

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 620 120

②1 N° d'enregistrement national : 88 11535

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : C 07 D 307/78, 307/79, 405/12; C 07 D  
407/12; A 61 K 31/34, 31/445.

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 2 septembre 1988.

③0 Priorité : JP, 4 septembre 1987, n° 222754/1987.

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 10 du 10 mars 1989.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : TANABE SEIYAKU CO.,  
LTD. — JP.

⑦2 Inventeur(s) : Ikuo Iijima ; Masakatsu Ozeki ; Yutaka  
Saiga ; Tohru Ishizuka ; Kunio Nosaka.

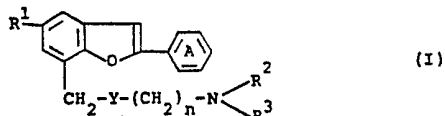
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Nouveau dérivé de benzofuranne utile notamment comme inhibiteur de la contraction réflexe de la vessie.

⑤7 L'invention concerne des dérivés de benzofuranne utiles  
notamment comme inhibiteurs de la contraction réflexe de la  
vessie, et leur préparation.

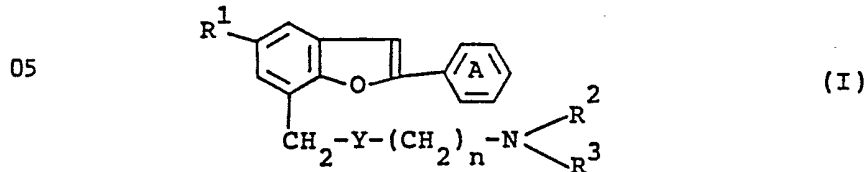
Les composés de l'invention répondent à la formule :



dans laquelle R<sup>1</sup> est un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy  
inférieur ou un atome d'halogène, l'un des restes R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> est  
un groupe alkyle inférieur et l'autre est un groupe alkyle  
inférieur ou un groupe phénylalkyle inférieur, ou bien R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup>,  
pris ensemble avec l'atome d'azote voisin, forment un groupe  
hétéromonocyclique, le noyau A est un groupe phényle substi-  
tué ou non, Y est un atome d'oxygène ou de soufre et n est  
égal à 2 ou 3.

Posologie : la dose journalière du composé I ou de son sel  
est de 0,01-100 mg/kg p.o. ou 0,05-10 mg/kg par voie  
parentérale.

La présente invention concerne un nouveau dérivé de benzofuranne et des procédés pour le préparer. Plus particulièrement, il concerne un dérivé de benzofuranne de formule générale :



dans laquelle

10  $R^1$  est un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène, l'un des restes  $R^2$  et  $R^3$  est un groupe alkyle inférieur et l'autre est un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényl-alkyle inférieur, ou bien  $R^2$  et  $R^3$ , pris ensemble avec l'atome d'azote voisin, forment un groupe hétéromonocyclique, le noyau A est un groupe phényle substitué ou non, Y est un atome d'oxygène ou

15 de soufre et n est égal à 2 ou 3, ou l'un de ses sels acceptables en pharmacie.

La pollakiurie (c'est-à-dire la micturition fréquente) est un symptôme de diminution de la capacité efficace de la vessie et entraîne beaucoup de gênes dans la vie quotidienne. La micturition est provoquée par la contraction réflexe de la vessie, un médicament qui inhibe la contraction réflexe est utile pour le

20 traitement de la pollakiurie. Un exemple typique de type de médicament est le flavoxate ou 3-méthyl-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyranne-8-carboxylate de 2-pipéridinoéthyle [The Journal of Clinical pharmacology, vol. 10, p. 65-68 (1970)].

25

A la suite de diverses recherches, nous avons maintenant trouvé que le composé (I) de la présente invention ou un de ses sels possède une activité inhibitrice puissante contre la contraction réflexe de la vessie. Par exemple, lorsque l'activité inhibitrice contre la contraction réflexe de la vessie est étudiée par

30 administration d'un composé testé dans le duodénum des rates, l'activité inhibitrice du 2-phényl-5-méthoxy-7-(2-pipéridinoéthylthiométhyl)benzofuranne de la présente invention est plus de 10 fois plus forte que celle du flavoxate.

35 Des exemples représentatifs de composés de l'invention comprennent ceux de formule (I), dans laquelle  $R^1$  est un atome

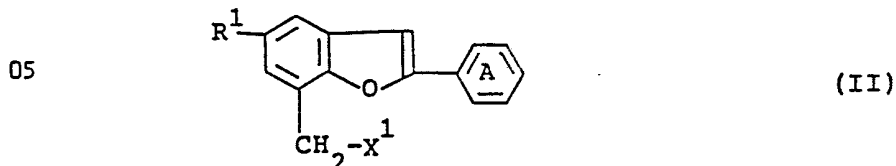
d'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur (par exemple, méthoxy, éthoxy, propoxy ou butoxy) ou un atome d'halogène (par exemple, fluor, chlore ou brome) ; un des restes  $R^2$  et  $R^3$  est un groupe alkyle inférieur (par exemple, méthyle, éthyle, propyle ou butyle) et l'autre est un groupe alkyle inférieur (par exemple, méthyle, éthyle, propyle ou butyle) ou un groupe phényl-alkyle inférieur (par exemple, benzyle), ou bien  $R^2$  et  $R^3$ , pris ensemble avec l'atome d'azote voisin, forment un groupe hétéromonocyclique (par exemple pyrrolidino, pipéridino ou morpholino) ; le noyau A est un groupe phényle ou un groupe phényle substitué par un groupe alkyle inférieur (par exemple, méthyle, éthyle, propyle ou butyle), un groupe alcoxy inférieur (par exemple, méthoxy, éthoxy, propoxy ou butoxy) ou un atome d'halogène (par exemple, fluor, chlore ou brome) ; Y est un atome d'oxygène ou de soufre ; et n est égal à 2 ou 3.

