

Brevet N° 36747
 du 28 janvier 1987
 Titre délivré - 2 JUIN 1987

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



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

Demande de Brevet d'Invention

(1)

I. Requête

La société dite: Laboratoires DELAGRANGE, 1, avenue Pierre- (2)
Brossolette, 91380 CHILLY-MAZARIN, France, représentée par
Monsieur Jacques de Muysen, agissant en qualité de mandataire (3)

dépose(nt) ce vingt-huit janvier 1987 quatre-vingt sept (4)
 à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg;

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
"Nouveaux dérivés de dihydrobenzofuranne - et de chromane - (5)
carboxamides, leurs procédés de préparation et leur utilisation
comme neuroleptiques."

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;
 3. // planches de dessin, en trois exemplaires;
 4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 28 janvier 1987 ;
 5. la délégation de pouvoir, datée de Chilly-Mazarin le 12 janvier 1987 ;
 6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont): (6)

- Jacqueline FRANCESCHINI, 28, avenue Larroumes, 94240 L'HAY-
LES-ROSES, France
- Josette MARGARIT, 69, avenue de Suffren, 75007 PARIS, France

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (7)
brevet déposée(s) en (8) France

le (9) 30 janvier 1986

sous le N° (10) 86.01279

au nom de (11) société anonyme dite: SOCIÉTÉ D'ÉTUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES
DE L'ÎLE-DE-FRANCE
 élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35, boulevard Royal (12)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
 avec ajournement de cette délivrance à // mois. (13)

Le déposant / mandataire: (14)

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
 Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 28 janvier 1987

à 15 heures



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

p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle,

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No. du" - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par" agissant en qualité de mandataire - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14)

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / ~~du modèle d'utilité~~

En France

Du 30 janvier 1986 (No. 86.01279)

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

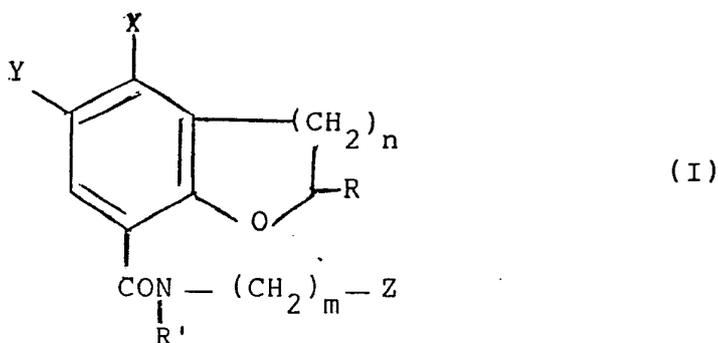
au

Luxembourg

au nom de : Laboratoires DELAGRANGE
91380 CHILLY-MAZARIN (France)

pour : "Nouveaux dérivés de dihydrobenzofuranne - et de chromane -
carboxamides, leurs procédés de préparation et leur
utilisation comme neuroleptiques."

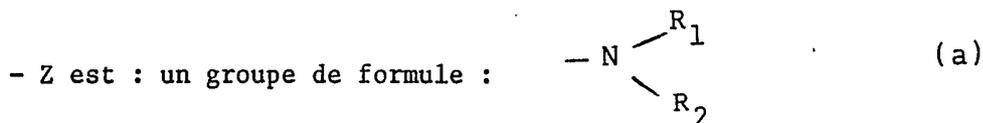
L'invention concerne de nouveaux dérivés de dihydrobenzofuranne- et de chromane-carboxamides de formule (I) :



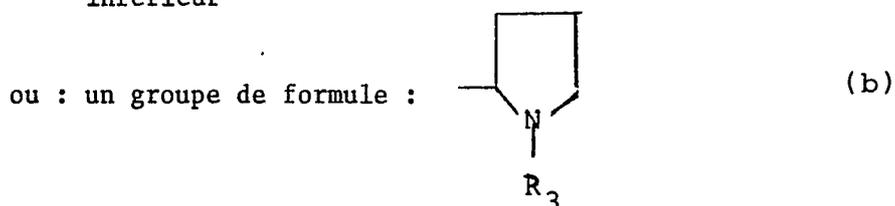
dans laquelle :

- R et R' représentent des atomes d'hydrogène ou des groupes méthyle,
- n est égal à 1 ou 2
- m est égal à 1 ou 2

et :



dans laquelle R₁ et R₂ représentent des groupes alkyle inférieur



dans laquelle R₃ représente un groupe alkyle, alcényle, cycloalkylalkyle ou cycloalcénylalkyle,

- X est un atome d'hydrogène, un groupe amino, méthoxy ou méthyle
- Y est un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe cycloalkylméthylsulfonyle

avec la condition suivante : lorsque n est égal à 1 et que Z est un groupe de formule (b) dans laquelle R_3 représente un groupe alkyle, Y est un groupe cycloalkylméthylsulfonyle.

ou

- Z est défini comme précédemment
- X est un groupe méthoxy ou méthyle
- Y est un groupe alkylsulfamoyle ou alkylsulfonyle.

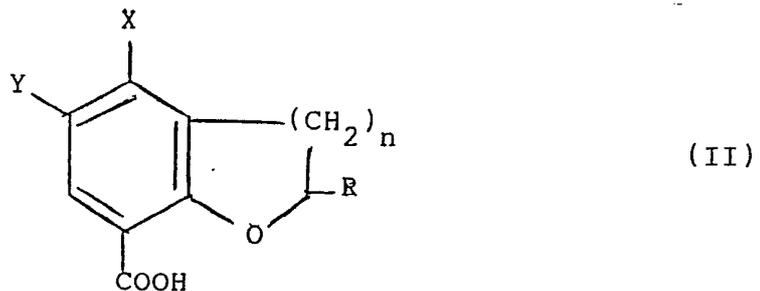
ou

- Z est un groupe de formule (b) dans laquelle R_3 représente un groupe cycloalkylalkyle ou cycloalcénylalkyle
- X est un atome d'hydrogène ou un groupe amino
- Y est un groupe alkylsulfamoyle ou alkylsufonyle.

ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables et leurs isomères optiques.

L'invention concerne également la préparation des composés de formule (I).

Ces composés peuvent être préparés par réaction d'un acide de formule (II) :



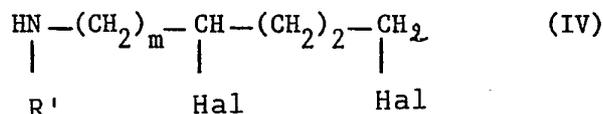
dans laquelle R, X, Y et n sont définis comme précédemment, ou de l'un de ses dérivés réactifs, avec une amine de formule (III) :



dans laquelle m, R' et Z sont définis comme précédemment.

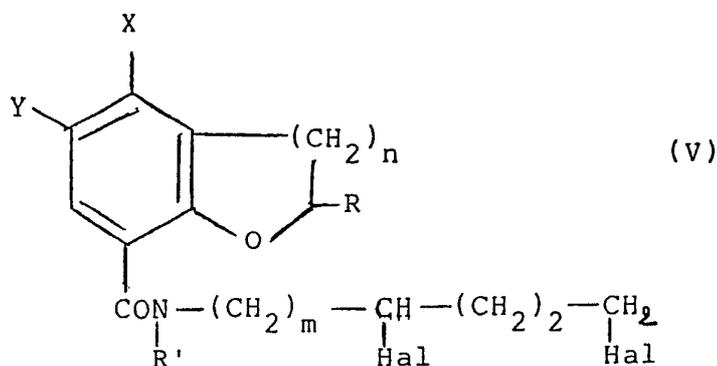
Les composés de formule (I) dans laquelle Z représente un groupe de

formule (b) peuvent également être préparés par réaction d'un acide de formule (II) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses dérivés réactifs, avec une dihaloalkylamine de formule (IV) :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R' et m sont définis comme précédemment,

puis réaction du composé obtenu, de formule (V) :



dans laquelle R, R', X, Y, m, n et Hal sont définis comme précédemment, avec une amine de formule (VI) :



dans laquelle R₃ est défini comme précédemment.

Les dérivés réactifs de l'acide de formule (II) qui sont utilisés dans le procédé de l'invention comprennent, en particulier, les halogénures d'acide, les esters, les anhydrides symétriques et les anhydrides mixtes.

Le dérivé réactif de l'acide de formule (II) peut être utilisé dans la réaction d'amidification, directement après sa préparation ou après

avoir été isolé du milieu réactionnel.

La réaction d'amidification peut être réalisée en présence d'un solvant tel que l'acétone, la méthyléthylcétone, le chloroforme et le diméthylformamide.

Les composés de l'invention peuvent être isolés sous forme de bases ou transformés en sels d'addition d'acide par réaction avec un acide minéral ou organique.

Les isomères optiques des composés de formule (I) peuvent être préparés par combinaison chimique des composés racémiques correspondants, avec un acide optiquement actif ou par réaction d'un acide de formule (II) avec un isomère optique de l'amine de formule (III), ou dans le cas où R est un groupe méthyle, par réaction d'une amine de formule (III) avec un isomère optique de l'acide de formule (II).

Les exemples suivants illustrent la préparation des composés de l'invention :

Exemple 1 : N - (1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) - 5-méthylsulfamoyl 2-méthyl- 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

-Acide 5-chlorosulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 630 g de chlorhydrate sulfurique. On a refroidi à 0°C puis ajouté par portions, 160 g d'acide 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique finement pulvérisés, en maintenant la température entre 0° et 5°C par refroidissement dans un bain de glace.

Le mélange a été agité 1 heure à 5°C et 1 heure à la température ambiante puis versé sur de la glace en agitant et en maintenant la température à 0°C par refroidissement dans un bain glacé et introduction de glace dans le ballon. Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'eau et séchés à l'air.

Poids obtenu : 213 g (Rdt = 85,5%).

-Acide 5-méthylsulfamoyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique.

Dans un ballon de 2 litres, on a introduit 108 g d'une solution aqueuse de méthylamine à 40% et 108 ml d'eau. On a refroidi à 5°C puis ajouté

193 g d'acide 5-chlorosulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique par portions de 10 g en refroidissant dans un bain de glace et sel de manière à maintenir la température à 5°C. Après chaque addition d'acide on a ajouté 14,5 ml d'une solution de 140 ml de lessive de soude à 30% dans 140 ml d'eau.

La solution obtenue a été diluée, filtrée puis acidifiée avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à virage du rouge congo.

Le précipité obtenu a été essoré, lavé et séché à 50°. Après recristallisation dans le méthanol, on a obtenu 119 g d'acide (P.F. = 214°C. rdt = 63%).

-Chlorure de 5-méthylsulfamoyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carbonyle.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 232 g de chlorure de thionyle et 66 g d'acide 5-méthylsulfamoyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique. On a chauffé au bain d'eau jusqu'à dissolution puis rajouté 66 g d'acide et chauffé à nouveau jusqu'à dissolution.

L'excès de chlorure de thionyle a été éliminé par distillation sous vide jusqu'à poids constant puis le résidu a été traité à l'éther de pétrole.

le produit pâteux obtenu a été essoré et séché sous vide.

- N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl)-5-méthylsulfamoyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

Dans un ballon de 2 litres, on a introduit 95 g de 1-cyclohexénylméthyl 2-aminométhyl pyrrolidine et 380 ml de chloroforme. On a refroidi à 5°C puis versé goutte à goutte une solution de 142 g de chlorure de 5-méthylsulfamoyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carbonyle dans 300ml de chloroforme, en maintenant la température entre 5° et 10°C par refroidissement extérieur.

On a laissé ensuite remonter la température puis repris le milieu réactionnel à l'eau. Après élimination du chloroforme, la solution restante a été filtrée et alcalinisée par de l'amoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphtaléine.

Le précipité, solidifié après addition d'éther, a été essoré, lavé à l'eau et séché à 50°C.

Les 170 g de base obtenus ont été dissous à chaud dans 510 ml d'éthanol absolu. La solution bouillante a été filtrée puis les cristaux formés en refroidissant ont été essorés, lavés à l'éthanol et séchés à 50°C.

On a obtenu 101 g de base qui ont été recristallisés dans 300 ml d'éthanol absolu.

Poids obtenu : 86 g (P.F. = 155 - 156°C rdt = 39%).

Exemple 2 : N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 6-méthylsulfamoyl chromane 8-carboxamide.

- Acide 6-chlorosulfonyl chromane 8-carboxylique.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 930 ml de chlorhydrique sulfurique puis ajouté peu à peu, 165 g d'acide 8-chromane carboxylique, en maintenant la température entre 0°C et 10°C par refroidissement. La solution a été agitée 1 heure à 10°C, puis laissée à la température ambiante pendant une nuit. Elle a ensuite été versée peu à peu sur de la glace, en agitant et maintenant la température à 0°C en refroidissant extérieurement et en introduisant de la glace dans le ballon. Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'eau et séchés à l'air. Poids obtenu = 254 g (rdt = 99%).

