



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2011/03/30

(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2011/10/13

(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2012/09/25

(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2011/050707

(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2011/124827

(30) Priorité/Priority: 2010/03/30 (FR1052334)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 307/79* (2006.01),
C07B 45/04 (2006.01)

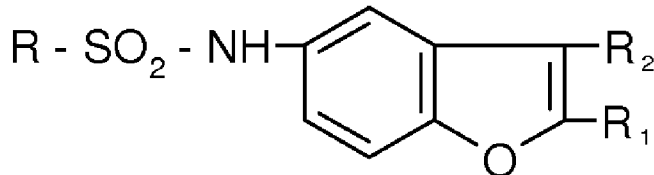
(71) Demandeur/Applicant:
SANOFI, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
PRIEM, THOMAS, FR;
VAYRON, PHILIPPE PAUL, FR

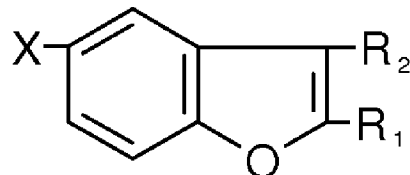
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DE SULFONAMIDO-BENZOFURANE

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING SULFONAMIDO-BENZOFURAN DERIVATIVES



I



II

(57) Abrégé/Abstract:

L'invention se rapporte à un procédé de préparation de dérivés de 5-sulfonamido- benzofurane de formule générale: formule (I) dans laquelle R représente un groupe alkyle ou aryle et R1 et R2 représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle ou aryle. Selon l'invention, les composés de formule I sont préparés en couplant un dérivé de benzofurane de formule générale II, où X représente chlore, brome ou iode ou un groupe sulfonate :: formule (II) avec un dérivé de sulfonamide de formule R-SO2-NH2, en présence d'un agent basique et d'un système catalytique formé d'un complexe entre un composé de palladium et un ligand.

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/124827 A1(43) Date de la publication internationale
13 octobre 2011 (13.10.2011)(51) Classification internationale des brevets :
C07D 307/79 (2006.01) C07B 45/04 (2006.01)(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2011/050707(22) Date de dépôt international :
30 mars 2011 (30.03.2011)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1052334 30 mars 2010 (30.03.2010) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, Avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : PRIEM,
Thomas [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis Département
Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
VAYRON, Philippe, Paul [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR).(74) Mandataires : JACOBSON, Claude et al.; Cabinet
LAVOIX, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75009 Paris
(FR).(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

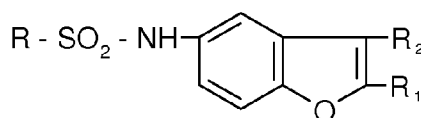
— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

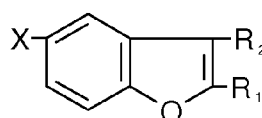
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : PROCESS FOR PREPARING SULFONAMIDO-BENZOFURAN DERIVATIVES

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DE SULFONAMIDO-BENZOFURANE



I



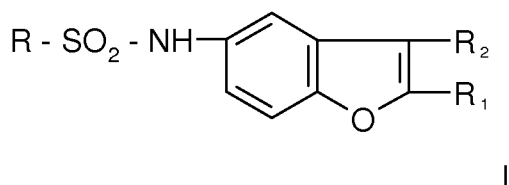
II

(57) Abstract : The invention relates to a process for preparing 5-sulfonamido-benzofuran derivatives of general formula: formula (I) in which R represents an alkyl or aryl group and R₁ and R₂ represent hydrogen or an alkyl or aryl group. According to the invention, the compounds of formula I are prepared by coupling a benzofuran derivative of general formula II, where X represents chlorine, bromine or iodine or a sulfonate group: formula (II) with a sulfonamide derivative of formula R-SO₂-NH₂, in the presence of a basic agent and of a catalyst system formed from a complex between a palladium compound and a ligand.(57) Abrégé : L'invention se rapporte à un procédé de préparation de dérivés de 5-sulfonamido- benzofurane de formule générale: formule (I) dans laquelle R représente un groupe alkyle ou aryle et R₁ et R₂ représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle ou aryle. Selon l'invention, les composés de formule I sont préparés en couplant un dérivé de benzofurane de formule générale II, où X représente chlore, brome ou iode ou un groupe sulfonate :: formule (II) avec un dérivé de sulfonamide de formule R-SO₂-NH₂, en présence d'un agent basique et d'un système catalytique formé d'un complexe entre un composé de palladium et un ligand.

PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DE SULFONAMIDO-
BENZOFURANE

La présente invention se rapporte d'une manière générale à un procédé de préparation de dérivés de sulfonamido-benzofurane.

Plus précisément, l'invention concerne un procédé pour la préparation de dérivés de 5-sulfonamido-benzofurane de formule générale:



dans laquelle R représente un groupe alkyle ou aryle et R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène ou un groupe alkyle ou aryle.

Dans la formule I ci-dessus R, R_1 ou R_2 représente, en particulier, un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 - C_8 notamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C_1 - C_4 tel que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle ou tert-butyle ou encore un groupe phényle substitué ou non substitué.

Parmi le groupe R, on peut citer le méthyle et parmi le groupe R_1 , on peut citer le n-butyle.

En outre, dans cette formule I, parmi le groupe R on peut citer le méthyle, parmi le groupe R_1 on peut citer le n-butyle et parmi le groupe R_2 on peut citer l'hydrogène.

Parmi les composés de formule I ci-dessus, le 2-n-butyl-5-sulfonamido-benzofurane décrit dans la demande de brevet WO 02/48132 s'est révélé particulièrement utile comme produit intermédiaire pour la préparation finale de dérivés aminoalkoxybenzoyl-benzofurane en particulier pour la préparation du 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-méthanesulfonamido-benzofurane communément dénommé dronédarone ainsi que de ses sels pharmaceutiquement acceptables. Ce dérivé de méthanesulfonamido-benzofurane a été décrit dans le brevet EP0471609 de même que ses applications thérapeutiques notamment dans le domaine cardiovasculaire où il s'est révélé particulièrement intéressant par exemple comme agent antiarythmique.

On a décrit dans la demande de brevet WO 02 48132, citée précédemment, un procédé pour la synthèse de la dronédarone mettant en œuvre le 2-n-butyl-5-nitro-benzofurane que l'on réduit, sous pression, avec l'hydrogène en présence d'oxyde de

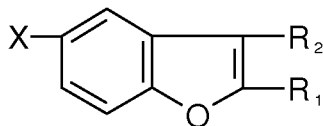
platine comme catalyseur pour former le 2-n-butyl-5-amino-benzofurane. Ce dérivé de benzofurane est ensuite soumis à l'action du chlorure de méthanesulfonyle, ce qui fournit le 2-n-butyl-5-méthanesulfonamido-benzofurane que l'on traite par le chlorure de 4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyle pour obtenir la dronédarone.

Toutefois, ce procédé n'est pas dépourvu d'inconvénients inhérents notamment au type de réaction utilisée ou aux réactifs mis en œuvre à savoir une hydrogénation sous pression qui comporte un risque industriel ainsi qu'un traitement avec le chlorure de méthanesulfonyle, réactif dangereux qui peut générer des impuretés génotoxiques (méthanesulfonates).

La recherche d'un procédé de préparation du 2-n-butyl-5-méthanesulfonamido-benzofurane capable de pallier ces inconvénients et désavantages reste donc d'un intérêt primordial.

On a maintenant trouvé qu'il est possible d'obtenir ce dérivé de méthanesulfonamido-benzofurane, avec bon rendement, par mise en œuvre de réactifs et d'étapes réactionnelles exempts des désavantages et inconvénients rapportés précédemment puisque ne faisant appel ni à une réaction d'hydrogénation catalytique sous pression ni à l'utilisation de chlorure de méthanesulfonyle.

Selon l'invention, les dérivés de 5-sulfonamido-benzofurane de formule I peuvent être préparés en couplant un dérivé de benzofurane de formule générale:



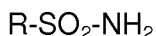
II

dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment et X représente chlore, brome ou iode ou un groupement sulfonate de formule générale:



III

dans laquelle R_3 représente un groupement trifluorométhane ($-CF_3$) ou imidazolyle, avec un dérivé de sulfonamide de formule générale:



IV

dans laquelle R a la même signification que précédemment et ce, en présence d'un agent basique et d'un système catalytique formé d'un complexe entre un composé du palladium et un ligand, ce qui fournit les composés désirés.

