	250 mg.



On mélange le composé actif dans les bases glycoliques fondues, puis on verse le mélange dans des moules appropriés pour suppositoires afin d'obtenir le poids de remplissage actif.

5      EXEMPLE 73

On prépare un onguent de la formulation suivante :

Composé actif                            1% en poids

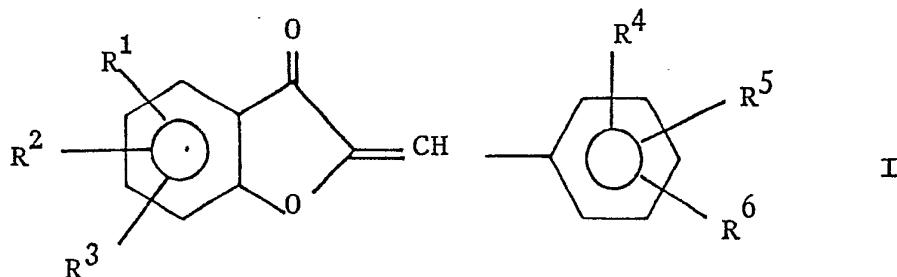
Paraffine molle blanche, pour compléter à 100%.

10      On ajoute le composé actif à la paraffine fondu,  
          puis on laisse refroidir le mélange.



REVENDICATIONS

## 1. Composé répondant à la formule :

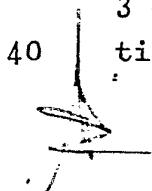


10 dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe cycloalkyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué, un groupe haloalkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe amido, un groupe amino, un groupe cyano, un groupe hydroxy, un groupe nitro, un groupe alcényle contenant 2 à 4 atomes de carbone, un groupe carboxy, un groupe tétrazol-5-yle ou un groupe -CH=CHCOOH, ou encore R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup>, pris ensemble, représentent un groupe de formule -CH=CH-CH=CH-, à condition qu'au moins un des radicaux R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> soit un groupe carboxy, un groupe tétrazol-5-yle ou un groupe -CH=CHCOOH, ou les sels ou esters pharmaceutiquement acceptables de ce composé.

25 2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'au moins un des radicaux R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> est différent de l'hydrogène.

30 3. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'au moins un des radicaux R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> est un atome d'halogène, un groupe cycloalkyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué, un groupe haloalkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe amido, un groupe cyano, un groupe nitro, un groupe carboxy, un groupe tétrazol-5-yle ou un groupe -CH=CHCOOH.

35 4. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'au moins un des radicaux R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> est différent de l'hydrogène, tandis qu'au moins un des radicaux R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> est un atome d'halogène, un groupe cycloalkyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué, un groupe haloalkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone,



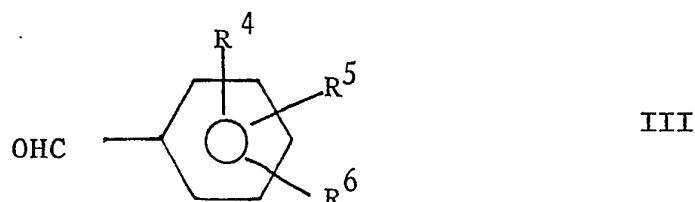
un groupe amido, un groupe cyano, un groupe nitro, un groupe carboxy, un groupe tétrazol-5-yle ou un groupe  $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$ .

5. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que  $\text{R}^1$  est un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, un atome d'halogène ou un groupe carboxy,  $\text{R}^2$  et  $\text{R}^3$  représentent chacun un atome d'hydrogène,  $\text{R}^4$  représente un groupe carboxy, un groupe tétrazol-5-yle ou un groupe  $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$ , tandis que  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$  représentent chacun un atome d'hydrogène.

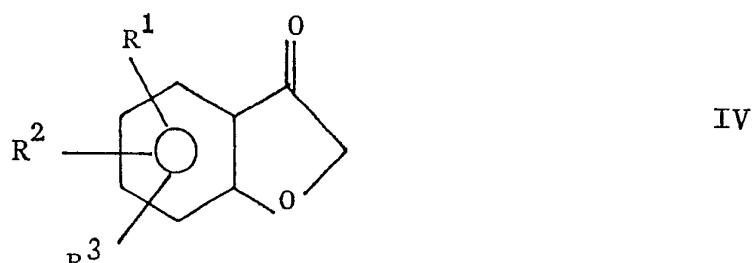
10. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que  $\text{R}^1$  est un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe carboxy ou un atome d'halogène,  $\text{R}^2$  et  $\text{R}^3$  représentent chacun un atome d'hydrogène,  $\text{R}^4$  représente un groupe carboxy ou un groupe  $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$ , tandis que  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$  représentent chacun un atome d'hydrogène.