- Acide 6-méthylsulfamoyl chromane 8-carboxylique

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 207 g d'une solution aqueuse de méthylamine à 40% puis, par portions, 123 g d'acide 6-chlorosulfonyl chromane 8-carboxylique finement pulvérisés, en maintenant la température entre 0° et 5°C, par refroidissement. Le mélange a été maintenu à 5°C pendant 45 minutes puis on a laissé remonter la température. La solution obtenue a été diluée avec 1 litre d'eau, filtrée puis acidifiée par 125 ml d'acide chlorhydrique concentré. L'acide obtenu a été essoré, lavé à l'eau et séché à 50°C. Poids obtenu = 107 g (P.F. = 204°C rdt = 90%).

- N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) - 6-méthylsulfamoyl chromane 8-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 76 g d'acide 6-méthylsulfamoyl chromane 8-carboxylique, 200 ml de chloroforme et 28,5 g de triéthylamine. On a refroidi à 0°C puis ajouté goutte à goutte, 30,5 g de chloroformiate d'éthyle en maintenant la température entre 0° et 5°C, par refroidissement dans un bain glacé. On a agité le mélange à cette température pendant 30 minutes puis ajouté goutte à goutte, entre 0° et 5°C, une solution de 55,5 g de 1-cyclohexénylméthyl 2-aminométhyl pyrrolidine dans 50 ml de chloroforme.

On a ensuite laissé remonter la température puis abandonné le mélange réactionnel pendant une nuit. La solution obtenue a été reprise à l'eau puis le chloroforme a été distillé. Les cristaux de chlorhydrate ont été redissous à chaud après addition de 1,8 litre d'eau. La solution bouillante a été filtrée puis alcalinisée par addition de lessive de soude à 30% jusqu'à virage de la phénolphaléine. L'huile qui s'est formée a été refroidie, décantée et extraite au chlorure de méthylène. On a séché la solution chlorométhylénique sur carbonate de potassium puis distillé de chlorure de méthylène en terminant sous vide, jusqu'à poids constant.

Les 126 g de produit obtenus ont été redissous à chaud dans 250 ml d'éthanol absolu. Les cristaux formés par refroidissement ont été essorés, lavés à l'éthanol et séchés. On a obtenu 99,5 g de produit qui ont été recristallisés dans 200 ml d'éthanol.

Poids obtenu : 90,5 g (P.F. = 144,5°C - 145,5°C - rdt = 72%)

Exemple 3 : Méthane sulfonate de N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinyl-méthyl) 5-cyclopropylméthylsulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydro-benzofuranne 7-carboxamide.

- Acide 5-mercapto 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique.

Dans un ballon de 6 litres, on a introduit 216 g d'acide 5-chlorosulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique, 585 ml d'acide acétique et 348 g d'étain, puis on a ajouté goutte à goutte 1560 ml d'acide chlorhydrique concentré (d= 1,18) en maintenant la température entre 45° et 55°C. On a chauffé ensuite pendant 2 heures à 55°- 60°C jusqu'à dissolution totale de l'étain, puis filtrée la solution qui a été versée dans 12 litres d'eau. Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'eau et séchés à 40°.

Poids obtenu : 130,5 g (P.F. = 158°C - P.M. = 225 - rdt = 79,5%).

- Acide 5-cyclopropylméthylthio 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique.

Dans un ballon de 2 litres, on a dissous 73 g de potasse dans 84 ml d'eau, puis ajouté 387 ml d'éthanol absolu et 130,5 g d'acide 5-mercapto 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique. On a versé ensuite rapidement 86 g de bromure de cyclopropylméthyle puis chauffé au reflux pendant 1 heure. Après addition d'eau, on a filtré puis acidifié la solution par addition d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à virage du rouge congo. Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à 40°C.

Poids obtenu = 133 g (PF = 90°C - rdt = 87%)

- Acide 5-cyclopropylméthylsulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique.

Dans un ballon de 2 litres, on a dissous 133 g d'acide 5-cyclopropyl-méthylthio 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique dans 735 ml d'acide acétique puis ajouté 315 ml d'eau oxygénée à 107,5 volumes. La température s'est élevée de 20° à 40°C.

On a ensuite chauffé au reflux pendant 5 heures, puis distillé la majeure partie de l'acide acétique et repris le résidu par 3 litres d'eau.

Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'eau et séchés à 40°C. Poids obtenu : 133,5 g (PF = 178°C - rdt = 89%).

- N- (1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-cyclopropylméthyl-sulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 97 g d'acide 5-cyclopropyl-méthylsulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique, 350 ml de chloroforme et 34 g de triéthylamine. On a refroidi la solution à 0°C puis ajouté goutte à goutte, 36 g de chloroformiate d'éthyle, en maintenant la température entre 0° et 5°C. On a agité pendant 1 heure entre 0° et 5°C puis versé goutte à goutte, entre 5°C et 10°C, 67 g de 1-cyclohexénylméthyl 2-aminométhyl pyrrolidine. On a agité le mélange

pendant 1 heure, entre 5° et 10°C puis laissé remonter la température. La solution obtenue a été reprise par 2 litres d'eau. On a ajouté de l'acide acétique jusqu'à pH = 4 puis distillé le chloroforme. La solution restante a été filtrée puis alcalinisée par de la lessive de soude à 30% jusqu'à virage de la phénolphtaléine. L'huile formée a été décantée et extraite à l'éther puis la solution étherée a été séchée sur carbonate de potassium. L'éther a été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

Poids obtenu = 146 g (rdt = 94%).

- Méthane sulfonate de N- (1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-cyclopropylméthylsulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

On a dissous 141 g de N(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-cyclopropylméthylsulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide dans 340 ml d'acétate d'éthyle puis ajouté 29 g d'acide méthane sulfonique.

Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'acétate d'éthyle et séchés à 40°C.

On a obtenu 133 g de produit qui ont été redissous à chaud dans 400 ml d'alcool isopropylique.

La solution bouillante a été filtrée avec du noir. Les cristaux formés en refroidissant ont été essorés, lavés à l'alcool isopropylique et séchés à 40°C.

Le produit obtenu a été abandonné à l'air jusqu'à ce que son poids soit devenu stable.

On a obtenu 120 g d'un produit contenant une mole d'eau (PF = 126°C - rdt = 68%).

Exemple 4 : N-(1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 6-cyclopropylméthylsulfonyl chromane 8-carboxamide

- Acide 6-mercapto chromane 8-carboxylique.

Dans un ballon de 6 litres, on a introduit 238 g d'acide 6-chlorosulfonyl chromane 8-carboxylique et 645 ml d'acide acétique. On a chauffé le mélange à 80°C et ajouté 384 g d'étain puis refroidi à

50°C. On a ensuite versé goutte à goutte, 1720 ml d'acide chlorhydrique (d = 1,18) en maintenant la température entre 55° et 60°C d'abord par refroidissement dans un bain glacé puis par chauffage au bain d'eau. On a continué de chauffer ensuite à 60° pendant 3 heures puis on a versé la solution dans 6 litres d'eau. Le précipité formé a été essoré, lavé avec 1 litre d'acide chlorhydrique dilué puis à l'eau et séché à l'air. Poids obtenu : 168 g (PF = 130° - 133°C - rdt = 93%).

- Acide 6-cyclopropylméthylthio chromane 8-carboxylique.

Dans un ballon de 3 litres, on a dissous 90 g de potasse dans 90 ml d'eau puis ajouté 900 ml d'éthanol et 137 g d'acide 6- mercapto chromane 8- carboxylique. On a ensuite versé goutte à goutte, 162 g de tosylate de cyclopropylméthyle à 90%.

On a chauffé au reflux pendant 3 heures puis distillé une partie de l'alcool et repris le résidu à l'eau.

La solution obtenue a été filtrée avec du noir puis acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré.

Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'eau et séchés à l'air. Poids obtenu = 177 g (P.F. = 85°C P.M. = 295 - rdt = 91% en produit sec).

- Acide 6-cyclopropylméthylsulfonyl chromane 8-carboxylique.

Dans un ballon de 3 litres, on a introduit 177 g d'acide 6-cyclopropylméthylthio chromane 8-carboxylique, 780 ml d'acide acétique et 366 ml d'eau oxygénée à 110 volumes. On a chauffé ensuite au bain d'eau pendant 5 heures puis filtré la solution avec du noir et distillé une partie de l'acide acétique.

Le résidu a été repris à l'eau puis le solide obtenu a été essoré, lavé à l'eau et séché à 40°-50°C.

Poids obtenu = 146 g (rdt = 82%).

- N- (1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 6-cyclopropylméthylsulfonyl chromane 8-carboxamide.

Dans un ballon de 2 litres, on a introduit 100 g d'acide 6-cyclopropylméthylsulfonyl chromane 8-carboxylique, 500 ml de chloroforme et 34 g de

triéthylamine. On a refroidi à 0°C et ajouté goutte à goutte, 37 g de chloroformiate d'éthyle en maintenant la température entre 0° et 5°C par refroidissement. On a agité le mélange 30 minutes à 5°C, puis versé goutte à goutte 47,5 g de 1-éthyl 2-aminométhyl pyrrolidine, en maintenant la température entre 5° et 10°C. On a agité ensuite pendant 1 heure à 10°C puis laissé remonter la température.

On a distillé le chloroforme sous vide léger puis repris le résidu à l'eau et l'acide chlorhydrique.

La solution obtenue a été filtrée avec du noir puis alcalinisée par de l'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphtaléine.

Le solide formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à 40°C.

On a obtenu 110 g de produit qui ont été dissous dans 210 ml d'isopropanol. On a ajouté une solution de 9,8 g de gaz chlorhydrique dans 25 ml d'isopropanol jusqu'à virage du rouge de méthyle. Le chlorhydrate formé a été essoré, lavé à l'isopropanol et séché puis dissous dans 450 ml d'eau.

La solution a été filtrée avec du noir et alcalinisée par de l'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphtaléine.

On a obtenu 87 g d'un produit beige (P.F. = 104°-105°C) qui a été purifié de nouveau.

Les 87 g de base ont été dissous dans 160 ml d'isopropanol puis on a ajouté une solution de 7,8 g de gaz chlorhydrique dans 20 ml d'isopropanol jusqu'à virage du rouge méthyle. Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'isopropanol et séchés à 40°C.

On a obtenu 91 g de chlorhydrate qui ont été dissous dans 220 ml d'eau. La solution a été filtrée avec du noir puis alcalinisée par de l'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphtaléine. Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'eau et séchés à 40°C.

Poids obtenu : 82,5 g (P.F. = 106° - 106,5°C - rdt = 60%).

Exemple 5 : N -(1-allyl 2-pyrrolidinylméthyl) 6-cyclopropylméthyl-sulfonyl chromane 8-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 102 g d'acide 6-cyclopropyl-méthylsulfonyl chromane 8-carboxylique, 350 ml d'acétone et 35 g de triéthylamine. On a refroidi à 0°C puis ajouté goutte à goutte, 37 g de chloroformiate d'éthyle. On a agité 20 minutes entre 0° et 5°C puis versé goutte à goutte, 48 g de 1-allyl 2-aminométhyl pyrrolidine, en

maintenant la température entre 5° et 10°C. On a laissé ensuite remonter la température et on a agité le mélange pendant 2 heures. On a essoré le précipité de chlorhydrate de triéthylamine puis distillé l'acétone au bain d'eau en terminant sous vide jusqu'à poids constant. On a repris le résidu à l'eau et acidifié à l'acide acétique jusqu'à pH = 4. La solution obtenue a été filtrée avec du noir puis alcalinisée par de l'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphtaléine. L'huile formée a été décantée et extraite au chlorure de méthylène puis la solution chlorométhylénique a été séchée sur carbonate de potassium. On a ensuite distillé le chlorure de méthylène en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

On a obtenu 134 g d'un produit huileux qui ont été repris dans 300 ml d'éther et séchés à l'air puis à 50°C.

Poids obtenu : 124 g (P.F. = 100°C - rdt = 86%).

On a dissous 120 g de base dans 240 ml d'éthanol absolu puis ajouté une solution de 10,5 g de gaz chlorhydrique dans 50 ml d'éthanol absolu jusqu'à virage du rouge de méthyle. Le chlorhydrate cristallisé en refroidissant, a été essoré vers 10°C, lavé à l'éthanol puis à l'éther et séché à l'air puis à 45°C.

On a obtenu 102 g de chlorhydrate qui ont été dissous dans l'eau. On a ajouté du noir qui a été laissé en contact pendant une heure puis on a filtré, alcalinisé la solution par de l'ammoniaque à 20% et ajouté de l'éther pour favoriser la cristallisation. Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'eau et séchés à l'air puis à l'étuve à 50°C.

Les 90 g de base obtenus ont été recristallisés dans 180 ml d'éthanol à 95%. Les cristaux ont été essorés, lavés et séchés à 50°C puis à 60°-65°C pendant une journée.