Parmi ceux-ci, un sous-groupe préféré comprend les composés de formule (I), dans laquelle  $R^1$  est un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthoxy,  $R^2$  est un groupe méthyle ou éthyle,  $R^3$  est un groupe méthyle, éthyle ou benzyle ou bien  $R^2$  et  $R^3$ , pris ensemble avec l'atome d'azote voisin, forment un groupe pyrrolidino, pipéridino ou morpholino, le noyau A est un groupe phényle, méthylphényle, méthoxyphényle ou chlorophényle, Y est un atome d'oxygène ou de soufre et n est égal à 2 ou 3.

Un autre sous-groupe préféré comprend les composés de formule (I), dans laquelle  $R^1$  est un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthoxy,  $R^2$  est un groupe méthyle ou éthyle,  $R^3$  est un groupe méthyle, éthyle ou benzyle ou bien  $R^2$  et  $R^3$ , pris ensemble avec l'atome d'azote voisin, forment un groupe pyrrolidino, pipéridino ou morpholino, le noyau A est un groupe phényle, 4-méthylphényle, 4-méthoxyphényle ou 4-chlorophényle, Y est un atome d'oxygène ou de soufre et n est égal à 2 ou 3.

Un autre sous-groupe préféré comprend les composés de formule (I), dans laquelle  $R^1$  est un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy,  $R^2$  et  $R^3$ , pris ensemble avec l'atome d'azote voisin, forment un groupe pipéridino, le noyau A est un groupe phényle, Y est un atome de soufre et n est égal à 2.

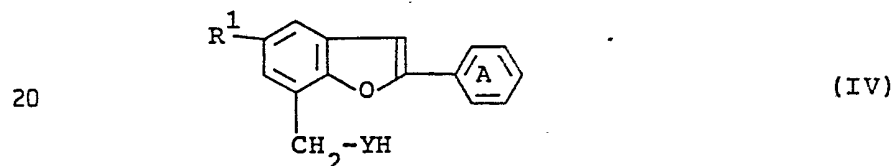
Selon la présente invention, on peut préparer le composé (I), par exemple par réaction d'un benzofuranne de formule générale :



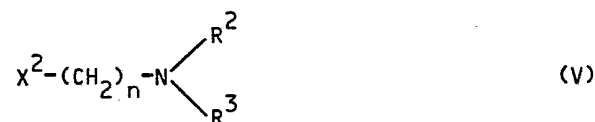
dans laquelle  
X¹ est un reste réactif et R¹ et le noyau A sont définis comme  
10 ci-dessus, avec une amine de formule générale :



15 dans laquelle  
R², R³, Y et n sont définis comme ci-dessus, ou l'un de ses sels,  
ou par réaction d'un benzofuranne de formule générale :



dans laquelle  
R¹, le noyau A et Y sont tels que définis ci-dessus avec une amine  
25 de formule générale :



30 dans laquelle  
X² est un reste réactif et R², R³ et n sont tels que définis  
ci-dessus, ou l'un de ses sels.

Des exemples de restes réactifs (X¹ ou X²) dans le  
composé de départ (II) ou (V) comprennent, par exemple, un atome  
35 d'halogène tel que fluor, chlore ou brome, un groupe alkylsulfonyl-  
oxy inférieur tel qu'un groupe méthanesulfonyloxy, ou un groupe

arylsulfonyloxy substitué ou non tel qu'un groupe toluènesulfonyloxy. Des exemples de sels du composé de départ (III) ou (V) comprennent par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, etc.

05           La réaction du composé (II) avec le composé (III) ou son sel et la réaction du composé (IV) avec le composé (V) ou son sel peuvent être effectuées en présence ou en l'absence d'un accepteur d'acide. Des exemples d'accepteurs d'acides comprennent par exemple les hydroxydes de métaux alcalins (par exemple, hydroxyde de sodium  
10 ou hydroxyde de potassium), les carbonates de métaux alcalins (par exemple, carbonate de sodium ou carbonate de potassium), les bicarbonates de métaux alcalins (par exemple, bicarbonate de sodium ou bicarbonate de potassium), les hydrures de métaux alcalins (par exemple l'hydrures de sodium), les alkylates de métaux alcalins (par  
15 exemple, méthylate de sodium ou éthylate de sodium), les trialkylamines (par exemple, triméthylamine ou triéthylamine) ou la pyridine. Les alcanols inférieurs, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, le diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde sont appropriés comme solvants. On préfère mettre en oeuvre ces réactions à  
20 une température de 0 à 100°C.

Le composé (I) ainsi obtenu peut facilement être transformé en un l'un de ses sels par une technique classique (par exemple, traitement par un acide).