15. Composé suivant la revendication 1, utilisé en chimiothérapie prophylactique d'états d'hypersensibilité immédiate tels que l'asthme.

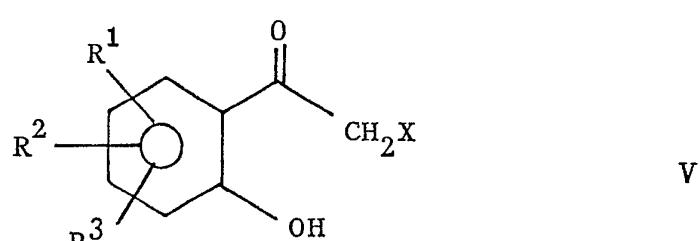
20. Procédé de préparation d'un composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un benzaldéhyde de formule :



avec (a) une benzofurannone de formule :



ou (b) une acétophénone  $\omega$ -substituée de formule :



où X est un groupe qui s'éloigne, cette réaction étant éventuellement suivie (lorsqu'un ou plusieurs des radicaux R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> est ou sont un groupe cyano) d'une réaction avec un azide pour obtenir le composé tétrazol-5-yle correspondant.

5 9. Formulation pharmaceutique comprenant, comme ingrédient actif, un composé suivant la revendication 1 associé à un support approprié et pharmaceutiquement acceptable.

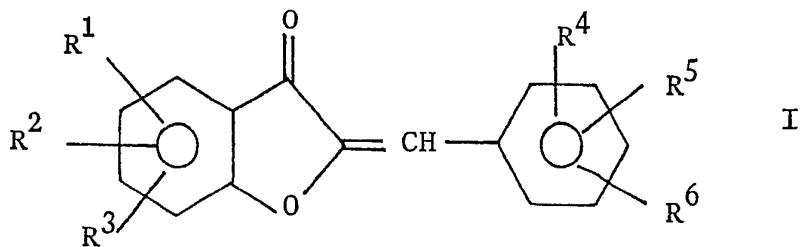
10 10. Formulation pharmaceutique comprenant, comme ingrédient actif, un composé suivant la revendication 2, associé à un support approprié et pharmaceutiquement acceptable.

11. Formulation pharmaceutique comprenant, comme ingrédient actif, un composé suivant la revendication 3, associé à un support approprié et pharmaceutiquement acceptable.

15 12. Formulation pharmaceutique comprenant, comme ingrédient actif, un composé suivant la revendication 5, associé à un support approprié et pharmaceutiquement acceptable.

13. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est préparé par un procédé suivant la revendication 8.

20 14. Procédé de traitement d'un être humain ou d'un animal souffrant ou susceptible de souffrir d'un état d'hypersensibilité immédiate, caractérisé en ce qu'il consiste à administrer un composé de formule :



30 dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe cycloalkyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué, un groupe haloalkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe amido, un groupe amino, un groupe cyano, un groupe hydroxy, un groupe nitro, un groupe alcényle contenant 2 à 4 atomes de carbone, un groupe carboxy, un groupe tétrazol-5-yle ou un groupe -CH=CHCOOH, ou encore R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup>, pris ensemble, représentent un groupe de formule -CH=CH-CH=CH-,

à condition qu'au moins un des radicaux  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  soit un groupe carboxy, un groupe tétrazol-5-yle ou un groupe  $-CH=CHCOOH$ , ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

5                   15. Procédé suivant la revendication 14, caractérisé en ce qu'il consiste à administrer un composé de formule (I) dans laquelle au moins un des radicaux  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  est un atome d'halogène, un groupe cycloalkyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué, un groupe haloalkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe amido, un groupe cyano, un groupe nitro, un groupe carboxy, un groupe tétrazol-5-yle ou un groupe  $-CH=CHCOOH$ , ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

10