Poids obtenu : 78,5 g (P.F. = 114°C - rdt des purifications = 65% rdt total = 56%).

Exemple 6 : N- (1-cyclopropylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 6-cyclopropyl-méthylsulfonyl chromane 8-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 63 g d'acide 6-cyclopropyl-méthylsulfonyl chromane 8-carboxylique, 250 ml de chloroforme et 21,5 g de triéthylamine. On a refroidi à 5°C puis ajouté goutte à goutte, 23 g de chloroformiate d'éthyle, en maintenant la température entre 0° et

5°C. On a agité ensuite pendant 30 minutes à 5°C puis versé goutte à goutte, entre 5° et 10°C, 35,5 g de 1-cyclopropylméthyl 2-aminométhylpyrrolidine. On a ensuite agité 1 heure à 10°C et 2 heures en laissant remonter la température. On a distillé la majeure partie du chloroforme sous vide léger puis repris le résidu à l'eau et l'acide chlorhydrique. On a éliminé le chloroforme restant par entraînement à l'eau, dilué de manière à obtenir 600 ml de solution puis alcalinisé par de l'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphtaléine. L'huile formée s'est cristallisée après addition d'éther.

Le produit obtenu a été essoré, lavé à l'eau et séché à l'air. Poids obtenu : 89 g (rdt = 97%)

Les 89 g de base ont été dissous dans 210 ml d'éthanol absolu et 24 g d'acide phosphorique à 85%. Les cristaux formés ont été essorés, lavés et séchés.

On a obtenu 87 g de phosphate qui ont été dissous dans 800 ml d'eau contenant un peu de métabisulfite de sodium. La solution obtenue a été filtrée avec du noir puis alcalinisée par de l'ammoniaque à 20% en présence d'un peu d'éther.

Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'eau et séchés à 30°C. Les 69 g de base obtenus ont été recristallisés dans 140 ml d'isopropanol. Après essorage et séchage, on a obtenu 55 g de produit qui ont été redissous à chaud dans 110 ml d'isopropanol. La solution bouillante a été filtrée avec du noir. La base cristallisée en refroidissant, a été essorée, lavée à l'isopropanol et séchée à 30°C.

Poids obtenu : 43,5 g (P.F. = 95° - 95,5°C - rdt des purifications : 50% rdt total = 48%).

Exemple 7 : Chlorhydrate de N- (1-cyclopropylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxamide.

- Acide 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxylique.

Dans un ballon de 3 litres, on a introduit 461 ml d'eau, 100 g de sulfite de sodium anhydre et 134 g de bicarbonate de sodium. On a chauffé jusqu'à 70°C, tout en agitant puis on a introduit peu à peu, entre 70 et 80°C, 147 g d'acide 6-chlorosulfonyl chromane 8-carboxylique. On a ensuite maintenu la température entre 70°C et 80°C pendant 2 heures.

On a refroidi la solution à 20°C puis ajouté 106 ml de lessive de soude à 30%, 530 ml d'éthanol et 249 g d'iodure d'éthyle. Le mélange a été chauffé à la température de reflux qui, de 60°C au début, s'est élevée progressivement au cours de la réaction jusqu'à 82°C après 18 à 20 heures de chauffage. Après refroidissement on a repris le mélange réactionnel à l'eau, filtré la solution avec du noir et acidifié par de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à virage du rouge congo. Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à 40°C. Poids obtenu = 121 g (P.F. = 156° - 157°C - rdt = 84,5%).

- N (1-cyclopropylméthyl 2- pyrrolidinylméthyl) 6- éthylsulfonyl chromane 8- carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 80,5 g d'acide 6- éthylsulfonyl chromane 8- carboxylique, 440 ml d'acétone et 30 g de triéthylamine. On a refroidi à 0°C puis introduit goutte à goutte, 32,5 g de chloroformiate d'éthyle, en maintenant la température entre 0° et 5°C.

Le mélange a été agité 30 minutes à 5°C puis on a ajouté goutte à goutte en refroidissant, 46 g de 1- cyclopropylméthyl 2- aminométhyl pyrrolidine. On a agité pendant une heure en laissant remonter la température puis essoré le chlorhydrate de triéthylamine. L'acétone a été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant puis le résidu a été dissous dans l'eau et dans l'acide chlorhydrique. La solution obtenue a été filtrée avec du noir puis alcalinisée par de l'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphtaléine.

L'huile formée a été décantée et extraite au chlorure de méthylène puis la solution chlorométhylénique a été séchée sur carbonate de potassium. Le chlorure de méthylène a été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

Poids obtenu : 115 g (rdt = 95%).

- Chlorhydrate de N- (1- cyclopropylméthyl 2- pyrrolidinylméthyl) 6- éthylsulfonyl chromane 8- carboxamide.

On a dissous 130 g de N- (1- cyclopropylméthyl 2- pyrrolidinylméthyl) 6- éthylsulfonyl chromane 8-carboxamide dans 230 ml d'éthanol puis ajouté une solution de 12 g de gaz chlorhydrique dans 20 ml d'éthanol

absolu, jusqu'à virage du rouge de méthyle.

Les cristaux formés après amorçage ont été essorés, lavés à l'éthanol absolu et séchés à l'air puis à 60°C.

Les 106 g de chlorhydrate obtenus ont été redissous à chaud dans 212 ml d'éthanol absolu. La solution bouillante a été filtrée avec du noir. Après refroidissement, les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'éthanol absolu et à l'éther et séchés à l'air puis à 60°C.

Poids obtenu : 96 g (P.F = 182-183°C - rdt = 68%).

Exemple 8 : N- (1-cyclopropylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-amino
6- éthylsulfonyl chromane 8- carboxamide.

- 4 - bromo salicylate de méthyle.

Dans un ballon de 4 litres, on a introduit 460 g d'acide bromhydrique à 66%, 820 ml d'eau et 209 g de 4-amino salicylate de méthyle. La suspension obtenue a été refroidie à 0°C, puis on a ajouté goutte à goutte, une solution de 92 g de nitrite de sodium dans 90 ml d'eau, en maintenant la température entre 0° et 5°C.

Le mélange a ensuite été agité pendant 1 heure.

Dans un ballon de 6 litres, on a introduit 498 g d'acide bromhydrique à 66%, 185 ml d'eau et 125 g de bromure cuivreux. La température s'est élevée à 40°C. On a alors versé goutte à goutte la solution obtenue précédemment. la température s'est maintenue d'elle même entre 45° et 50°C.

L'ester bromé s'est séparé en une couche huileuse qui s'est solidifié au refroidissement.

Le solide obtenu a été essoré, lavé à l'eau et à l'acide chlorhydrique à 10%, puis redissous dans l'éther. La solution étherée a été lavée à l'acide chlorhydrique à 10% jusqu'à disparition des ions Cu^{2+} puis lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium.

Après élimination de l'éther, on a distillé le produit restant sous vide.

On a recueilli le produit passant entre 142° et 158°C sous 14 mm Hg, qui est compatible avec la structure attendue.

On a obtenu 236 g de produit qui a cristallisé (rdt = 82% - P.F. = 38°C).

- 2-allyloxy 4-bromo benzoate de méthyle

Dans un ballon de 3 litres, on a introduit 139 g de carbonate de potassium pulvérisé, 470 ml d'acétonitrile, 16 g de chlorure de benzyltributylammonium et 136 g de bromure d'allyle puis on a ajouté peu à peu 236 g de 4-bromo salicylate de méthyle pulvérisé. On a chauffé au reflux sous forte agitation, pendant 5 heures puis distillé sous vide léger, une partie de l'acétonitrile et repris le résidu à l'eau.

On a obtenu un précipité de 2-allyloxy 4-bromo benzoate de méthyle qui a été essoré, lavé à l'eau et séché à l'air.

Poids obtenu : 280 g. (P.F. = 62°C).

- 2-hydroxy 3-allyl 4-bromo benzoate de méthyle.

Dans un ballon de 500 ml, on a introduit 93 g de 2-allyloxy 4-bromo-benzoate de méthyle puis chauffé doucement jusqu'à fusion du produit. On a porté à l'ébullition puis arrêté le chauffage, la réaction se poursuivant d'elle même avec dégagement de chaleur.

On a recommencé les mêmes opérations deux fois, avec 93 g de produit.

Les produits des trois essais ont été réunis et distillés. On a recueilli la fraction passant à 105°-115°C sous 0,1 - 0,3 mm Hg.

Poids obtenu : 254 g (rdt = 91%).

- 2-acétoxy 3-allyl 4-bromo benzoate de méthyle.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 254 g de 2-hydroxy 3-allyl 4-bromo benzoate de méthyle et 191 g d'anhydride acétique puis ajouté 2 ml d'acide sulfurique.

On a chauffé ensuite 3 heures au bain marie puis versé la solution obtenue dans l'eau glacée.

Le produit cristallisé qui s'est formé a été essoré, lavé à l'eau puis séché à la température ambiante, puis à l'étuve ventilée.

Poids obtenu : 272 g (rdt = 93% - P.F. = 59°C).

- 2-acétoxy 3-(γ-bromopropyl) 4-bromo benzoate de méthyle.

Dans un ballon de 3 litres, on a introduit 282 g de 2-acétoxy 3-allyl 4-bromo benzoate de méthyle, 850 ml de tétrachlorure de carbone et 7 g

de peroxyde de benzoyle puis refroidi à -5°C la solution obtenue. On a ensuite fait passer un courant de gaz bromhydrique jusqu'à ce que l'augmentation du poids du mélange réactionnel soit d'environ 110 g. On a maintenu la température entre -5° et 0°C pendant toute la durée de l'absorption.

On a agité ensuite entre -5° et 0°C , pendant 2 heures puis on a laissé remonter la température.

La solution obtenue a été reprise par 3 litres d'eau. La phase organique a été décantée et la couche aqueuse extraite au tétrachlorure de carbone.

Les couches organiques ont été réunies, lavées avec une solution glacée de bicarbonate de sodium à 4% jusqu'à neutralité puis séchées sur sulfate de sodium.

Le tétrachlorure de carbone a ensuite été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant. Le produit restant a été redissous à chaud dans 450 ml d'isopropanol.

Les cristaux obtenus après refroidissement ont été essorés, lavés à l'isopropanol et séchés à 20°C dans une étuve ventilée.

Poids obtenu : 256 g (rdt = 72% - P.F. = 83°C).

- Acide 5-bromo chromane 8-carboxylique.

Dans un ballon de 4 litres, on a introduit 326 g de 2-acétoxy 3-(γ -bromopropyl) 4-bromo benzoate de méthyle et 1655 ml de soude à 10% puis on a chauffé au reflux pendant 1 heure.

On a repris la solution dans l'eau bouillante puis ajouté de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à virage du rouge congo.

Après refroidissement, le produit obtenu a été essoré, lavé à l'eau et séché à 50°C .

Poids obtenu : 210 g (rdt = 99% P.F. = 167°C).

- Acide 5-bromo 6-chlorosulfonyl chromane 8-carboxylique.

Dans un ballon de 2 litres, on a introduit 817 ml de chlorhydrine sulfurique puis ajouté peu à peu 210 g d'acide 5-bromo chromane 8-carboxylique. La température s'est élevée à 40°C .

L'introduction terminée, on a chauffé pendant 4 heures au bain d'eau, à 40°C .

La solution obtenue a été versée sur de la glace, en agitant et en maintenant la température à 0°C par refroidissement extérieur.

Le précipité formé a été essoré, lavé puis séché à l'air.

Poids obtenu : 255 g (rdt = 88%)

- Acide 5-bromo 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxylique

Dans un ballon de 6 litres, on a introduit 765 ml d'eau, 136 g de sulfite de sodium anhydre et 181 g de bicarbonate de sodium. On a chauffé, en agitant, jusqu'à 70°C puis ajouté peu à peu, entre 70° et 80°C, 255 g d'acide 5-bromo 6-chlorosulfonyl chromane 8-carboxylique. On a ensuite chauffé pendant 2 heures, entre 70° et 80°C.

Après refroidissement à 20°C, on a ajouté 890 ml d'éthanol, 144 ml de lessive de soude à 30% et 314 g d'iodure d'éthyle puis chauffé au reflux en maintenant le milieu alcalin par addition de lessive de soude.

Au cours de la réaction, la température de reflux s'est élevée peu à peu de 60° à 82°C.

On a ensuite distillé une partie de l'alcool et repris le résidu à l'eau. La solution obtenue a été filtrée avec du noir puis acidifiée par addition d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à virage du rouge congo. Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau puis séché à l'étuve à 50°C et recristallisé dans 450 ml d'éthanol absolu.

Poids obtenu : 223 g (rdt = 89% - P.F. = 177°C).

- Acide 5-amino 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxylique.

Dans un autoclave de 1 litre, on a introduit 118 g d'acide 5-bromo 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxylique, 460 ml d'ammoniaque à 34%, 5 g de cuivre en poudre et 4 g de chlorure cuivreux, puis on a chauffé en agitant, entre 115° et 120°C, pendant 10 à 12 heures.