25           Comme mentionné précédemment, le composé (I) et ses sels ont une activité inhibitrice puissante contre la contraction réflexe de la vessie. En conséquence, le composé (I) et ses sels sont utiles pour le traitement et/ou la prophylaxie des maladies du système urinaire associées avec un trouble de la fonction de contraction de la vessie ou des uretères, par exemple, la pollakiurie (micturition fréquente), la dysurie (miction douloureuse), la nocturie (vidange de la vessie pendant la nuit), l'énurésie (incontinence nocturne), la vessie irritable, etc.

35           Le composé (I) de la présente invention peut être utilisé pour l'emploi pharmaceutique, soit sous la forme libre, soit sous forme de l'un de ses sels acceptables en pharmacie. Des exemples des sels du composé (I) comprennent les sels d'addition d'acides

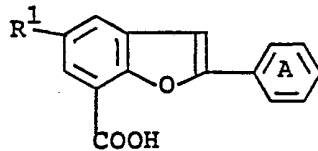
inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate ou sulfate et les sels d'addition d'acides organiques tels qu'oxalate, sulfamate, acétate, fumarate, maléate, citrate ou méthanesulfonate.

05 Le composé (I) ou son sel peuvent être administrés soit par voie orale, soit par voie parentérale. Pour l'administration orale, le composé (I) ou son sel peuvent être utilisés sous la forme solide, telle que comprimés, poudres, capsules ou granules, qui peuvent contenir des supports ou excipients, agents liants, diluants, désagrégeants, agents mouillants classiques, etc. Ils  
10 peuvent aussi être utilisés sous forme liquide, telle que suspensions aqueuses ou huileuses, solutions, sirops ou élixirs. D'autre part, pour l'administration parentérale, le composé (I) ou son sel peut être utilisé par exemple sous la forme d'injections.

15 La dose du composé (I) ou de son sel peut varier dans une large gamme selon la voie d'administration, l'âge, le poids corporel ou l'état du patient et le type et la gravité de la maladie à traiter. En général, cependant, la dose journalière préférée du composé (I) ou de son sel est dans la gamme de 0,01 à 100 mg/kg, plus particulièrement de 0,1 à 30 mg/kg dans le cas de  
20 l'administration orale ou 0,05 à 10 mg/kg dans le cas de l'administration parentérale.

Le composé de départ (II) ou (IV) peut être préparé par le procédé ci-dessous. On réduit un acide benzofuranne-7-carboxylique de formule :

25



dans laquelle

30  $R^1$  et le noyau A sont tels que définis ci-dessus ou un de ses esters d'alkyles inférieurs avec un agent réducteur (par exemple, l'hydrure de lithiualuminium) pour donner le composé (IV) ( $Y = O$ ) et le groupe hydroxy du produit est transformé en le reste réactif pour donner le composé de départ (II). En outre, le composé (II)  
35 est traité par la thiourée pour donner le composé (IV) ( $Y = S$ ).

Dans la présente description et les revendications annexées, les termes "alkyle inférieur" et "alcoxy inférieur" s'entendent pour désigner des groupes alkyles à chaîne droite ou ramifiée jusqu'en C<sub>4</sub> et des groupes alcoxy à chaîne droite ou ramifiée jusqu'en C<sub>4</sub>, respectivement.

#### Expérience 1

##### Administration intraveineuse

On anesthésie des rates Sprague-Dawley (poids corporel : 200-300 g) par l'uréthane (1,1 g/kg, voie sous-cutanée). Après incision de l'abdomen, on introduit une sonde dans la pointe de la vessie et on relie une extrémité de la sonde à une seringue. On injecte en continu à vitesse constante dans la vessie par la seringue une solution saline physiologique et on examine en continu les intervalles de micturition. On administre dans la veine fémorale le composé testé (dose : 2 mg/kg) dissous dans la solution saline physiologique. On compare les intervalles de micturition obtenus après administration du composé testé avec ceux obtenus avant l'administration et on évalue l'activité inhibitrice du composé testé contre les contractions de la vessie par le "rapport des intervalles de micturition" qui est calculé par la formule suivante :

$$\text{Rapport des intervalles de micturition} = \frac{\text{Intervalle de micturition maximum (minutes) obtenu pendant 30 minutes après l'administration du composé testé}}{\text{Moyenne de trois intervalles de micturition (minutes) obtenus avant l'administration du composé testé}}$$

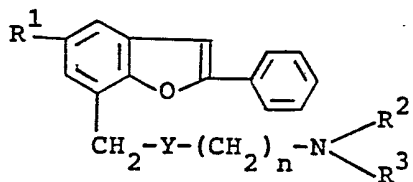
30

##### Résultats

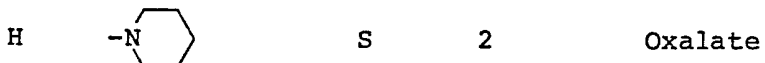
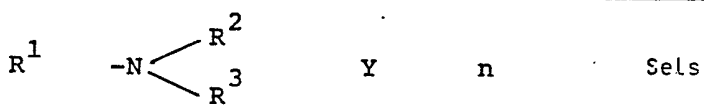
Les rapports des intervalles de micturition de tous les composés indiqués dans le tableau 1 ci-dessous sont de plus de 1,4.