Le complexe du palladium, utilisé dans le procédé de l'invention, se présente généralement sous la forme d'un composé du palladium (0) tel que par exemple :

- le tris (dibenzylidèneacétone)dipalladium(0), ci-après dénommé " $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ " ou, avantageusement,
- le bis (dibenzylidèneacétone) palladium (0), ci-après dénommé " $\text{Pd}(\text{dba})_2$ "

et d'un ligand choisi généralement parmi des phosphines, habituellement des biarylphosphines.

Ces biarylphosphines sont, en général, substituées de diverses manières. Ainsi, le cycle aryle, tel que phényle, non porteur de l'atome de phosphore peut être mono- ou, notamment, polysubstitué par exemple par le groupe isopropyle tandis que le cycle aryle, notamment phényle, porteur de l'atome de phosphore peut être, de surcroît, mono- ou polysubstitué. Par exemple, ce cycle aryle ne comporte pas d'autres substituants que l'atome de phosphore.

L'atome de phosphore, quant à lui, peut être lui-même substitué, par exemple mono- ou, notamment, disubstitué, par exemple par des groupes alkyles ou cycloalkyles tels que tert-butyle ou cyclohexyle.

A titre d'exemple, les composés suivants peuvent être utilisés comme ligands :

- ✧ le 2-(di-tert-butylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphényle, ci-après dénommé " ligand L1 " ,
- ✧ le 2-(di-cyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphényle, ci-après dénommé " ligand L2",
- ✧ le 2-(di-cyclohexylphosphino)-2',6'-diméthoxy-1,1'-biphényle, ci-après dénommé " ligand L3",
- ✧ le 2-(di-tert-butylphosphino)-3,4,5,6-tétraméthyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphényle, ci-après dénommé " ligand L4".

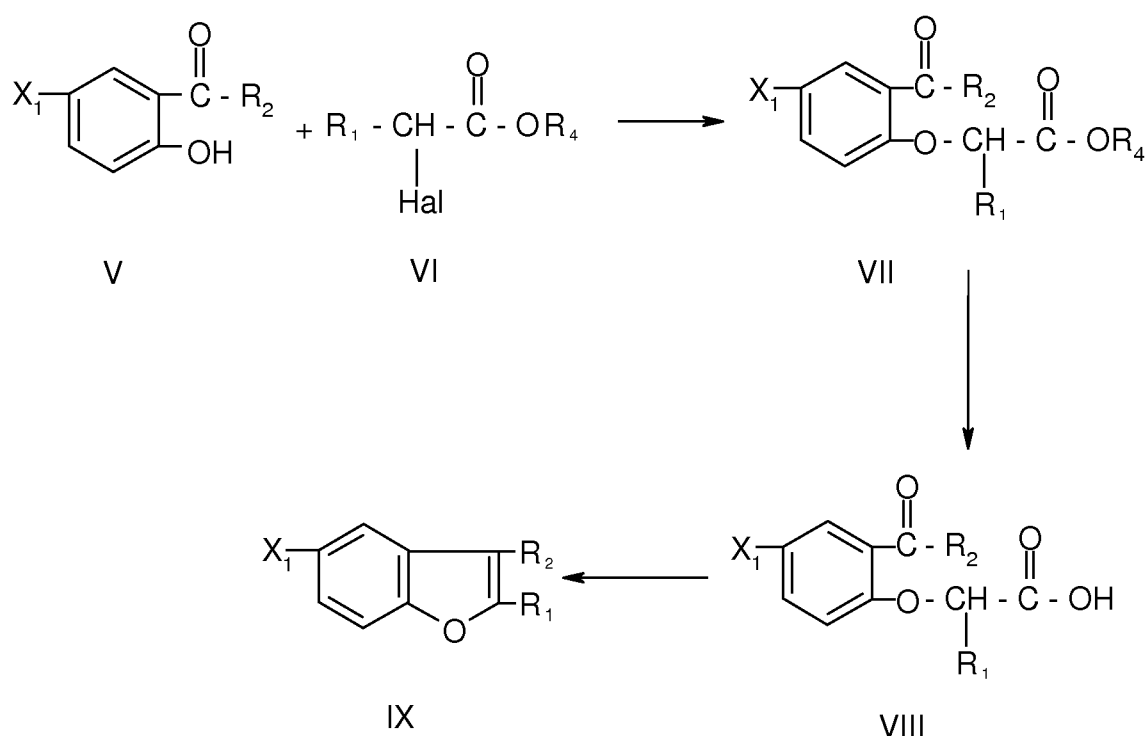
Le ligand L1 est particulièrement avantageux.