Après refroidissement, la solution obtenue a été filtrée avec du noir puis acidifiée par de l'acide acétique jusqu'à pH = 4.

Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à 40°C.

Les 63,5 g de produit obtenu ont été mis en suspension dans 90 ml de 2-méthoxy éthanol bouillant.

Cette suspension a été refroidie, essorée, lavée avec du 2-méthoxy éthanol et séché à 50°C.

Poids obtenu : 58 g (rdt = 60% - P.F. = 260°C)

- N-(1-cyclopropylméthyl 2-pyrrolidylméthyl) 5-amino 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxamide.

Dans un ballon de 500 ml, on a introduit 44 g d'acide 5-amino 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxylique, 170 ml de chloroforme et 15,5 g de triéthylamine puis on a refroidi à 5°C.

On a ensuite ajouté goutte à goutte, entre 5° et 10°C, 17 g de chloroformiate d'éthyle. On a agité pendant 30 minutes à 10°C puis versé goutte à goutte, entre 10° et 15°C, 26 g de 1-cyclopropylméthyl 2-aminométhyl pyrrolidine.

On a agité à 10°C pendant 1 heure, puis laissé remonter la température. On a ensuite distillé le chloroforme et repris le résidu à l'eau et à l'acide acétique nécessaire pour ramener le pH à 4.

La solution obtenue a été filtrée avec du noir et alcalinisée par addition d'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphtaléine. Les 60 g de produit obtenus ont été essorés, lavés à l'eau et séchés à 50°C, puis redissous à chaud dans 116 ml d'éthanol absolu. La solution bouillante a été filtrée avec du noir. La cristallisation étant très rapide, la base a cristallisé dans le filtre.

Après concentration des jus alcooliques, la totalité du produit a été reprise dans l'eau acidifiée.

La solution a été filtrée et alcalinisée par addition d'ammoniaque jusqu'à virage de la phénolphtaléine.

Le produit obtenu a été essoré, lavé à l'eau, séché à 50°C et recristallisé dans 112 ml de méthanol.

Poids obtenu : 46 g (rdt = 71% P.F. = 151° - 152°C).

Exemple 9 : Chlorhydrate de N-(1-cyclopropylméthyl 2-pyrrolidylméthyl) 5-éthylsulfonyl 2-méthyl 2,3 -dihydrobenzofuranne 7-carboxamide

-Acide 5-éthylsulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique.

Dans un ballon de 4 litres, on a introduit 147 g de sulfite de sodium, 196 g de bicarbonate de sodium et 870 ml d'eau. On a chauffé jusqu'à 80°C puis ajouté peu à peu, entre 70° et 80°C, 215 g d'acide 5-chlorosulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique. On a chauffé ensuite 2 heures à 80°C jusqu'à la fin du dégagement

gazeux.

On a refroidi à 20°C puis ajouté 800 ml d'éthanol, 240 ml de lessive de soude à 30% et 364 g d'iodure d'éthyle et chauffé au reflux en compensant les pertes d'iodure d'éthyle.

En 54h30, on a rajouté 86 g d'iodure d'éthyle et la température s'est élevée de 60° à 82°C.

Après distillation d'une partie de l'alcool, on a repris le résidu par 1,6 litre d'eau. La solution obtenue a été filtrée avec du noir puis acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à virage du rouge congo.

Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau, séché à 50°C, puis redissous dans 900 ml d'eau et du bicarbonate de sodium. La solution a été filtrée avec du noir puis acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à virage du rouge congo.

Le précipité a été essoré, lavé à l'eau et séché à 50°C.

Poids obtenu : 172 g (P.F. = 191°C - rdt = 82%).

- N-(1-cyclopropylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-éthylsulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 81 g d'acide 5-éthylsulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique, 300 ml de chloroforme et 30 g de triéthylamine. On a refroidi à 0°C puis ajouté, goutte à goutte, 32 g de chloroformiate d'éthyle, en maintenant la température entre 0° et 5°C. On a agité pendant 2 heures, puis ajouté goutte à goutte, 46,5 g de 1-cyclopropylméthyl 2-aminométhylpyrrolidine, en maintenant la température entre 5° et 10°C.

On a ensuite laissé remonter la température, puis la solution a été reprise par 1600 ml d'eau et acidifiée par de l'acide acétique jusqu'à pH 4. Le chloroforme a été distillé puis la solution aqueuse restante a été filtrée avec du noir et alcalinisée par de l'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphtaléine.

L'huile formée a été décantée et extraite à l'éther. La solution obtenue a été séchée sur carbonate de potassium puis l'éther a été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

Poids obtenu = 104 g (rdt = 85%).

- Chlorhydrate de N-(1-cyclopropylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-éthylsulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

On a dissous 104 g de base dans 370 ml d'acétate d'éthyle puis ajouté une solution de 9,5 g de gaz chlorhydrique dans 70 ml d'acétate d'éthyle.

Le précipité de chlorhydrate a été essoré, lavé avec 50 ml d'acétate d'éthyle puis avec de l'éther et séché à l'air puis à 40°C.

Les 104 g de chlorhydrate obtenus ont été dissous dans 520 ml d'eau, puis la solution a été filtrée avec du noir et alcalinisée par de l'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphtaléine.

L'huile formée a été décantée et extraite à l'éther. La solution obtenue a été séchée sur carbonate de potassium puis l'éther a été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

Les 91 g de base obtenus ont été dissous dans 320 ml d'acétate d'éthyle puis on a ajouté une solution de 8 g de gaz chlorhydrique dans 50 ml d'acétate d'éthyle.

Le précipité formé a été essoré, lavé avec de l'acétate d'éthyle puis de l'éther et séché à l'air puis à 40°C.

Poids obtenu : 96 g de produit hydraté (contenant une demi-mole d'eau). (P.F. = 137-138°C - rdt = 83%).

Exemple 10 : Fumarate de N-(1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) chromane 8-carboxamide

- N-(1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) chromane 8-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 46 g d'acide chromane 8-carboxylique, 188 ml de chloroforme et 26 g de triéthylamine. On a refroidi à 0°C puis ajouté peu à peu, entre 0° et 5°C, 28 g de chloroformiate d'éthyle. On a agité pendant 30 minutes à 5°C, puis versé goutte à goutte, entre 5° et 10°C, 36 g de 1-éthyl 2-aminométhylpyrrolidine. On a agité ensuite pendant 1 heure à 10°C puis on a laissé remonter la température. On a distillé le chloroforme sous vide léger, repris le résidu à l'eau et ajouté de l'acide acétique jusqu'à pH 4. La solution obtenue a été filtrée avec du noir puis alcalinisée par de l'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphtaléine.

L'huile formée a été décantée et extraite au chlorure de méthylène.

La solution obtenue a été lavée à l'eau, séchée sur carbonate de potassium puis le chlorure de méthylène a été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

Poids obtenu : 76,5 g

- Fumarate de N-(1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) chromane 8-carboxamide.

On a dissous à chaud 76 g de base dans 200 ml d'isopropanol et 30 g d'acide fumarique.

Les cristaux de fumarate formés après amorçage et refroidissement, ont été essorés, lavés à l'isopropanol et séchés à 40°C.

On a obtenu 74 g de fumarate qui ont été redissous à chaud dans 148 ml d'éthanol absolu.

La solution bouillante a été filtrée avec du noir puis refroidie. Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'éthanol, séchés à 40°C puis recristallisés dans 124 ml d'isopropanol. On a obtenu 56 g de fumarate qui ont été dissous dans 600 ml d'eau.

La solution a été filtrée avec du noir puis alcalinisée par de l'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphthaléine. L'huile formée a été décantée et extraite à l'éther. La solution a été séchée sur carbonate de potassium puis l'éther a été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

On a obtenu 38 g de base qui ont été dissous dans 103 ml d'éthanol absolu et 15 g d'acide fumarique. Les cristaux formés par refroidissement ont été essorés, lavés à l'éthanol puis séchés à 40°C.

On a obtenu 53 g de fumarate qui ont été recristallisés dans 100 ml d'éthanol absolu. Après refroidissement, essorage et lavage, le produit a été séché sous pression normale puis sous vide à 40°C.

Poids obtenu : 44 g (P.F. = 122-123°C rdt = 42%).

Exemple 11 : N- (1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 6-éthyl-sulfonyl chromane 8-carboxamide .

- N- (2,5-dichloropentyl) 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 75 g d'acide 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxylique, 280 ml de chloroforme et 28 g de triéthylamine. On a refroidi à 0°C, puis ajouté goutte à goutte, 30 g de chloroformiate

d'éthyle, en maintenant la température entre 0° et 5°C. Le mélange a ensuite été agité pendant 30 minutes entre 0° et 5°C.

Dans un ballon de 2 litres, on a introduit 54 g de chlorhydrate de 2,5-dichloropentylamine, 280 ml de chloroforme et 28 g de triéthylamine puis on a versé goutte à goutte, la solution préparée précédemment. La température s'est élevée à 27°C. La solution a ensuite été reprise à l'eau. La couche chloroformique a été décantée, séchée sur sulfate de sodium puis le chloroforme a été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

Poids obtenu : 107 g (rdt = 94%).

- N- (1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 107 g de N-(2,5-dichloropentyl) 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxamide finement pulvérisés et 203,5 g de 1-cyclohexénylméthylamine. On a chauffé à 60°C pendant 2 heures puis laissé la solution dans une étuve à 60°C pendant 48 heures. Après addition d'eau et de 30 ml de lessive de soude à 30%, on a distillé l'amine en excès. On a refroidi puis extrait à l'éther le précipité. Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'éther et séchés à l'air.

On a obtenu 47 g de produit.

D'autre part, les jus éthérés ont été évaporés et le résidu a été repris au chlorure de méthylène. La solution a été séchée sur carbonate de potassium puis le chlorure de méthylène a été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

Le résidu a été repris à l'éther puis les cristaux formés ont été essorés, lavés et séchés à l'air.

On a obtenu 21 g de produit supplémentaires.

Les 68 g de produit ont été redissous à chaud dans 136 ml d'isopropanol. La solution bouillante a été filtrée avec du noir puis refroidie. Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'isopropanol puis à l'éther et séchés à l'air puis à 35°C.

Poids obtenu : 57 g (P.F. =91°C -rdt =49%).

Exemple 12 : N- (1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-cyclopropylméthyl-
sulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 68 g d'acide 5-cyclopropyl-méthylsulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique, 500 ml de chloroforme et 23 g de triéthylamine.

On a refroidi à 5°C puis ajouté peu à peu, 25 g de chloroformiate d'éthyle, en maintenant la température entre 0° et 5°C.

Le mélange a été agité pendant 1 heure 30, puis on a ajouté goutte à goutte, entre 5° et 10°C, une solution de 32 g de 1-éthyl 2-aminométhylpyrrolidine dans 100 ml de chloroforme.

On a ensuite laissé remonter la température et agité pendant 1 heure à la température ambiante. On a distillé le chloroforme sous vide léger et repris le résidu à l'eau et l'acide acétique nécessaire pour ramener le pH à 4.

La solution a été filtrée avec du noir puis alcalinisée par de l'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphtaléine. L'huile formée a été décantée et extraite au chlorure de méthylène. La solution chlorométhylénique a été séchée sur carbonate de potassium puis le chlorure de méthylène a été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant. Le résidu a été repris à l'eau puis le solide obtenu a été essoré, lavé à l'eau et séché à 40°C.

Les 73 g de base obtenus ont été recristallisés dans 146 ml d'isopropanol puis 142 ml d'éthanol absolu.

Poids obtenu : 55 g (P.F. = 111° - 112°C - rdt = 59%).

Exemple 13 : Fumarate de N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl)
6-chloro chromane 8-carboxamide

- Chlorure de 6-chloro chromane 8-carbonyle.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 246 g de chlorure de thionyle et 55 g d'acide 6-chloro chromane 8-carboxylique puis on a chauffé au bain d'eau à 40°- 50°C, jusqu'à dissolution. On a refroidi un peu, rajouté 55 g d'acide 6-chloro chromane 8-carboxylique puis chauffé de nouveau jusqu'à dissolution.

On a ensuite chauffé au bain d'eau pendant 1 heure puis distillé l'excès de chlorure de thionyle sous vide.

On a obtenu 109 g de chlorure d'acide (rdt = 91%).

- N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 6-chloro chromane 8-carboxamide.

Dans un ballon de 2 litres, on a introduit 101 g de 1-cyclohexénylméthyl 2-aminométhyl pyrrolidine et 200 ml de méthyléthylcétone. On a refroidi à 5°C, puis ajouté goutte à goutte une solution de 109 g de chlorure de 6-chloro chromane 8-carbonyle dans 500 ml de méthyléthylcétone, en maintenant la température entre 0° et 5°C.

Le mélange a ensuite été laissé 1 heure à 5°C et une nuit à la température ambiante.