TABLEAU 1

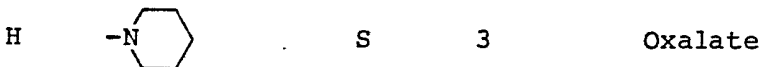
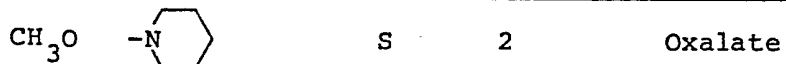
05



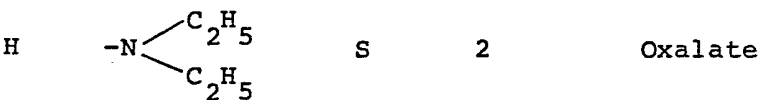
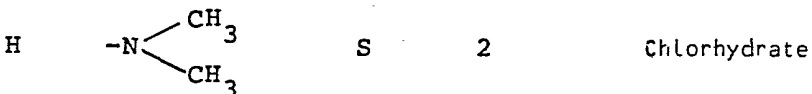
10



15



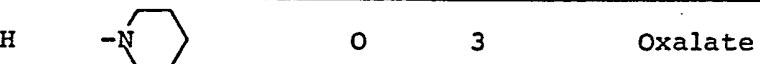
20



25



30



Expérience 2

## Administration duodénale

On anesthésie par l'uréthane (1,1 g/kg, voie sous-cutanée) des rates Sprague-Dawley (poids corporel 200-300 g). On injecte en continu dans la veine fémorale une solution aqueuse de mannitol à 5 % à un débit de 0,06 ml/minute et on examine les intervalles de micturition (minutes). On administre le composé testé dans l'eau dans le duodénum. L'intervalle de micturition obtenu après administration du composé testé est comparé avec celui obtenu avant l'administration et l'activité inhibitrice du composé testé contre les contractions de la vessie est évaluée au moyen du "rapport des intervalles de micturition" qui est calculé par la formule suivante :

$$\text{Rapport des intervalles de micturition} = \frac{\text{Intervalle de micturition maximum (minutes) obtenu pendant 2 heures après l'administration du composé testé}}{\text{Intervalle de micturition maximum (minutes) obtenu pendant 2 heures avant l'administration du composé testé}}$$

## Résultats

Le rapport des intervalles de micturition de l'oxalate de 2-phényl-7-(2-pipéridinoéthylthiométhyl)benzofuranne de l'invention à la dose de 30 mg/kg est de 2,7. D'autre part, le rapport des intervalles de micturition du chlorhydrate de flavoxate à une dose de 100 mg/kg est de 1,3.

Expérience 3

## Administration duodénale

On anesthésie par l'uréthane (1,1 g/kg, voie sous-cutanée) des rates Sprague-Dawley (poids corporel 200-300 g). L'urine produite dans le rein pendant l'expérience est évacuée de l'organisme au moyen d'un tube de polyéthylène introduit dans les deux uretères. En outre, on insère un tube de polyéthylène dans la vessie par l'urètre et on relie une extrémité du tube de poly-

éthylène à un transducteur mesurant la variation de la pression intravésicale. La vessie est chargée avec 0,5 ml de solution saline physiologique et on injecte en continu dans une veine du chlorure de bétanéchol dissous dans une solution saline physiologique à un débit de 53 µg/kg par minute. Après avoir confirmé que les contractions rythmiques se poursuivent pendant au moins 30 minutes, on administre dans le duodénum le composé testé dissous dans l'eau distillée à un volume de 0,1 mg/100 g. On compare le nombre de contractions obtenues après l'administration du composé testé avec celui des contractions obtenues avant l'administration et on évalue l'activité inhibitrice du composé testé contre les contractions de la vessie par le "taux d'inhibition (%)" qui est calculé par la formule suivante :

$$\text{Taux d'inhibition (\%)} = \left[ 1 - \frac{\text{Nombre minimum de contractions obtenues toutes les 15 minutes jusqu'à 2 heures après l'administration du composé testé}}{\text{Nombre de contractions obtenues pendant 15 minutes avant l'administration du composé testé}} \right] \times 100$$

#### Résultats

Le taux d'inhibition de l'oxalate de 2-phényl-5-méthoxy-7-(2-pipéridinoéthylthiométhyl)benzofuranne de l'invention à une dose de 30 mg/kg est de 67 %. D'autre part, le taux d'inhibition du chlorhydrate de flavoxate à une dose de 300 mg/kg est de 28 %.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

#### Exemple 1

(1) On dissout 40 g d'acide 2-phénylbenzofuranne-7-carboxylique dans 300 ml de tétrahydrofuranne et on ajoute la solution goutte à goutte à une suspension de 19,12 g d'hydrure de lithium-aluminium dans 130 ml de tétrahydrofuranne en refroidissant par la glace. Après agitation du mélange à 70°C pendant 2 heures, on ajoute de l'eau pour décomposer l'excès d'hydrure de lithium-

aluminium et son complexe. On sépare les matières insolubles par filtration et on concentre le filtrat sous pression réduite pour éliminer le solvant. On dissout le résidu dans l'acétate d'éthyle et on lave la solution par l'eau, on sèche et on concentre sous  
05 pression réduite pour éliminer le solvant. On recristallise le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle et de n-hexane pour obtenir 34,4 g de 7-hydroxyméthyl-2-phénylbenzofuranne.  
Rendement : 91 %. F. : 117,5-118,5°C.