L'agent basique utilisé dans le procédé selon l'invention peut-être choisi parmi notamment des alcoolates, mais plus généralement parmi des bases plus faibles telles que des phosphates ou des carbonates, par exemple des phosphates de métal alcalin ou des carbonates de métal alcalin comme le phosphate tripotassique, le carbonate de potassium ou le carbonate de césium.

En général, la réaction de couplage est entreprise à chaud, par exemple à une température comprise entre 60°C et 120°C, et dans un solvant approprié. Celui-ci peut correspondre à un alcool tel que par exemple le tert-butanol, à un éther tel que par exemple le tétrahydrofurane ou le dioxane ou à un hydrocarbure, de préférence aromatique, tel que par exemple le toluène. Le dioxane constitue toutefois un solvant de choix dans le cadre de la présente invention.

Les composés de départ de formule II peuvent être préparés de différentes manières selon leur structure chimique, comme décrit dans ce qui suit.

A.- Les composés de formule II dans laquelle X représente chlore, brome ou iode peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



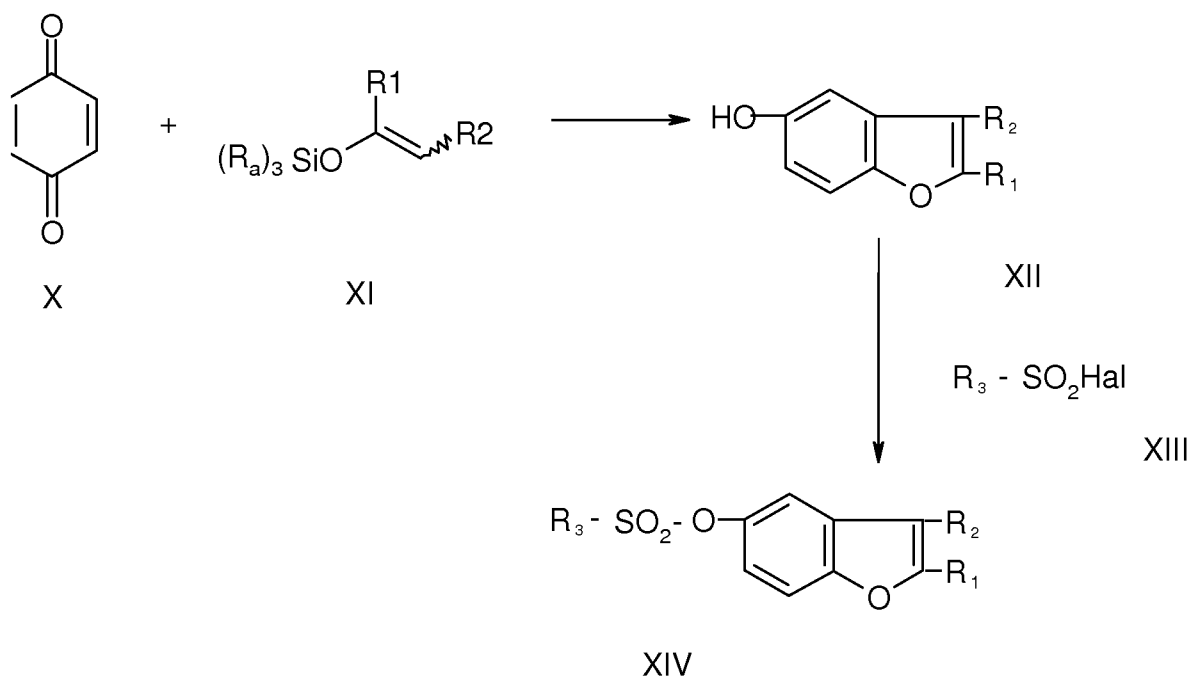
c'est-à-dire au départ d'un dérivé 2-hydroxy-phényle de formule V dans laquelle R₂ a la même signification que précédemment et X₁ représente chlore, brome ou iode, que l'on fait réagir avec un haloester de formule VI dans laquelle R₁ a la même signification que précédemment, Hal représente un halogène, de préférence brome, et R₄ représente un groupe alkyle en C₁-C₄, tel que par exemple éthyle, pour former un ester de formule VII dans laquelle R₁, R₂, R₄ et X₁ ont la même signification que précédemment.