Le produit obtenu a été essoré, lavé à la méthyléthylcétone et séché à 40°C.

Les 195 g de produit obtenus ont été redissous à chaud dans 2 litres d'eau. La solution a été filtrée avec du noir puis alcalinisée par de l'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphtaléine. L'huile formée a été extraite à l'éther, puis la phase étherée a été séchée sur carbonate de potassium et l'éther distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

Poids obtenu : 177 g (rdt = 97%).

- Fumarate de N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 6-chloro chromane 8-carboxamide.

On a dissous à chaud 197 g de N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 6-chloro chromane 8-carboxamide dans 450 ml d'éthanol absolu et 59 g d'acide fumarique. Les cristaux formés après refroidissement ont été essorés, lavés à l'éthanol et séchés à 40°C.

On a obtenu 218 g de fumarate qui ont été recristallisés dans 650 ml d'éthanol à 95%.

Les cristaux ont été essorés, lavés et séchés à 40°C.

Poids obtenu = 196 g (P.F. = 166° - 167°C - rdt = 77%).

Exemple 14 : N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-chloro 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

Acide 5-chloro 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 34 g d'acide 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique et 204 ml d'acide acétique puis on a fait

passer un courant de chlore dans la suspension obtenue, tout en refroidissant dans un bain glace-sel. Au bout de 2 à 3 heures, la suspension s'est fluidifiée. 40 g de chlore ont été absorbés. On a alors éliminé l'excès de chlore par aspiration sous vide, en intercalant un piège contenant de la lessive de soude. La majeure partie de l'acide acétique a été éliminée sous vide puis le résidu repris à l'eau glacée.

L'acide obtenu a été essoré, lavé à l'eau et séché à 50°C en étuve ventilée.

On a obtenu 28,5 g de produit qui ont été repris dans 30 ml d'éther.

On a essoré, lavé et séché à l'air puis à 40°C.

Poids obtenu : 20 g (P.F. = 226°C rdt = 48%).

- N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-chloro 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 32 g d'acide 5-chloro 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique, 130 ml de chloroforme et 16 g de triéthylamine. On a refroidi à 0°- 5°C puis ajouté goutte à goutte, 17,5 g de chloroformiate d'éthyle et agité le mélange pendant 1 heure 30. On a versé ensuite, goutte à goutte, entre 5 et 10°C, une solution de 34 g de 1-cyclohexénylméthyl 2-aminométhylpyrrolidine dans 68 ml de chloroforme, puis agité le mélange pendant 1 heure à 5°C et 1 heure à la température ambiante.

On a distillé le chloroforme sous vide léger puis repris le résidu à l'eau et l'acide acétique nécessaire pour ajuster le pH à 4. La solution obtenue a été filtrée avec du noir et alcalinisée par de la lessive de soude à 30% jusqu'à virage de la phénolphtaléine. Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché dans une étuve ventilée à 40°C.

On a obtenu 60 g de base qui ont été recristallisés dans 150 ml d'éthanol à 90%.

Poids obtenu : 39 g (P.F. = 104°C rdt = 65%).

Exemple 15 : Ethane disulfonate neutre de N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-chloro 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

- N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-chloro 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 51 g d'acide 5-chloro 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique, 240 ml de chloroforme et 24,5 g de triéthylamine. On a refroidi à 0°C puis ajouté goutte à goutte, 26 g de chloroformiate d'éthyle, en maintenant la température entre 0° et 5°C.

On a agité le mélange pendant 2 heures, puis versé goutte à goutte, entre 5° et 10°C, 46,5 g de 1-cyclohexénylméthyl 2-aminométhyl pyrrolidine. On a agité pendant 30 minutes en laissant remonter la température. On a alors repris la solution à l'eau et ajusté le pH à 4 par addition d'acide acétique. Le chloroforme a été distillé sous vide puis la solution obtenue a été filtrée avec du noir et alcalinisée par de l'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphtaléine.

L'huile formée a été extraite à l'éther puis la solution étherée a été séchée sur sulfate de sodium et l'éther a été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

Les 83 g de base obtenus ont été dissous dans 332 ml d'éthanol absolu. On a ajouté 24,8 g d'acide fumarique puis chauffé jusqu'à dissolution. Les cristaux formés après refroidissement ont été essorés, lavés à l'éthanol absolu et séchés à 50°C.

Les 85 g de fumarate obtenus ont été recristallisés dans 500 ml d'eau. Le précipité formé après refroidissement a été essoré, lavé à l'eau et séché, puis redissous dans 2 litres d'eau.

La solution obtenue a été alcalinisée par de l'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphtaléine.

L'huile formée a été extraite à l'éther puis la solution étherée a été séchée sur sulfate de sodium et l'éther a été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

On a obtenu 56 g d'un produit huileux (rdt = 60%).

- Ethane disulfonate neutre de N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-chloro 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

On a dissous 56 g de base dans 250 ml d'éthanol absolu puis ajouté 33 g d'acide éthane disulfonique contenant 18% d'eau. On a tiédi le mélange jusqu'à dissolution. Après refroidissement, les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'éthanol et séchés à 50°C.

Les 57 g de produit obtenus ont été redissous à froid dans 570 ml d'eau puis la solution a été concentrée au bain marie.

Les cristaux formés après refroidissement ont été séchés à l'étuve. Après pulvérisation, le produit a été laissé à l'air jusqu'à ce que son poids soit devenu stable.

Le produit contient 2 moles d'eau.

Poids obtenu : 53 g de produit hydraté (P.F. = 85° - 90°C rdt = 71%).

Exemple 16 : Chlorhydrate de N-(1-cyclopropylméthyl 2-pyrrolidinyl-méthyl) 5-amino 6-méthylsulfamoyl chromane 8-carboxamide.

- Acide 5-bromo 6-chlorosulfonyl chromane 8-carboxylique.

Cet acide est préparé selon le procédé de l'exemple 8.

- Acide 5-bromo 6-méthylsulfamoyl chromane 8-carboxylique.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 70 g de méthylamine en solution aqueuse à 40% et 70 ml d'eau. On a refroidi à 0°C puis ajouté 160 g d'acide 5-bromo 6-chlorosulfonyl chromane 8-carboxylique par portions de 16 g, l'introduction de chaque portion d'acide étant suivie de l'addition de 18 ml d'une solution de 90 ml de soude à 30% dans 90 ml d'eau. On a maintenu la température entre 0° et 5°C pendant toute la durée de l'introduction puis encore pendant une heure. On a ensuite laissé remonter la température. La solution obtenue a été reprise par 1 litre d'eau, filtrée avec du noir et acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à virage du rouge congo.

Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à 40°C en étuve ventilée.

Poids obtenu : 142 g (P.F = 234°C rdt = 90%).

- Acide 5-amino 6-méthylsulfamoyl chromane 8-carboxylique.

Dans un autoclave de 1 litre, on a introduit 75 g d'acide 5-bromo 6-méthylsulfamoyl chromane 8-carboxylique, 284 ml d'ammoniaque à 34 %, 3 g de cuivre et 3 g de chlorure cuivreux.

On a ensuite chauffé à 120°C pendant 15 heures.

On a réalisé un deuxième essai dans les mêmes conditions puis réuni les deux solutions qui ont été diluées avec 400 ml d'eau.

La solution a été filtrée avec du noir et acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à virage du rouge congo.

Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à 60°C.
On a obtenu 103 g d'acide qui ont été redissous dans 500 ml d'eau et 40 ml de lessive de soude à 30%. La solution obtenue a été filtrée avec du noir et acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à virage du rouge congo.

Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché en étuve ventilée.

On a obtenu 97 g de produit (P.F. =250°C) qui ont été recristallisés dans 270 ml de diméthylformamide contenant 35% d'eau.

Poids obtenu : 67 g (rdt = 55%).

-N-(1-cyclopropylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-amino 6-méthylsulfamoyl chromane 8-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 71 g d'acide 5-amino 6-méthylsulfamoyl chromane 8-carboxylique, 152 ml de diméthylformamide et 25 g de triéthylamine. On a refroidi à 0°C puis ajouté goutte à goutte, 27 g de chloroformiate d'éthyle, en maintenant la température entre 0° et 5°C. Le mélange a ensuite été maintenu à la même température pendant 15 minutes puis on a versé goutte à goutte, 28,5 g de 1-cyclopropylméthyl 2-aminométhyl pyrrolidine. On a ensuite laissé remonter la température et agité pendant 2 heures.

On a repris la solution à l'eau et ajusté le pH à 4 par addition d'acide acétique. La solution obtenue a été filtrée avec du noir puis alcalinisée par de l'ammoniaque à 20% jusqu'à virage de la phénolphthaléine. L'huile formée a été extraite au chlorure de méthylène puis la solution chlorométhylénique séchée sur carbonate de potassium. Le chlorure de méthylène a ensuite été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

Poids obtenu : 74 g (rdt = 70%).

- Chlorhydrate de N-(1-cyclopropylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-amino 6-méthylsulfamoyl chromane 8-carboxamide.

105 g de base ont été dissous à 40°C dans 210 ml de méthanol puis une solution de 9 g de gaz chlorhydrique dans 20 ml de méthanol a été ajoutée. Le mélange a été laissé au repos pendant une nuit puis les cristaux formés ont été essorés à 5°C, lavés avec du méthanol et séchés à 50°C en étuve ventilée. On a obtenu 42 g de chlorhydrate.

Les jus méthanoliques ont été concentrés à sec sous vide puis le résidu a été redissous dans 160 ml d'isopropanol. Après une nuit au repos, les cristaux formés ont été essorés à 5°C, lavés à l'isopropanol et séchés à 50°C. On a obtenu 15 g de produit qui ont été recristallisés dans 75 ml de méthanol. On a récupéré 4 g de chlorhydrate.

Les jus alcooliques ont été concentrés à sec, puis on a repris le résidu à l'éthanol à 95 % et laissé cristalliser une nuit. On a récupéré 6 g de chlorhydrate.

On a donc obtenu au total 52 g de chlorhydrate qui ont été redissous à chaud dans 104 ml d'éthanol à 85 %. La solution a été abandonnée une nuit à 0° - 5°C puis les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'éthanol à 85 % et à l'éthanol absolu et séchés à 60°C.

On a obtenu 36 g de chlorhydrate.

Après concentration à sec des jus alcooliques et reprise à l'éthanol absolu, on a récupéré 7 g de chlorhydrate.

Poids total obtenu : 43 g (P.F. = 248° - 249°C - rdt = 38 %).

Exemple 17 : Chlorhydrate de N-(1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-éthyl-sulfonyl 4-méthoxy 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide

- Acide 5-chlorosulfonyl 4-méthoxy 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique.

Dans un ballon de 500 ml, on a introduit 218 g de chlorhydrine sulfurique puis ajouté peu à peu 65 g d'acide 4-méthoxy 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique finement pulvérisés. La température s'est élevée à 38°C. On a ensuite chauffé à 50°C. Après refroidissement, la solution obtenue a été versée peu à peu sur de la glace, en agitant.

Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à l'air.

Poids obtenu : 76 g (rdt = 80 %).

- Acide 5-éthylsulfonyl 4-méthoxy 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique.

Dans un ballon de 2 litres, on a introduit 220 ml d'eau, 47 g de sulfite de sodium et 62,5 g de bicarbonate de sodium puis on a chauffé à 70°C.

On a ensuite ajouté peu à peu, 76 g d'acide 5-chlorosulfonyl 4-méthoxy 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique. On a maintenu le chauffage à 70° - 80°C pendant 1 heure 30 jusqu'à la fin du dégagement de gaz carbonique. On a alors refroidi à 20°C puis ajouté 256 ml d'éthanol, 49,5 ml de lessive de soude à 30 % et 116 g d'iodure d'éthyle. On a chauffé au reflux pendant 30 heures en compensant les pertes d'iodure d'éthyle et en rajustant le pH par addition de lessive de soude dès que le milieu n'est plus alcalin.

On a alors distillé une partie de l'alcool, repris le résidu à l'eau, filtré la solution obtenue et acidifié le milieu par addition d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à virage du rouge congo.

Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à 50°C.

Poids obtenu : 52 g (P.F. = 176°C - rdt = 70 %).

- N-(1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-éthylsulfonyl 4-méthoxy 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 51,5 g d'acide 5-éthylsulfonyl 4-méthoxy 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique, 250 ml de chloroforme et 17 g de triéthylamine. On a agité pendant 30 minutes puis refroidi à 5°C. On a ensuite ajouté goutte à goutte, 18,5 g de chloroformiate d'éthyle en maintenant la température entre 0° et 5°C. On a agité le mélange à cette température pendant 30 minutes puis versé goutte à goutte, entre 5° et 10°C, 22 g de 1-éthyl 2-aminométhyl pyrrolidine. On a ensuite maintenu l'agitation à 10°C pendant 30 minutes puis laissé remonter la température.