(2) On ajoute 0,65 ml de chlorure de thionyle à un mélange de  
10 1,0 g de 7-hydroxyméthyl-2-phénylbenzofuranne, 0,3 ml de pyridine et 8 ml de chlorure de méthylène en refroidissant par la glace et on agite le mélange à la température ambiante pendant 30 minutes. On concentre le mélange sous pression réduite pour éliminer le solvant et on dissout le résidu dans l'acétate d'éthyle. On lave la  
15 solution par l'eau, on sèche et on concentre sous pression réduite pour éliminer le solvant. On recristallise le résidu dans le n-hexane et on obtient 0,9 g de 7-chlorométhyl-2-phénylbenzofuranne.  
Rendement : 83 %. F. : 72-73°C.

(3) On ajoute 0,73 g de N-(2-mercaptoéthyl)pipéridine à une  
20 suspension de 0,2 g d'hydrure de sodium (dispersion huileuse à 60 %) dans 3 ml de tétrahydrofuranne et on y ajoute une solution de 1,21 g de 7-chlorométhyl-2-phénylbenzofuranne dans 3 ml de tétrahydrofuranne. On agite le mélange à la température ambiante pendant  
2 heures et on chauffe au reflux pendant encore une heure. Après  
25 refroidissement, on dilue le mélange par l'eau et on l'extrait par l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait par l'eau, on sèche et on concentre sous pression réduite pour éliminer le solvant. On transforme le résidu en son oxalate et on le recristallise dans  
30 l'éthanol, en obtenant 1,8 g d'oxalate de 2-phényl-7-(2-pipéridinoéthylthiométhyl)benzofuranne.  
Rendement : 82 %. F. : 187-188°C.

#### Exemple 2

On chauffe au reflux pendant 1,5 heure un mélange de  
7,0 g de 7-chlorométhyl-2-phénylbenzofuranne, 2,5 g de thiourée,  
35 2 ml d'eau et 38 ml d'éthanol. On ajoute au mélange une solution de 1,73 g d'hydroxyde de sodium dans 18 ml d'eau et on chauffe le

mélange au reflux pendant encore 1,5 heure. Après refroidissement, on ajuste le mélange à pH 3 par l'acide sulfurique à 10 % et on l'extrait par l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait par l'eau, on sèche et on concentre sous pression réduite pour éliminer le solvant. On dissout le résidu de 7-mercaptométhyl-2-phénylbenzofuranne dans 15 ml d'éthanol et on y ajoute 100 ml d'hydroxyde de potassium à 4,7 % dans l'éthanol et 5,5 g de chlorhydrate de N-(2-chloroéthyl)pipéridine. On agite le mélange à 60°C pendant une heure et on concentre sous pression réduite. On dilue le concentré par l'eau et on l'extrait par l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait par l'eau, on sèche et on concentre sous pression réduite pour éliminer le solvant. On recristallise le résidu dans l'isopropanol en obtenant 8,43 g de 4-phényl-7-(2-pipéridinoéthylthiométhyl)-benzofuranne.

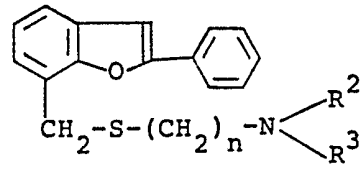
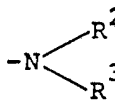
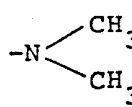
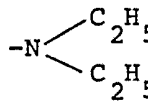
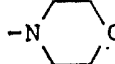

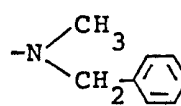
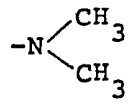

Rendement : 83 %. F. : 64,5-65,5°C.

Chlorhydrate : F. 196-197°C (recristallisé dans l'éthanol).

Exemples 3 à 9

On traite les composés de départ correspondants de la même manière que décrit à l'exemple 2 en obtenant les composés indiqués dans le tableau 2 ci-dessous.

TABLEAU 2

					
Exemples		n	Sels	F. (°C)	Rendement (%)
3		2	HCl	189,0 - 190,5 (isopropanol)	80,2
4		2	Fumarate	100 - 101,5 (isopropanol)	78,2
5		2	HCl	192,5 - 194,5 (isopropanol)	73,1
6		2	HCl	201 - 202 (isopropanol)	67,8
7		2	HCl	156 - 157 (isopropanol)	77,4
8		3	HCl	153 - 154 (acétate d'éthyle)	73,7
9		3	Oxalate	192 - 194 (méthanol)	67

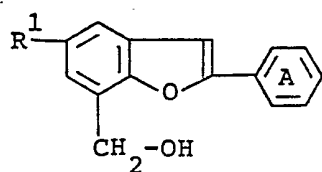
Exemples 10 à 14

(1) On traite les composés de départ correspondants de la même manière que décrit dans l'exemple 1-(1), en obtenant les composés indiqués dans le tableau 3 ci-dessous.