La réaction se déroule généralement par chauffage dans un solvant approprié, en particulier un solvant polaire comme le N,N-diméthylformamide et en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin.

L'ester de formule VII est ensuite saponifié dans un solvant, notamment un éther, et en présence d'un agent basique approprié tel qu'un hydroxyde de métal alcalin pour former le sel correspondant d'un dérivé d'acide carboxylique qui est ensuite traité par un acide fort, dans un solvant tel qu'un hydrocarbure aromatique, pour donner le dérivé d'acide carboxylique de formule VIII dans laquelle R_1 , R_2 et X_1 ont la même signification que précédemment.

Dans une étape ultérieure, le dérivé d'acide carboxylique de formule VIII est alors cyclisé par chauffage en présence d'un halogénure de benzènesulfonyle et d'un accepteur d'acide tel qu'une amine tertiaire, la réaction se déroulant généralement par chauffage dans un solvant tel qu'un hydrocarbure aromatique, pour donner les composés de formule IX dans laquelle X_1 , R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment c'est-à-dire les composés désirés de formule II.

B.- Les composés de formule II dans laquelle X représente un groupe sulfonate peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant:

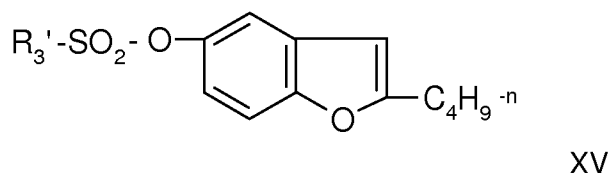


à savoir au départ de 1,4-benzoquinone de formule X que l'on traite par un éther d'énol silylé de formule XI dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment et

R_a représente un groupe alkyle en C1-C4, linéaire ou ramifié, ou un groupe phényle, pour former les dérivés de 5-hydroxy-benzofurane de formule XII dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment.

Le composé de formule XII est alors couplé avec un dérivé sulfonyle de formule XIII dans laquelle Hal a la même signification que précédemment, de préférence chlore, et R_3 a la même signification que précédemment et ce, en présence d'un accepteur d'acide, ce qui fournit les dérivés sulfonates de formule XIV dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont la même signification que précédemment c'est-à-dire les composés désirés de formule II.

Les dérivés de benzofurane de formule générale:



dans laquelle R'_3 représente un groupe trifluorométhane ou imidazolyne, représentent un autre objet de la présente invention.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention. Dans ces exemples, on utilise les abréviations ci-dessous:

CCM : chromatographie sur couche mince

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance

HPTLC : chromatographie sur couche mince à haute performance

RMN : résonance magnétique nucléaire

K_3PO_4 : phosphate tripotassique

Cs_2CO_3 : carbonate de césium

THF : tétrahydrofurane

PREPARATIONS

- A. 2-(4-Bromo-2-formylphénoxy)-hexanoate d'éthyle (composé VII : $R_1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$; $R_2 = \text{H}$; $R_4 = \text{C}_2\text{H}_5$; $X_1 = \text{Br}$)

Dans un réacteur équipé, 8,9g de carbonate de potassium (64,3 mmol.) et 45 ml de N,N-diméthylformamide sont chargés puis chauffés à 55° C sous agitation. Une solution de 22g de 2-hydroxy-5-bromo-benzèneformaldéhyde (composé VIII : $X_1 = \text{Br}$) (107,2 mmol.) dans 40 ml de N,N-diméthylformamide est alors coulée goutte à goutte sur le mélange à 55°C, puis l'ampoule de coulée est rincée avec 10ml de N,N-diméthylformamide. Le milieu est agité à 55°C pendant 30 minutes puis chauffé 80°C. 20,8 ml de 2-bromo-hexanoate d'éthyle (composé IX : $R_1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$; $R_4 = \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{Hal} = \text{Br}$) (112,6 mmol.) sont ajoutés, et l'ampoule de coulée est rincée avec 10ml de N,N-diméthylformamide. Le milieu réactionnel est maintenu à 80°C sous agitation : l'évolution de la réaction est suivie par CCM (éluant : méthylcyclohexane / acétate d'éthyle : 7/1 ; R_f du composé VIII : 0,53 ; R_f du composé X : 0,44).