On a repris la solution à l'eau et ajusté le pH à 4 par addition d'acide acétique. On a distillé le chloroforme, filtré la solution aqueuse restante avec du noir et alcalinisé le milieu par addition de lessive de soude à 30 % jusqu'à virage de la phénolphthaléine. L'huile formée a été décantée et extraite au chlorure de méthylène puis la solution chlorométhylénique a été séchée sur carbonate de potassium. Le chlorure de méthylène a ensuite été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

Poids obtenu : 63 g (rdt = 90 % P.M = 424)

- Chlorhydrate de N-(1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-éthylsulfonyl 4-méthoxy 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

On a dissous à chaud 62,5 g de base dans 130 ml d'éthanol et 12,5 ml d'acide chlorhydrique concentré (11,8 N). Après refroidissement, les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'éthanol à 95 % et séchés à 40°C.

Les 48 g de produit obtenus ont été recristallisés dans 96 ml d'éthanol à 95 %. La solution bouillante a été filtrée avec du noir. Après refroidissement, les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'éthanol à 95 % et séchés à 40°C.

Poids obtenu : 41 g de chlorhydrate contenant 1 mole d'eau. (P.F. = 138° -140°C -rdt = 60 %).

Exemple 18 : N-(1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-méthyl 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxamide.

- 2-allyloxy 4-méthyl benzoate de méthyle.

Dans un ballon de 4 litres, on a introduit 265 g de carbonate de potassium, 637 ml d'acétonitrile, 300 g de chlorure de benzyltributylammonium et 279 g de bromure d'allyle puis on ajouté lentement 319,5 g de 2-hydroxy 4-méthyle benzoate de méthyle. La température s'est élevée jusqu'à 36°C. On a alors chauffé au reflux, sous forte agitation, pendant 4 heures puis refroidi et versé le mélange réactionnel dans 7 litres d'eau. La couche huileuse formée a été décantée et extraite à l'éther puis la solution éthérée a été séchée sur sulfate de sodium. L'éther a ensuite été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

Poids obtenu : 388,5 g (rdt = 98 %).

- 2-hydroxy 3-allyl 4-méthyl benzoate de méthyle.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 194 g de 2-allyloxy 4-méthyl benzoate de méthyle. On a chauffé doucement jusqu'à ébullition puis arrêté le chauffage. La réaction s'est poursuivie d'elle même avec dégagement de chaleur. On a recommencé les mêmes opérations avec une deuxième portion de 194 g, puis distillé ensemble les produits obtenus à la fin des deux essais. On a recueilli la fraction passant à 160° - 163°C sous 23 mm Hg.

Poids obtenu : 355 g (rdt = 92 %).

- 2-acétoxy 3-allyl 4-méthyl benzoate de méthyle.

Dans un ballon de 2 litres, on a introduit 351 g d'anhydride acétique puis peu à peu, 2,5 ml d'acide sulfurique ($d = 1,84$) et enfin, 355 g de 2-hydroxy 3-allyl 4-méthyl benzoate de méthyle. La température s'est élevée à 35°C . On a chauffé au reflux pendant 3 heures puis versé la solution obtenue dans 2 litres d'eau glacée. La couche huileuse formée a été décantée et extraite à l'éther puis la solution étherée a été séchée sur sulfate de sodium.

Après élimination de l'éther, le produit restant a été distillé sous vide.

Poids obtenu : 350 g (rdt = 82 %)

- 2-acétoxy 3-(γ -bromopropyl) 4-méthyl benzoate de méthyle.

Dans un ballon de 3 litres, on a introduit 350 g de 2-acétoxy 3-allyl 4-méthyl benzoate de méthyle, 1060 ml de tétrachlorure de carbone et 3,7 g de peroxyde de benzoyle. On a refroidi à -5°C la solution obtenue puis fait passer un courant de gaz bromhydrique jusqu'à ce que l'augmentation de poids du mélange réactionnel soit de 132 g, la température étant maintenue entre -5°C et 0°C pendant toute la durée de l'absorption.

On a agité pendant 30 minutes puis laissé au repos pendant toute une nuit. La solution a alors été reprise par 2 litres d'eau puis la phase organique a été décantée et la phase aqueuse extraite au tétrachlorure de carbone. Les couches organiques ont été réunies, lavées avec une solution de bicarbonate de sodium à 4 % puis séchée sur sulfate de sodium.

Le tétrachlorure de carbone a ensuite été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

Poids obtenu : 438 g (rdt = 94 %).

- Acide 5-méthyl chromane 8-carboxylique.

Dans un ballon de 6 litres, on a introduit 438 g de 2-acétoxy 3-(γ -bromopropyl) 4-méthyl benzoate de méthyle et 2660 ml de soude à 10 % puis on a chauffé au reflux pendant 2 heures.

La solution obtenue a été reprise à l'eau, filtrée avec du noir et acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à virage du rouge congo. Le précipité obtenu a été essoré, lavé à l'eau et séché à 40°C. On a obtenu 253 g de produit qui ont été redissous à chaud dans 506 ml d'alcool isopropylique.

Après refroidissement, les cristaux formés ont été essorés, lavés avec 100 ml d'alcool isopropylique puis séchés à 40°C.

Poids obtenu : 158 g (P.F. = 140°C - rdt = 62 %).

Acide 6-chlorosulfonyl 5-méthyl chromane 8-carboxylique.

Dans un ballon de 2 litres, on a introduit 725 ml de chlorhydrine sulfurique. On a refroidi à 5°C puis ajouté peu à peu 139 g d'acide 5-méthyl chromane 8-carboxylique, en maintenant la température entre 5° et 10°C.

On a ensuite agité en laissant remonter la température puis abandonné le mélange réactionnel pendant une nuit.

La solution obtenue a été versée sur 5 kg de glace en refroidissant extérieurement dans un bain de carboglace - alcool. Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à l'air.

Poids obtenu : 211 g.

- Acide 6-éthylsulfonyl 5-méthyl chromane 8-carboxylique.

Dans un ballon de 6 litres, on a introduit 855 ml d'eau, 137 g de sulfite de sodium et 183 g de bicarbonate de sodium. On a chauffé jusqu'à 70°C en agitant puis ajouté peu à peu, 211 g d'acide 5-méthyl 6-chlorosulfonyl chromane 8-carboxylique, en maintenant la température entre 70° et 80°C. On a chauffé ensuite pendant 2 heures à 70° - 80°C jusqu'à la fin du dégagement de gaz carbonique. On a alors refroidi à 20°C et ajouté 511 ml d'éthanol, 145 ml de lessive de soude à 30 % et 340 g d'iodure d'éthyle puis chauffé au reflux en compensant les pertes d'iodure d'éthyle et en rajoutant de la lessive de soude dès que le milieu n'est plus alcalin. La température de reflux s'est élevée de 56°C à 84°C au bout de 30 heures.

On a alors distillé une partie de l'alcool et repris le résidu à l'eau. La solution obtenue a été filtrée et acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à virage du rouge congo. Le précipité

formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à 50°C. On a obtenu 161 g de produit qui ont été recristallisés dans 322 ml de 2-éthoxy éthanol..
Poids obtenu : 115 g (P.F. = 190°C rdt = 56 %).

- N-(1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-méthyl 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxamide.

Dans un ballon de 250 ml, on a introduit 28,5 g d'acide 5-méthyl 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxylique, 100 ml de chloroforme et 10 g de triéthylamine. On a refroidi à 0°C puis ajouté goutte à goutte, entre 0° et 5°C, 11 g de chloroformiate d'éthyle. On a agité pendant 2 heures à la même température puis versé goutte à goutte, entre 5° et 10°C, 13 g de 1-éthyl 2-aminométhyl pyrrolidine. On a ensuite laissé remonter la température et agité pendant 1 heure.

La solution obtenue a été reprise par 250 ml d'eau et l'acide acétique nécessaire pour ramener le pH à 4. Le chloroforme a été éliminé par entraînement à l'eau puis la solution aqueuse restante a été filtrée avec du noir et alcalinisée par de l'ammoniaque à 20 % jusqu'à virage de la phénolphtaléine. Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à 40°C.

On a obtenu 36 g de base qui ont été recristallisés dans 68 ml d'éthanol absolu. Les 31 g de produit obtenus ont été recristallisés dans 62 ml d'éthanol absolu.

Poids obtenu : 28 g (P.F. = 149°C rdt = 71 %).

Exemple 19 : N-(1-cyclopropylméthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 5-méthyl 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre on a introduit 66 g d'acide 5-méthyl 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxylique, 232 ml de chloroforme et 23,5 g de triéthylamine. La température s'est élevée jusqu'à 40°C.

On a refroidi ensuite à 0°C puis ajouté goutte à goutte, 25 g de chloroformiate d'éthyle, en maintenant la température entre 0° et 5°C. On a ensuite agité pendant 2 heures entre 0° et 5°C puis versé goutte à goutte, entre 5 et 10°C, 36 g de 1-cyclopropylméthyl 2-aminométhyl pyrrolidine. On a laissé ensuite remonter la température et agité le mélange pendant 1 heure.

La solution obtenue a été reprise par 2 litres d'eau et le pH a été

ajusté à 4 par addition d'acide acétique. On a ensuite entraîné le chloroforme à l'eau puis la solution aqueuse restante a été filtrée avec du noir et alcalinisée par de l'ammoniaque à 20 % jusqu'à virage de la phénolphtaléine.

Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'eau et séchés à l'air. On a obtenu 87 g de base (rdt = 89 %). On a dissous 81 g de base dans 255 ml d'éthanol absolu puis ajouté une solution de 7 g de gaz chlorhydrique dans 30 ml d'éthanol jusqu'à virage du rouge de méthyle. Les cristaux formés ont été essorés, lavés avec 60 ml d'éthanol et séchés à 50°C. On a obtenu 82 g de chlorhydrate qui ont été recristallisés dans 164 ml d'éthanol à 95 %. Les cristaux formés après refroidissement ont été essorés, lavés à l'éthanol à 95 % puis à l'éther et séchés à l'air puis à 50°C. On a obtenu 78 g de chlorhydrate (P.F. = 212°C.).

Ces 78 g de chlorhydrate ont été dissous à froid dans 1 litre d'eau. La solution obtenue a été filtrée puis alcalinisée par de l'ammoniaque à 20 % jusqu'à virage de la phénolphtaléine. La base obtenue a été essorée, lavée à l'eau et séchée à 40°C.

Poids obtenu : 68 g (P.F. = 100°C - rdt = 75 %).

Exemple 20 : N-(diéthylaminoéthyl) 4-amino 5-chloro 2-méthyl 2,3-dihydro benzofuranne 7-carboxamide.

- 2-allyloxy 4-acétamino benzoate de méthyle.

Dans un ballon de 2 litres, on a introduit 138 g de carbonate de potassium, 16,5 g de chlorure de benzyltributylammonium, 650 ml d'acétonitrile et 133 g de bromure d'allyle puis on ajouté peu à peu, 209 g de 2-hydroxy 4-acétamino benzoate de méthyle pulvérisés.

On a chauffé au reflux pendant 11 heures puis distillé une partie de l'acétonitrile et repris le résidu à l'eau. Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à l'étuve à 50°C.

Poids obtenu : 240,5 g (P.F. = 121°C - rdt = 96,5 %).

- 2-hydroxy 3-allyl 4-acétamino benzoate de méthyle.

Dans un ballon de 500 ml, on a introduit 84 g de 2-allyloxy 4-acétamino benzoate de méthyle et 84 g de N-méthyl pyrrolidone. On a chauffé rapidement jusqu'au reflux qui a été maintenu ensuite pendant 30 minutes, puis on a refroidi légèrement et versé la solution dans l'eau.

La cristallisation a été immédiate. On a recommencé les mêmes opérations avec les mêmes quantités de 2-allyloxy 4-acétamino benzoate de méthyle et de N-méthyl pyrrolidone puis réuni les deux essais qui ont été refroidis, essorés, lavés à l'eau et séchés à 50°C.

On a obtenu 158 g de produit qui ont été redissous à l'ébullition dans 450 ml de 2-méthoxy éthanol.

Le produit obtenu après refroidissement a été essoré, lavé avec du 2-méthoxy éthanol et séché à 50°C.

Poids obtenu : 118 g (rdt = 70 %);

- 2-hydroxy 3-(γ -bromopropyl) 4-acétamino benzoate de méthyle.

Dans un ballon de 3 litres, muni d'un agitateur étanche, d'un thermomètre et d'un tube de sécurité contenant du mercure de façon qu'une pression d'environ 2 cm de mercure soit créée dans l'appareil, on a introduit 2277 g d'acide bromhydrique à 66 % et 308 g de 2-hydroxy 3-allyl 4-acétamino benzoate de méthyle. Le mélange a été agité pendant 4 heures, puis laissé au repos pendant une nuit. On a alors ajouté 5 litres d'eau. Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à 50°C.

Poids obtenu = 302 g (P.F. = 159°C - rdt = 74 %).