05

TABLEAU 3

10



15

20

25

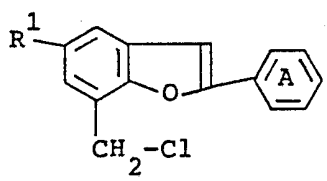
$R^1$	Noyau A	F. ( $^{\circ}C$ )	Rendement (%)
Cl		137 - 138,5	90
$CH_3O$		149,5 - 151	94,2
H		139,5 - 140,5	95
H		117 - 120	95
H		133 - 134,5	95

30

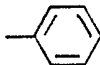
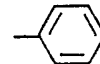
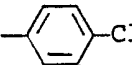
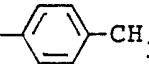
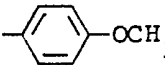
(2) On traite les composés de départ correspondants de la même manière que décrit à l'exemple 1-(2) en obtenant les composés indiqués dans le tableau 4 ci-dessous.

TABLEAU 4

05



10

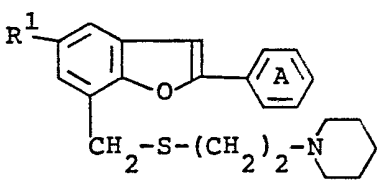
R <sup>1</sup>	Noyau A	F. (°C)	Rendement (%)
Cl		127 - 128,5	95
CH <sub>3</sub> O		99 - 102	85,3
15 H		94 - 95,5	97,8
H		93 - 96	73,2
H		155 - 160	68,1

20

(3) On traite les composés de départ correspondants de la même manière que décrit à l'exemple 2, en obtenant les composés indiqués dans le tableau 5 ci-dessous.



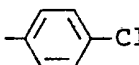
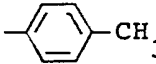
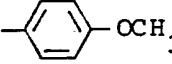
TABLEAU 5

05




---

Exemples

10	R <sup>1</sup>	Noyau A	Sels	F. (°C)	Rendement (%)
10	Cl		HCl	170 - 172 (éthanol)	66,6
15	CH <sub>3</sub> O		oxalate	153 - 156 (éthanol)	84,7
	H		HCl	186,5 - 188 (éthanol)	81,2
20	H		HCl	205 - 208 (éthanol-éther)	60
	H		HCl	207 - 210 (éthanol-éther)	65

25

Exemple 15

On dissout 1,57 g de 7-hydroxyméthyl-2-phénylbenzofuranne dans 10 ml de diméthylsulfoxyde et on y ajoute 0,57 g d'hydrure de sodium (dispersion huileuse à 60 %). Après avoir agité le mélange pendant 10 minutes, on y ajoute 1,35 g de chlorhydrate de N-(2-chloroéthyl)pipéridine et on agite le mélange à la température ambiante pendant 4 heures. On dilue le mélange par l'eau et on l'extrait par l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait par l'eau, on sèche et on concentre sous pression réduite pour éliminer le solvant. On transforme le résidu en son chlorhydrate et on le

30

35

recristallise dans l'acétate d'éthyle en obtenant 1,32 g de chlorhydrate de 7-[(2-pipéridinoéthoxy)méthyl]-2-phénylbenzofuranne.

Rendement : 51 %. F. : 135-136°C.

Exemple 16

05 De la même manière que décrit à l'exemple 15, on traite 1,57 g de 7-hydroxyméthyl-2-benzofuranne, 0,57 g d'hydrure de sodium (dispersion huileuse à 60 %) et 1,47 g de chlorhydrate de N-(3-chloropropyl)pipéridine, en obtenant 2,9 g d'oxalate de 7-[(3-pipéridinopropoxy)méthyl]-2-phénylbenzofuranne.

10 Rendement : 68 %.

F. : 178,5-179,5°C (recristallisé dans le méthanol).

Préparation des produits de départ

Préparation 1

15 (1) On chauffe pendant une nuit une solution de 102 g d'acide 5-chloro-2-hydroxybenzoïque et 166 g d'hexaméthylènetétramine dans l'acide trifluoroacétique. On ajoute au mélange de l'acide chlorhydrique dilué et on chauffe le mélange. Après refroidissement, on recueille le précipité par filtration, en obtenant 96,9 g d'acide 5-chloro-3-formyl-2-hydroxybenzoïque.

20 F. : 218°C.

(2) On dissout 193 g du produit obtenu au paragraphe (1) dans le méthanol et on sature la solution par le chlorure d'hydrogène. On ajoute à la solution 100 ml de chlorure de thionyle et on chauffe le mélange au reflux. Après refroidissement, on recueille 25 le précipité par filtration et on le sèche en obtenant 190 g de 5-chloro-3-formyl-2-hydroxybenzoate de méthyle.

F. : 132-134°C.

30 (3) On chauffe un mélange de 3,0 g du produit obtenu au paragraphe (2), 3,44 g d' $\alpha$ -bromophénylacétate de méthyle, 8,28 g de carbonate de potassium et de diméthylformamide. On acidifie le mélange par l'acide chlorhydrique et on l'extrait par l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait par l'eau, on sèche et on concentre sous pression réduite pour éliminer le solvant. On dissout le résidu dans l'éthanol et on y ajoute 4,5 g d'hydroxyde de 35 potassium. On chauffe le mélange au reflux et ensuite on le concentre sous pression réduite pour éliminer le solvant. On ajoute

de l'eau au résidu et on acidifie le mélange aqueux par l'acide chlorhydrique. On extrait le mélange par l'acétate d'éthyle et on sèche l'extrait et on le concentre sous pression réduite pour éliminer le solvant. On ajoute du xylène et de l'acide p-toluène-sulfonique au résidu et on chauffe le mélange au reflux. On concentre le mélange sous pression réduite pour éliminer le solvant et on dissout le résidu dans l'acétate d'éthyle. On lave la solution par l'eau, on sèche et on concentre sous pression réduite pour éliminer le solvant. On recristallise le résidu dans l'éther isopropylique en obtenant 2,32 g d'acide 5-chloro-2-phénylbenzofuranne-7-carboxylique.