En fin de réaction, la température du milieu réactionnel est ramenée à 20°C puis 100 ml d'eau désionisée sont ajoutés lentement, conduisant à la démixion d'une huile. Cette huile est décantée et séparée de la phase aqueuse, puis lavée avec 100ml d'eau. Après décantation et séparation, l'huile est diluée avec 60ml de toluène puis cette phase organique est lavée à nouveau avec 100ml d'eau désionisée. Cette dernière phase aqueuse est contre-extraite 60 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées puis concentrées à l'évaporateur rotatif pour obtenir 34,9 g du composé X désiré sous forme d'une huile jaune orangé.

Rendement : 95%

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) : δ 0,93 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) ; 1,23 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$) ; 1,36-1,43 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) ; 1,46-1,54 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$) ; 1,99-2,05 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$) ; 4,20 (q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$) ; 4,71 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H, $-\text{CH}_2\text{-CH-O-}$) ; 6,71(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H, ArH) ; 7,56 (dd, $J=9$ et $2,6\text{Hz}$, 1H, ArH) ; 7,94 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H, ArH) ; 10,49(s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 188,3 - 170,6 - 159,3 - 138,1 - 131,1 - 126,9 - 115,2 - 114,5 - 77,4 - 61,6 - 32,3 - 27,3 - 22,3 - 14,2 - 13,9 ppm

De la même manière mais au départ de 10 g ou de 50 g de composé V, on a obtenu le composé VII désiré avec des rendements de 98% et de 94% respectivement.

B. Acide 2-(4-bromo-2-formylphénoxy)-hexanoïque (composé VIII : $R_1 = n-C_4H_9$; $R_2 = H$; $X_1 = Br$)

Dans un réacteur équipé, 60 g de 2-(4-bromo-2-formylphénoxy)-hexanoate d'éthyle (composé X) (0,17 mmol.) et 52 ml de méthyl tert-butyl éther sont chargés. On ajoute, à 20°C, 78 ml d'eau désionisée et une solution de 9,37 g d'hydroxyde de sodium à 23% (0,23 mmol.) dans 31,4g d'eau désionisée. Le milieu réactionnel est chauffé à 40°C sous agitation et la saponification de l'ester est suivie par CCM (éluant : méthylcyclohexane / acétate d'éthyle 8/2 + quelques gouttes d'acide acétique ; R_f du composé X = 0,52 ; R_f du composé XI = 0,08).

En fin de réaction, la température du milieu réactionnel est ramenée à 20°C et 25,5 g de chlorure de sodium (0,43 mol.) dans 130 ml d'eau désionisée puis 270ml de toluène sont ajoutés. Sous agitation, le milieu réactionnel est acidifié par addition lente de 20 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 37%, sans dépasser 25°C. Les deux phases sont décantées et séparées, puis la phase organique est lavée avec 80ml d'eau désionisée. Après séparation des phases, la phase organique est concentrée sous vide à l'évaporateur rotatif pour conduire à 54,7 g d'une huile rouge, qui cristallise à froid.

Après ré-empatage dans un mélange éther diisopropylique / heptane, 45,5 g de composé XI désiré sont isolés sous forme d'un solide blanc-jaune.

Rendement : 82%

RMN 1H (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,93 (t, $J=7,2Hz$, 3H, $-CH_2-CH_2-CH_3$) ; 1,37-1,44 (m, 2H, $-CH_2-CH_2-CH_3$) ; 1,49-1,57 (m, 2H, $-CH_2-CH_2-CH_2-$) ; 2,05-2,11 (m, 2H, $-CH_2-CH_2-CH-$) ; 4,79 (t, $J=6Hz$, 1H, $-CH_2-CH-CO-$) ; 6,78 (d, $J = 8,8Hz$, 1H, ArH) ; 7,61 (dd, $J=8,8$ et $2,4Hz$, 1H, ArH) ; 7,94 (d, $J=2,4Hz$, 1H, ArH) ; 10,39(s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 188,6 - 174,3 - 158,6 - 138,3 - 132,4 - 127,0 - 115,5 - 114,9 - 77,2 - 32,2 - 27,1 - 22,3 - 13,8 ppm

C. 2-n-Butyl-5-bromo-benzofurane (composé IX : $R_1 = n-C_4H_9$; $R_2 = H$; $X_1 = Br$)

Dans un réacteur équipé, 25,8 ml de chlorure de benzènesulfonyle (0,202 mole ; 1,4 équivalent) et 40ml de toluène sont chargés et le mélange est agité à 80°C.