- 2-hydroxy 3-(γ -bromopropyl) 4-acétamino 5-chloro benzoate de méthyle.

Dans un ballon de 3 litres, on a introduit 250 g de 2-hydroxy 3-(γ -bromopropyl) 4-acétamino benzoate de méthyle et 1250 ml d'acide acétique, puis on a fait passer un courant de chlore lentement, en refroidissant pour maintenir la température entre 20 et 25°C.

La réaction a été terminée au bout de 3 heures, après absorption de 74 g de chlore.

Le mélange réactionnel a alors été repris par 9 litres d'eau puis le produit obtenu a été essoré, lavé à l'eau et séché à 50°C.

Poids obtenu : 265 g (P.F. = 175°C - rdt = 96 %).

- Acide 4-amino 5-chloro 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique.

Dans un ballon de 4 litres, on a introduit 1450 ml de soude à 10 % et 265 g de 2-hydroxy 3-(γ -bromopropyl) 4-acétamino 5-chlorobenzoate de

méthyle. On a chauffé jusqu'à dissolution totale puis chauffé au reflux pendant 3 heures.

La solution obtenue a été reprise par 1450 ml d'eau puis filtrée avec du noir et acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à virage du rouge congo. Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à 50°C.

On a obtenu 139 g de produit qui ont été recristallisés dans 278 ml d'isopropanol.

Les 97 g de produit obtenus ont été dissous dans 1 litre d'eau et 160 ml de soude à 30 %. La solution obtenue a été filtrée avec du noir puis abandonnée quelques heures, après additon de 5 g de disulfite de sodium. La solution a ensuite été acidifiée par 140 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à 50°C.

Poids obtenu : 90 g (P.F. = 178°C - rdt = 54,5 %).

- N-(diéthylaminoéthyl) 4-amino 5-chloro 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre on a introduit 56 g d'acide 4-amino 5-chloro 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique, 200 ml de chloroforme et 25 g de triéthylamine.

On a refroidi le mélange à 5°C puis versé goutte à goutte, 27 g de chloroformiate d'éthyle en maintenant la température entre 5 et 10°C.

On a agité pendant 30 minutes à 10°C puis versé goutte à goutte, entre 10 et 15°C, 30 g de diéthylaminoéthylamine. On a ensuite continué d'agiter à 10°C puis on a laissé remonter la température.

On a alors distillé le chloroforme sous vide léger puis repris le résidu à l'eau acidifiée. La solution obtenue a été filtrée avec du noir puis alcalinisée par addition d'ammoniaque à 20 % jusqu'à virage de la phénolphtaléine. Le produit obtenu a été essoré, lavé à l'eau et séché à l'air.

Les 68 g de base obtenus ont été dissous à chaud dans 180 ml d'isopropanol et 24 g d'acide fumarique.

Le précipité de fumarate, formé par refroidissement, a été essoré, lavé à l'isopropanol et séché à 40°C. On a obtenu 76 g de produit qui ont été recristallisés dans 152 ml d'éthanol absolu.

Les 61 g de fumarate obtenus ont été redissous dans 600 ml d'eau. On a ajouté 2 g de métabisulfite de sodium puis filtré la solution avec du noir et ajouté de l'ammoniaque à 20 % jusqu'à virage de la phénolphtaléine. Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'eau et séchés.

Les 43 g de base obtenus ont été traités par 15,5 g d'acide fumarique, dans 120 ml d'éthanol absolu.

Les 49,5 g de fumarate formés ont été dissous dans 520 ml d'eau. La solution a été filtrée puis alcalinisée par addition d'ammoniaque à 20 % jusqu'à virage de la phénolphtaléine. Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à 40°C.

On a obtenu 34 g de base (P.F. = 88 - 89°C - rdt = 42 %)

Exemple 21 : Citrate de N-méthyl N-(diéthylaminoéthyl) 4-amino
5-chloro 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

- N-méthyl N-(diéthylaminoéthyl) 4-amino 5-chloro 2-méthyl
2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

Dans un ballon de 1 litre, on a introduit 86,5 g d'acide 4-amino 5-chloro 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxylique, 350 ml de chloroforme et 38,5 g de triéthylamine. On a refroidi le mélange à 0°C puis versé, goutte à goutte, 41,5 g de chloroformiate d'éthyle, en refroidissant de manière à maintenir une température inférieure à 5°C. On a agité pendant 30 minutes entre 0 et 5°C puis versé goutte à goutte, entre 5 et 10°C, 52 g de N-méthyl N'-diéthylaminoéthyl amine. On a agité ensuite pendant 1 heure à 10°C puis on a laissé remonter la température. On a alors distillé le chloroforme sous vide léger et repris le résidu à l'eau et l'acide acétique nécessaire pour ajuster le pH à 4.

La solution obtenue a été filtrée avec du noir puis alcalinisée par addition d'ammoniaque à 20 % jusqu'à virage de la phénolphtaléine. L'huile formée a été décantée et extraite au chlorure de méthylène. La solution chlorométhylénique a été séchée sur carbonate de potassium puis le chlorure de méthylène a été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

Poids obtenu : 111 g de produit contenant 77 % de benzamide et 23 % de N-méthyl N-carbéthoxy N'-diéthylamino éthylamine.

93 g du produit obtenu ont été dissous à chaud dans 300 ml d'acétonitrile et 69 g d'acide éthane - disulfonique dihydrate.

On a ensuite distillé une petite quantité d'acétonitrile de manière à entraîner le plus d'eau possible.

Le produit solide formé après refroidissement a été essoré, lavé à l'acétonitrile et séché à 40°C. On a obtenu 116 g d'éthane disulfonate, qui ont été dissous dans l'eau. La solution a été filtrée avec du noir et alcalinisée par addition d'ammoniaque à 20 % jusqu'à virage de la phénolphthaléine. L'huile formée a été décantée et extraite à l'éther puis la solution étherée a été séchée sur carbonate de potassium et l'éther a été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant. On a obtenu 62 g de base qui ont été dissous à chaud dans 210 ml d'acétonitrile et 42 g d'acide éthanedisulfonique dihydrate. On a distillé une partie de l'acétonitrile sous vide léger. Les cristaux formés après refroidissement ont été essorés, lavés à l'acétonitrile et séchés à 40°C. On a obtenu 86 g d'éthane disulfonate qui ont été dissous dans 800 ml d'eau. La solution obtenue a été alcalinisée par addition d'ammoniaque à 20 % jusqu'à virage de la phénolphthaléine. L'huile formée a été extraite à l'éther puis la solution étherée a été séchée sur carbonate de potassium et l'éther a été distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.

Poids obtenu : 51,5 g (rdt = 49 %)

- Citrate de N-méthyl N-(diéthylaminoéthyl) 4-amino 5-chloro 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

On a dissous à chaud 51,5 g de N-méthyl N-(diéthylaminoéthyl) 4-amino 5-chloro 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide dans 160 ml d'éthanol et 29 g d'acide citrique puis refroidi la solution obtenue. Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'éthanol absolu et séchés à 40°C.

Les 75 g de citrate obtenus ont été redissous à chaud dans 150 ml d'éthanol absolu. Le précipité formé par refroidissement a été mis en suspension à froid dans 150 ml d'éthanol absolu puis abandonné pendant une nuit. Le précipité a alors été essoré, lavé à l'éthanol et séché à 40°C.

Poids obtenu : 67 g (P.F. = 119 - 120°C - rdt = 83 %)

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'une étude toxicologique et pharmacologique.

Leur toxicité aiguë a été étudiée chez la souris, les composés étant administrés par voie intraveineuse, sous-cutanée, intrapéritonéale et orale.

Les doses entraînant la mortalité de 50 % des animaux (DL_{50}) ont été déterminées par la méthode de Bliss, fournissant les résultats suivants :

Doses léthales 50 exprimées en mg/kg				
Composé	voie I.V.	voie S.C.	voie I.P.	voie orale
ex 1	30,5 - 35,2	316 - 318	134 - 152	259 - 295
ex 2	42,6 - 43,7	406 - 408	167 - 172	342 - 354
ex 3	14 - 16	250	117 - 125	166 - 170
ex 4	65,2 - 67,6	375 - 382	188 - 195	502 - 548
ex 5	68,4 - 69,9	385 - 412	261 - 261	417 - 430
ex 6	37,9 - 46,1	291 - 312	163 - 165	408 - 412
ex 7	60,9 - 63,3	415 - 435	239 - 266	479 - 532
ex 8	58,2 - 58,7	239 - 251	167 - 179	490 - 518
ex 9	68,8 - 70,2	440 - 462	211 - 213	390 - 391
ex 10	29,1 - 29,8	263 - 282	111 - 112	156 - 166
ex 11	28 - 28,6	141 - 145	125 - 127	149 - 163
ex 12	68,5 - 71	376 - 390	224 - 228	499 - 518
ex 13	18,6 - 18	0 % à 900 mg/kg	120 - 120	422 - 473
ex 14	24,8	412 - 434	69,6 - 83,3	350 - 354
ex 15	31,1 - 34,7	1407	232 - 234	561 - 521
ex 16	38,2	330 - 382	195	794 - 721
ex 17	80,5 - 86,6	280 - 282	230 - 242	367 - 374
ex 18	95,9 - 98,1	351 - 375	201 - 217	468 - 524
ex 19	58,5 - 61,6	389 - 402	172 - 187	420 - 429
ex 20	41 - 41,4	88,4 - 93,1	80,3 - 81,6	147 - 150
ex 21	42,5	281 - 278	191 - 182	309 - 334

Selon l'état de la connaissance pharmacologique, la structure chimique des composés de l'invention suggérerait qu'ils puissent avoir une propriété neuroleptique.

En conséquence, une étude de leur action sur le système nerveux central a été conduite en appliquant des tests classiques destinés à mettre en évidence cette propriété. Ainsi ont été notamment recherchés un effet inhibiteur de la motricité spontanée chez la souris, un pouvoir cataleptigène chez le rat, des antagonismes vis à vis de certains effets comportementaux provoqués par l'apomorphine et l'amphétamine.

Sur la motricité spontanée chez la souris, un effet inhibiteur des composés a été effectivement observé et enregistré par un procédé photoélectrique selon une technique proche de celle de Winter et Flataker (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1951, 101, 156 - 162) et par activographie utilisant un appareil Animex.

Les composés ont été administrés par voie intrapéritonéale ou orale, respectivement 15 ou 60 minutes avant les enregistrements selon la méthode retenue.

Les valeurs des doses inhibitrices 50 % de la motricité (DI_{50}) des composés sont rassemblés dans le tableau suivant :

Inhibition de la motricité spontanée chez la souris				
Composé	Test de Winter et Flataker		Test de l'activographe animex	
	DI ₅₀ I.P. (mg/kg)	DI ₅₀ P.O. (mg/kg)	DI ₅₀ I.P. (mg/kg)	DI ₅₀ P.O. (mg/kg)
ex 1	1,8	12,4 - 13,2	2,15 - 3,4	19,2 - 22,4
ex 2	6,2	31,5	7,5	31,5
ex 3	1,21	17,3	0,55	8,5
ex 5	5,6	65	4,8	48
ex 6	15,4	55	11,4	40
ex 7	9,2	33,9	12,8	35,8
ex 9	3,2	31,5	3	23,4
ex 11	1,3	16,6	1,22	16,6
ex 13	1,96	20,9	3	22,7
ex 14	2,1	27	1,7	25
ex 15	3,5	43,4	2,2	23,2
ex 20	11,8	32	12,8	36

La fonction cataleptigène des composés de l'invention a été étudiée chez le rat. Chacun des composés a été administré par voie sous cutanée, à doses croissantes, à des groupes de 10 rats (un groupe pour chaque dose). Chaque groupe a été observé pendant 7 heures et le pourcentage des animaux présentant une catalepsie a été établi toutes les heures, le critère de l'état cataleptique étant l'immobilité pendant 30 secondes, les membres antérieurs du rat étant écartés et placés sur des cubes de bois de 4 cm de hauteur.

La dose entraînant la catalepsie chez 50 % des animaux (DE₅₀) a été déterminée graphiquement, au maximum de l'effet.

Les valeurs obtenues sont indiquées dans le tableau suivant :

Cataplepsie chez le rat par voie sous-cutanée - en mg/kg ..			
Composé	DE ₅₀	Composé	DE ₅₀
ex 1	6,6	ex 11	1,66
ex 2	17,6	ex 13	1,5
ex 3	2,3	ex 14	2,7
ex 9	20,7	ex 15	1,35

L'apomorphine et l'amphétamine provoquent chez le rat des mouvements stéréotypés qui sont antagonisés par les neuroleptiques. Différentes doses d'apomorphine administrée par différentes voies ont été appliquées pour produire ces mouvements :

1,25 mg/kg par voie intraveineuse comme dans le test préconisé par Janssen (Arzn. Forsch. 1960, 10, 1003 - 1005), le composé à étudier étant administré, par voie sous-cutanée, 60 minutes avant et l'observation de l'antagonisme étant faite 20 minutes après l'administration de l'apomorphine ou 0,50 mg/kg par voie sous-cutanée, selon une technique dérivée de celle de Puech (Eur. J. Pharmacol. 1978, 50, 291 - 300), le composé étant administré par voie intrapéritonéale, 30 minutes avant et l'effet étant observé 20 minutes après l'administration de l'apomorphine.