F. : 255-258°C.

On traite 15 g d'acide 2-hydroxy-5-méthoxybenzoïque de la même manière que décrit aux paragraphes (1) à (3) en obtenant 10,8 g d'acide 5-méthoxy-2-phénylbenzofuranne-7-carboxylique.

F. : 185-187°C.

(4) On ajoute 500 mg de charbon palladié à 10 % et 1,6 g de formiate d'ammonium à un mélange de 1,46 g du produit obtenu au paragraphe (3) avec de l'éther monométhylique d'éthylèneglycol et du méthanol et on chauffe le mélange à 40-45°C. On filtre le mélange et on concentre le filtrat sous pression réduite pour éliminer le solvant. On dissout le résidu dans l'acétate d'éthyle et on lave la solution, on sèche et on concentre sous pression réduite pour éliminer le solvant en obtenant 1,0 g d'acide 2-phénylbenzofuranne-7-carboxylique.

F. : 212-214°C.

#### Préparation 2

(1) On agite à la température ambiante pendant 2 heures un mélange de 73,2 g de 5-chloro-3-formyl-2-hydroxybenzoate de méthyle, 350 ml d'éthylèneglycol et 129 ml de triméthylchlorosilane. On verse le mélange de réaction dans un mélange d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et de triéthylamine et on extrait le mélange par l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait par l'eau, on sèche et on concentre pour éliminer le solvant, en obtenant 86 g de 5-chloro-3-(1,3-dioxolanne-2-yl)-2-hydroxybenzoate de méthyle sous forme d'une poudre jaune.

(2) On dissout les 86 g de produit obtenu au paragraphe (1) dans un mélange de 700 ml de méthanol et 50 ml de tétrahydrofurane et on y ajoute 70 ml de triéthylamine et 7 g de charbon palladié à 10 %. On soumet le mélange à l'hydrogénation catalytique sous 05 pression atmosphérique. On filtre le mélange de réaction et on concentre le filtrat pour éliminer le solvant. On ajoute au résidu de l'acide chlorhydrique à 10 % et on concentre le mélange. On ajoute de l'eau au résidu et on extrait le mélange aqueux par l'acétate d'éthyle. On sèche l'extrait et on le concentre pour 10 séparer le solvant. On recueille les cristaux résultants, on les lave à l'éthanol froid et on les sèche en obtenant 51,1 g de 3-formyl-2-hydroxybenzoate de méthyle sous forme d'aiguilles incolores.

F. : 82-84°C.

(3) On chauffe à 70-80°C pendant 15 minutes un mélange de 15 2,0 g du produit obtenu au paragraphe (2), 3,51 g d' $\alpha$ -bromo-p-chlorophénylacétate de méthyle, 5,55 g de carbonate de potassium et 60 ml de diméthylformamide et on chauffe à 100°C pendant encore 10 minutes. On filtre le mélange de réaction et on le lave à 20 l'acétate d'éthyle. On réunit les liqueurs de lavage et le filtrat et on ajoute de l'eau au mélange. On acidifie le mélange par l'acide chlorhydrique à 10 %. On recueille la couche organique et on extrait la couche aqueuse par l'acétate d'éthyle. On réunit la couche organique et l'extrait, on lave à l'eau, on sèche et on 25 concentre pour séparer le solvant. On dissout le résidu dans 30 ml d'éthanol et on y ajoute 3,25 g d'hydroxyde de potassium. On chauffe le mélange au reflux pendant 1 heure. On concentre le mélange pour séparer le solvant et on ajoute de l'eau au résidu. On acidifie le mélange aqueux par l'acide chlorhydrique à 10 % et on 30 l'extrait par l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait par l'eau, on sèche et on concentre pour séparer le solvant. On ajoute au résidu 100 ml de xylène et 150 mg d'acide p-toluènesulfonique et on chauffe le mélange au reflux pendant une heure. Après refroidissement, on ajoute de l'acétate d'éthyle au mélange et on lave le 35 mélange par l'eau, on sèche et on concentre pour séparer le solvant. On recristallise le résidu dans l'acétate d'éthyle en

obtenant 1,84 g d'acide 2-(4-chlorophényl)benzofuranne-7-carboxylique sous forme d'aiguilles incolores.