65ml de triéthylamine anhydre (0,47 mol.) puis 45,2 g d'acide 2-(4-bromo-2-formylphénoxy)-hexanoïque (composé XI) (0,144 mol.) en solution dans 250 ml de toluène sont ajoutés lentement à 80°C. L'avancement de la réaction est suivi par CCM (éluant : méthylcyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20 ; Rf du composé XI = 0,08 ; Rf du composé XII désiré = 0,80).

En fin de réaction, la température du milieu réactionnel est ramenée à 20°C. L'excès de chlorure de benzènesulfonyl est détruit par addition de 250 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium aqueux à 5%. Les phases sont décantées et séparées puis la phase organique est lavée avec un mélange de 70ml d'eau désionisée et 6,8 ml d'acide chlorhydrique à 37%. Les phases sont décantées et séparées puis la phase organique est lavée avec 75 ml d'eau désionisée. La phase organique est lavée avec une solution de 7,73 g d'hydroxyde de sodium en solution dans 67 ml d'eau désionisée. Les phases sont décantées et séparées puis la phase organique est lavée avec une solution de 7,53g de chlorure de sodium dans 70 ml d'eau désionisée. Le pH de la phase aqueuse est ajusté entre 5 et 8 à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique à 7%. Les phases sont décantées et séparées puis la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif pour conduire à 37,2 g d'une huile brune.

Cette huile est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : méthylcyclohexane /acétate d'éthyle : 80/20) pour conduire à 24,3 g de composé XII désiré sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 67%

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) : δ 0,91 (t, J=7,2Hz, 3H, -CH₂-CH₂-CH₃) ; 1,30-1,40 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CH₃) ; 1,61-1,69 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-) ; 2,76 (t, J = 7,4Hz, 2H, -CH₂-CH₂-Cq) ; 6,57(s, 1H, ArH) ; 7,33(dd, J=8,8 et 2Hz, 1H, ArH) ; 7,46 (d, J=8,8Hz, 1H, ArH) ; 7,72 (dd, J=2Hz, 1H, ArH)

EXEMPLES 1 à 5

2-n-Butyl-5-méthanesulfonamido-benzofurane (composé I: R= CH₃ ; R₁= n-C₄H₉, R₂= H)

Dans un tube de 20 ml préalablement séché à l'étuve, sont introduits : 2 équivalents de base et 1,5 équivalent de méthanesulfonamide, 2 %mol. de Pd(dba)₂ et 5 %mol. de 2-(di-tert-butylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphényle (ligand L1). Le tube est bouché avec un septum et inerté à l'argon, puis 1 équivalent de 2-n-butyl-5-bromo-benzofurane (composé IX ou III) en solution dans 10 volumes de solvant sont ajoutés par seringue. Le milieu réactionnel est alors agité et chauffé au reflux du solvant ou à 100°C pendant 24 heures, tout en contrôlant l'évolution de la réaction par CCM (éluant : acétate d'éthyle/méthylcyclohexane 20/80) ou par HPLC. A la fin de la réaction, le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle puis filtré à chaud. Le filtrat est ensuite concentré pour conduire, à froid, à la cristallisation du composé I désiré.

Les résultats suivants ont été obtenus :

Exemple	Base	Solvant	Rendement (%)
1	K ₃ PO ₄	tert-butanol	45
2	Cs ₂ CO ₃	dioxane	100
3	Cs ₂ CO ₃	THF	50
4	Cs ₂ CO ₃	toluène	60
5	K ₃ PO ₄	dioxane	81

EXEMPLE 6

2-n-Butyl-5-méthanesulfonamido-benzofurane (composé I: R= CH₃ ; R₁= n-C₄H₉, R₂= H)

Dans un réacteur équipé, sont introduits sous atmosphère d'argon : 13 g de carbonate de césium (39,9 mmol.), 3 g de méthanesulfonamide (31,5 mmol.), 250 mg de Pd(dba)₂ (0,4 mmol.) et 440 mg de 2-(di-tert-butylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphényle (ligand L1) (1,04 mmol.). 5,5 g de 2-n-butyl-5-bromo-benzofurane (composé IX ou III) (21,7 mmol.) en solution dans 55 ml de dioxane sont alors ajoutés au moyen d'une seringue. Le milieu réactionnel est alors agité et chauffé à 100°C pendant 24 heures.