Dans le test utilisant la dexamphétamine, réalisé selon la technique de Janssen (Arz. Forsch. 1961, 11, 932 - 938), 10 mg/kg de dexamphétamine ont été injectés par voie intraveineuse, le produit à étudier étant injecté simultanément par voie sous-cutanée et l'effet étant mesuré 60 minutes après ces injections.

Ces différentes conditions expérimentales ont permis d'établir les doses qui antagonisent de 50 % les stéréotypies (DI₅₀), jugées d'après les diverses composantes des mouvements observées.

Les valeurs de ces DI₅₀ sont rassemblées dans le tableau suivant :

Antagonisme des effets de l'apomorphine et de l'amphétamine chez le rat.			
Composé	Stéréotypies à l'apomorphine (1,25 mg/kg IV) DI ₅₀ S.C. (mg/kg)	stéréotypies à l'apomorphine (0,5 mg/kg SC) DI ₅₀ I.P. (mg/kg)	Test de Janssen à l'amphétamine DI ₅₀ S.C. (mg/kg)
ex 1	0,375	0,64 - 0,65	0,285
ex 2	0,73	2,5 - 2,7	0,77
ex 3	0,084		0,078
ex 5	2,45	1,6 - 1,9	0,65
ex 6	13,2	9,4 - 11,1	4,2
ex 7	9,5	7,1 - 8,1	3,9
ex 9	3,6	1,2 - 1,6	1,1
ex 10	5,4	7,8 - 9,3	2,7
ex 11	0,134	0,18 - 0,23	0,066
ex 12	17	5,3 - 6	10,6
ex 13	0,22	0,38 - 0,44	0,15
ex 14	0,29	0,31 - 0,41	0,12
ex 15	0,41	0,58 - 0,59	0,18
ex 20	13,2	5,2 - 5,6	8

Un autre test utilisant l'apomorphine a été appliqué, basé sur l'observation du comportement de verticalisation qu'elle provoque chez la souris, comportement qui est antagonisé par les neuroleptiques, selon Puech (Eur. J Pharmacol. 1978, 50, 291 - 300).

Le composé a été administré par voie intrapéritonéale 30 minutes avant l'apomorphine (1 mg/kg par voie sous-cutanée) et l'antagonisme a été apprécié 45 à 50 minutes après l'administration du composé.

Les doses inhibitrices 50 % de ce comportement (DI_{50}) déterminées dans ces conditions, sont indiquées dans le tableau suivant :

Antagonisme du comportement de verticalisation induit par l'apomorphine chez la souris.			
Composé	DI_{50} I.P. (mg/kg)	Composé	DI_{50} I.P. (mg/kg)
ex 1	0,55 - 0,63	ex 11	0,105 - 0,126
ex 2	1,20 - 1,24	ex 12	3,1 - 4,5
ex 5	0,67 - 0,69	ex 13	0,32 - 0,35
ex 6	3,2 - 3,5	ex 14	0,27 - 0,29
ex 7	3,3 - 4,1	ex 15	0,28 - 0,34
ex 9	0,40 - 0,55		

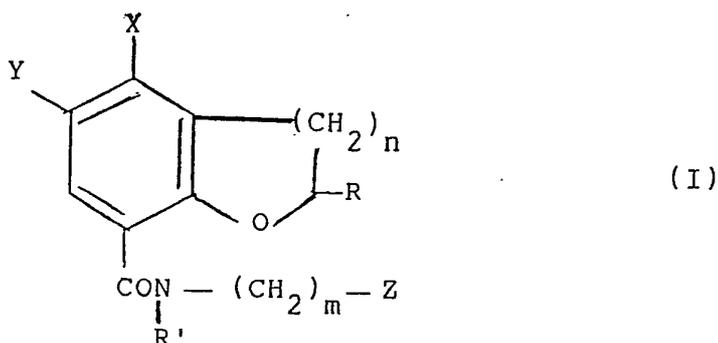
Les résultats obtenus par les tests décrits ci-dessus démontrent que les composés de l'invention sont capables, à des doses parfois très faibles, d'inhiber la motricité spontanée chez la souris, de provoquer la catalepsie chez le rat et d'antagoniser certains comportements (stéréotypies, verticalisation) provoqués par l'apomorphine ou l'amphétamine chez la souris ou le rat.

En conséquence, les composés de l'invention possèdent des caractéristiques pharmacologiques typiques des neuroleptiques, certains pouvant être très puissants à cet égard.

Les tests cliniques réalisés avec les composés de l'invention ont confirmé leur potentiel neuroleptique révélé par la pharmacologie.

REVENDEICATIONS

- 1) Dérivés de dihydrobenzofuranne - et de chromane - carboxamides, de formule (I) :



dans laquelle :

- R et R' représentent des atomes d'hydrogène ou des groupes méthyle,
- n est égal à 1 ou 2
- m est égal à 1 ou 2

et - Z est : un groupe de formule : $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$ (a)

dans laquelle R₁ et R₂ représentent des groupes alkyle inférieur

ou : un groupe de formule : (b)

dans laquelle R₃ représente un groupe alkyle, alcényle, cycloalkylalkyle ou cycloalcénylalkyle

- X est un atome d'hydrogène, un groupe amino, méthoxy ou méthyle
- Y est un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe cycloalkyl-méthylsulfonyl

avec la condition suivante : lorsque n est égal à 1 et que Z est un groupe de formule (b) dans laquelle R_3 représente un groupe alkyle, Y est un groupe cycloalkylméthylsulfonyle.

ou : - Z est défini comme précédemment

- X est un groupe méthoxy ou méthyle

- Y est un groupe alkylsulfamoyl ou alkylsulfonyl

ou : - Z est un groupe de formule (b) telle que représentée ci-dessus, dans laquelle R_3 est un groupe cycloalkylalkyle ou cycloalcényl-alkyle

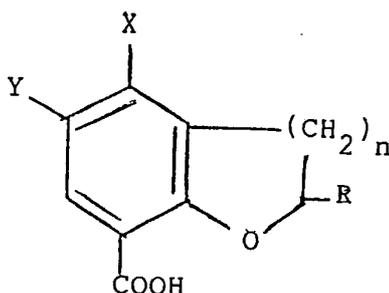
- X est un atome d'hydrogène ou un groupe amino

- Y est un groupe alkylsulfamoyl ou alkylsulfonyl,

ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables et leurs isomères optiques.

- 2) Selon la revendication 1, le N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinyl-méthyl) 5-méthylsulfamoyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.
- 3) Selon la revendication 1, le N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinyl-méthyl) 6-méthylsulfamoyl chromane 8-carboxamide.
- 4) Selon la revendication 1, le N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinyl-méthyl) 5-cyclopropylméthylsulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.
- 5) Selon la revendication 1, le N-(1-allyl 2-pyrrolidinylméthyl) 6-cyclopropylméthylsulfonyl chromane 8-carboxamide.
- 6) Selon la revendication 1, le N-(1-cyclopropylméthyl 2-pyrrolidinyl-méthyl) 6-cyclopropylméthylsulfonyl chromane 8-carboxamide.
- 7) Selon la revendication 1, le N-(1-cyclopropylméthyl 2-pyrrolidinyl-méthyl) 6-éthylsulfonyl chromane 8-carboxamide.
- 8) Selon la revendication 1, le N-(1-cyclopropylméthyl 2-pyrrolidinyl-méthyl) 5-éthylsulfonyl 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.

- 9) Selon la revendication 1, le N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinyl-méthyl) 6-éthylsulfonylechromane 8-carboxamide.
- 10) Selon la revendication 1, le N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinyl-méthyl) 6-chloro chromane 8-carboxamide.
- 11) Selon la revendication 1, le N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinyl-méthyl) 5-chloro 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.
- 12) Selon la revendication 1, le N-(1-cyclohexénylméthyl 2-pyrrolidinyl-méthyl) 5-chloro 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.
- 13) Selon la revendication 1, le N-(diéthylamino éthyl) 4-amino 5-chloro 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.
- 14) Selon la revendication 1, le N-méthyl N-(diéthylamino éthyl) 4-amino 5-chloro 2-méthyl 2,3-dihydrobenzofuranne 7-carboxamide.
- 15) Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, qui consiste : à traiter un acide de formule (II) :



(II)

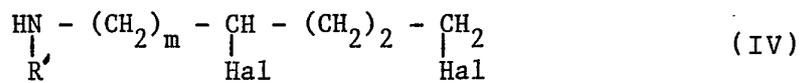
dans laquelle R, X, Y et n sont définis comme dans la revendication 1,

ou l'un de ses dérivés réactifs, par une amine de formule (III) :

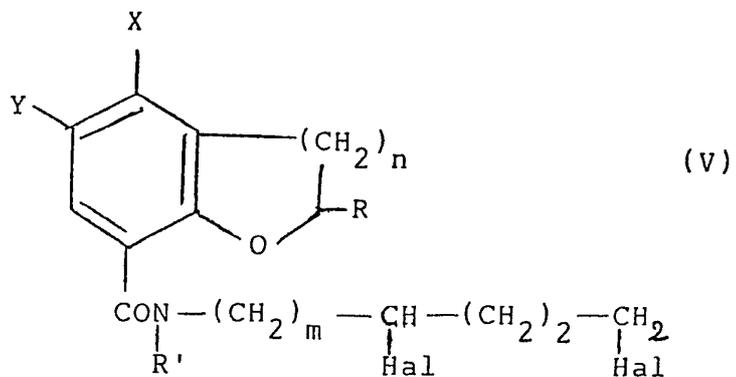


dans laquelle m, R' et Z sont définis comme dans la revendication 1,

ou bien, dans le cas où Z est un groupe de formule (b) telle que définie dans la revendication 1, à traiter un acide de formule (II) ou l'un de ses dérivés réactifs, par une dihaloalkylamine de formule (IV) :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R' et m sont définis comme dans la revendication 1, puis à traiter le composé obtenu, de formule (V) :



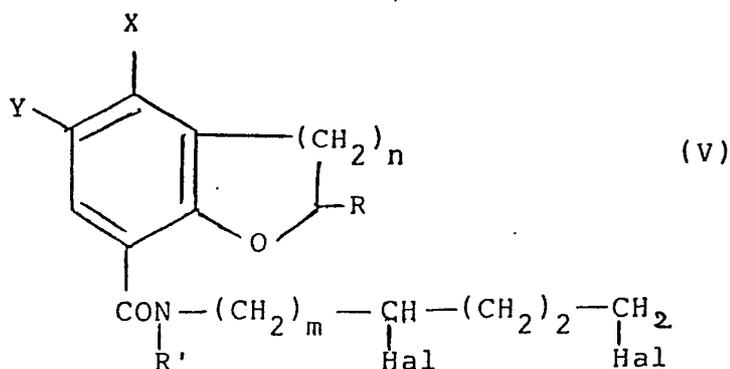
dans laquelle R, R', X, Y, m, n et Hal sont définis comme précédemment,

par une amine de formule (VI)



dans laquelle R_3 est défini comme dans la revendication 1.

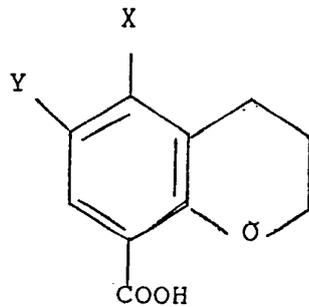
- 16) Composés de formule (I), selon les revendications 1 à 14, utilisés comme médicaments, en particulier comme neuroleptiques.
- 17) Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I), selon les revendications 1 à 14, comme principe actif et un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 18) En tant qu'intermédiaires de synthèse utilisés, selon le procédé de la revendication 15, pour la préparation des composés de formule (I) dans laquelle Z est un groupe de formule (b) telle que définie dans la revendication 1,
les composés de formule (V) :



dans laquelle R, R', X, Y, m et n sont définis comme dans la revendication 1 et Hal est un atome d'halogène.

- 19) En tant qu'intermédiaires de synthèse utilisés, selon le procédé de la revendication 15, pour la préparation des composés de formule (I)

dans laquelle R est un atome d'hydrogène et n est égal à 2,
les acides de formule (II) :



(II)

dans laquelle :

X est un groupe amino, méthoxy ou méthyle
et Y est un atome d'hydrogène ou de chlore, un groupe alkylsulfamoyle,
alkylsulfonyle ou cycloalkylméthylsulfonyle

ou bien

X est un atome d'hydrogène
et Y est un groupe alkylsulfamoyle, alkylsulfonyle ou cycloalkylméthyl-
sulfonyle.