F. : 228-230°C.

05 On traite les composés de départ correspondants de la même manière que décrit ci-dessus pour obtenir les composés suivants :

i) acide 2-(4-méthylphényl)benzofuranne-7-carboxylique

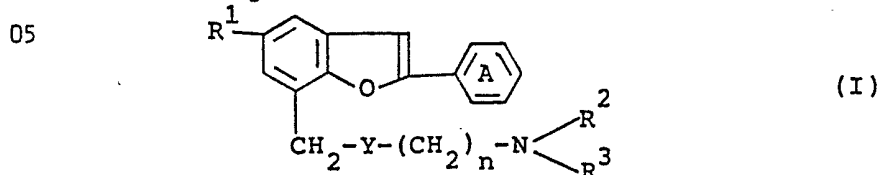
F. : 227-229°C (recristallisé dans le mélange acétate d'éthyle/n-hexane)

10 ii) acide 2-(4-méthoxyphényl)benzofuranne-7-carboxylique

F. : 249-250,5°C (recristallisé dans le mélange tétrahydrofuranne/éther isopropylique).

REVENDEICATIONS

1. Dérivé de benzofuranne, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



dans laquelle

10  $R^1$  est un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène, l'un des restes  $R^2$  et  $R^3$  est un groupe alkyle inférieur et l'autre est un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényl-alkyle inférieur, ou bien  $R^2$  et  $R^3$ , pris ensemble avec l'atome d'azote voisin, forment un groupe hétéromonocyclique, le noyau A est un groupe phényle substitué ou non, Y est un atome d'oxygène ou  
15 de soufre et n est égal à 2 ou 3, ou l'un de ses sels acceptables en pharmacie.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $R^1$  est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alcoxy en  
20  $C_1-C_4$ , l'un des restes  $R^2$  et  $R^3$  est un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  et l'autre est un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou un groupe phényl-alkyle en  $C_7$  ou  $C_8$ , ou bien  $R^2$  et  $R^3$ , pris ensemble avec l'atome d'azote voisin, forment un groupe pyrrolidino, pipéridino ou morpholino, le noyau A est un groupe phényle, méthylphényle, méthoxyphényle ou  
25 chlorophényle.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $R^1$  est un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthoxy,  $R^2$  est un groupe méthyle ou éthyle,  $R^3$  est un groupe méthyle, éthyle ou benzyle, ou bien  $R^2$  et  $R^3$ , pris ensemble avec l'atome d'azote  
30 voisin, forment un groupe pyrrolidino, pipéridino ou morpholino, le noyau A est un groupe phényle, 4-méthylphényle, 4-méthoxyphényle ou 4-chlorophényle.

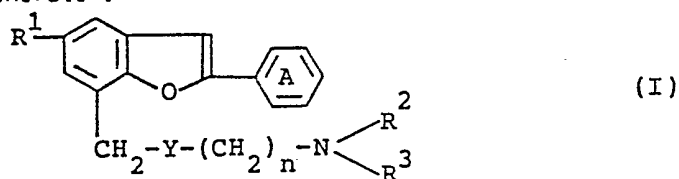
4. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que  $R^1$  est un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy,  $R^2$  et  $R^3$  pris ensemble  
35 avec l'atome d'azote voisin forment un groupe pipéridino, le noyau A est un groupe phényle, Y est un atome de soufre et n est égal à 2.

5. Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi le 2-phényl-5-méthoxy-7-(2-pipéridinoéthylthiométhyl)benzofuranne et ses sels acceptables en pharmacie.

6. Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi le 2-phényl-7-(2-pipéridinoéthylthiométhyl)benzofuranne et ses sels acceptables en pharmacie.

7. Composition pharmaceutique, utile notamment pour le traitement de la pollakiurie, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace du composé selon la revendication 1 et un excipient pharmaceutique.

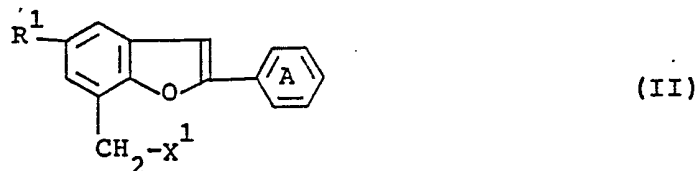
8. Procédé pour fabriquer un dérivé de benzofuranne de formule générale :



dans laquelle

$R^1$  est un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène, l'un des restes  $R^2$  et  $R^3$  est un groupe alkyle inférieur et l'autre est un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényl-alkyle inférieur, ou bien  $R^2$  et  $R^3$ , pris ensemble avec l'atome d'azote voisin, forment un groupe hétéromonocyclique, le noyau A est un groupe phényle substitué ou non, Y est un atome d'oxygène ou de soufre et n est égal à 2 ou 3, ou l'un de ses sels acceptables en pharmacie, caractérisé en ce qu'il comprend les stades opératoires suivants :

[1]-(a) on fait réagir un benzofuranne de formule générale :



dans laquelle

$X^1$  est un reste réactif et  $R^1$  et le noyau A sont définis comme ci-dessus, avec une amine de formule générale :



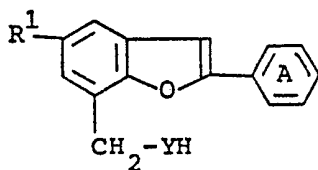
dans laquelle

$R^2$ ,  $R^3$ , Y et n sont définis comme ci-dessus, ou l'un de ses sels ;

ou bien

-(b) on fait réagir un benzofuranne de formule générale :

05



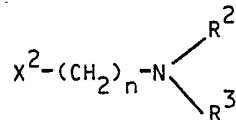
(IV)

dans laquelle

10

$R^1$ , le noyau A et Y sont tels que définis ci-dessus avec une amine

de formule générale :



(V)

15

dans laquelle

$X^2$  est un reste réactif et  $R^2$ ,  $R^3$  et n sont tels que définis ci-dessus, ou l'un de ses sels, et

[III] si nécessaire, on transforme encore le produit en l'un de ses

20

sels acceptables en pharmacie.