Le milieu réactionnel est alors dilué avec 40 ml d'acétate d'éthyle et le premier jet de cristallisation est filtré sur Büchner. Après isolement d'un second jet, 3,6 g de composé I désiré sont isolés sous forme d'une poudre blanc-neige.

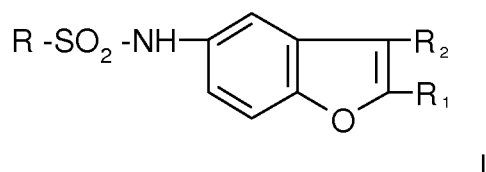
Rendement : 68%

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ 0,91 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ; 1,31-1,40 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ; 1,59-1,66 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) ; 2,47 (s, 3H, CH_3-SO_2-) ; 2,66 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cq}-$) ; 6,27 (s, 1H, ArH) ; 6,61 (dd, $J=8,8$ et 2Hz , 1H, ArH) ; 6,94 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H, ArH) ; 7,02 (dd, $J=8,8\text{Hz}$, 1H, ArH)

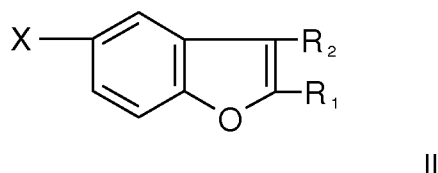
RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : δ 157,6 - 147,2 - 147,0 - 128,6 - 117,9 - 109,4 - 108,8 - 101,8 - 38,3 - 29,3 - 27,4 - 21,6 - 13,6 ppm

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de dérivés de 5-sulfonamido-benzofurane de formule générale :



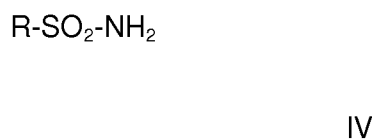
dans laquelle R représente un groupe alkyle ou aryle et R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène ou un groupe alkyle ou aryle, caractérisé en ce que l'on couple un dérivé de benzofurane de formule générale :



dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment et X représente chlore, brome ou iode ou un groupement sulfonate de formule générale :

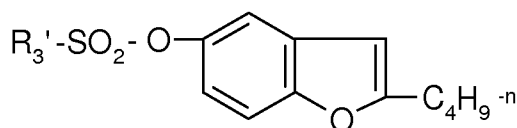


dans laquelle R_3 représente un groupement trifluorométhane ou imidazolyle, avec un dérivé de sulfonamide de formule générale :



dans laquelle R a la même signification que précédemment et ce, en présence d'un agent basique et d'un système catalytique formé d'un complexe entre un composé du palladium et un ligand, ce qui fournit les composés désirés.

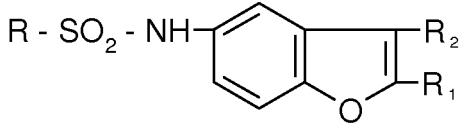
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R, R₁ ou R₂ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₈ ou un groupe phényle substitué ou non substitué.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que R, R₁ ou R₂ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₄.
4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R représente méthyle, R₁ représente n-butyle et R₂ représente l'hydrogène.
5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le composé du palladium est le bis (dibenzylidèneacétone) palladium (0).
6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le composé du palladium est le tris (dibenzylidèneacétone) dipalladium (0).
7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le ligand est le 2-(di-tert-butylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphényle.
8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'agent basique est un phosphate de métal alcalin ou un carbonate de métal alcalin.
9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'agent basique est le phosphate tripotassique, le carbonate de potassium ou le carbonate de césium.
10. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le couplage s'effectue à une température comprise entre 60 °C et 120 °C.
11. Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que le couplage s'effectue dans un solvant choisi parmi un alcool, un éther ou un hydrocarbure aromatique.
12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que le solvant est le dioxane.
13. Dérivés de benzofurane de formule générale:



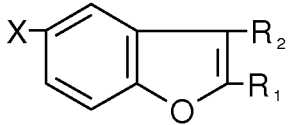
XV

dans laquelle R'₃ représente un groupe trifluorométhane ou imidazolyle.

14. Dérivé de benzofurane selon la revendication 13, dans laquelle R'₃ représente le groupe trifluorométhane.
15. Dérivés de benzofurane selon la revendication 13, dans laquelle R'₃ représente un groupe imidazolyle.



I



II