



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.³: C 07 D 307/86
C 07 D 405/12

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



(12) FASCICULE DU BREVET A5

(11)

630 621

(21) Numéro de la demande: 8516/80

(62) Demande scindée de: 8143/77

(22) Date de dépôt: 01.07.1977

(30) Priorité(s): 12.07.1976 FR 76 21287
27.06.1977 FR 77 19658

(24) Brevet délivré le: 30.06.1982

(45) Fascicule du brevet
publié le: 30.06.1982

(73) Titulaire(s):
Delalande S.A., Courbevoie (FR)

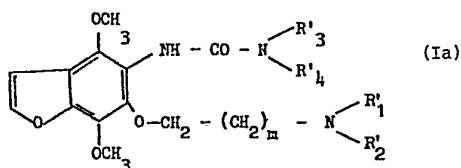
(72) Inventeur(s):
Guy Bourgery, Colombes (FR)
Alain Lacour, La Varenne (FR)
Bernard Pourrias, Meudon-la-Forêt (FR)
Geneviève Christine Bregeon, Paris (FR)

(74) Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Procédé de préparation de nouveaux aminoalcoxybenzofurannes.

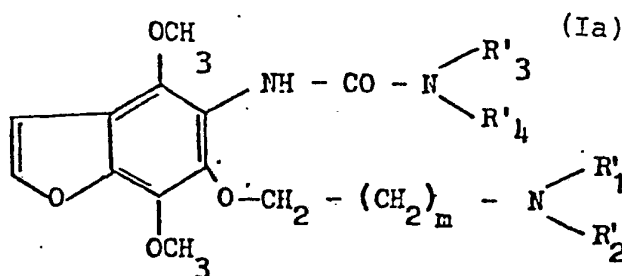
(57) On obtient les composés de formule Ia - les symboles sont expliqués dans la revendication 1 - par réaction d'éthérification d'un composé analogue à celui de la formule Ia mais hydroxy-substitué en position 6, avec un ω -chloro-aminoalcane correspondant.

Les composés ainsi obtenus sont indiqués dans le traitement des troubles du rythme cardiaque.

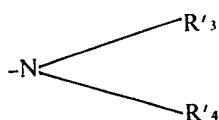


REVENDECATIONS

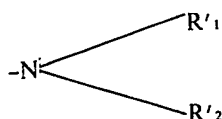
1. Procédé de préparation des composés de formule:



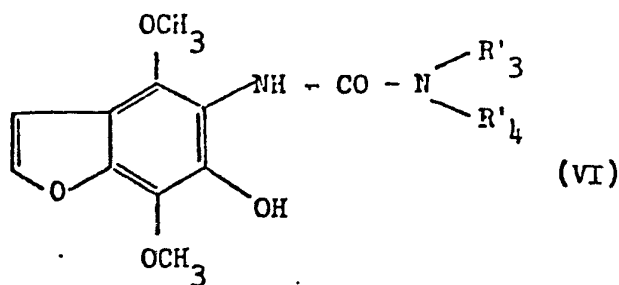
dans laquelle:



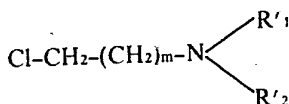
représente un groupe monométhylamino, monoéthylamino ou diméthylamino,



représente un groupement dialkylamino dans lequel les groupes alkyle comportent de 1 à 3 atomes de carbone, ou un radical hétérocyclique, et m est égal à 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser les composés de formule:

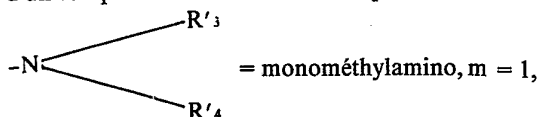


avec une amine chlorée de formule:

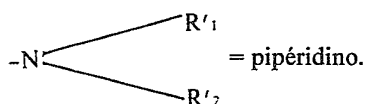


2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le groupe -N(R'1)(R'2) est un radical pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylène-imino, heptaméthylène-imino, méthyl-4 pipéridino, méthyl-4 pipérazino ou tétrahydro-1,2,5,6 pyridino.

3. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'un composé de formule Ia dans laquelle:



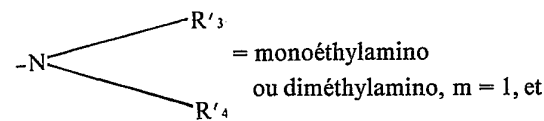
2



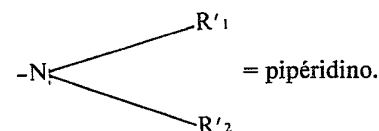
5

4. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'un composé de formule Ia dans laquelle:

10



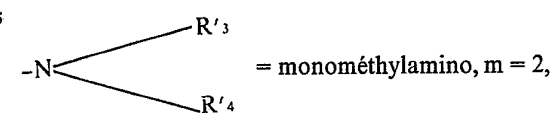
15



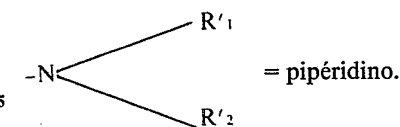
20

5. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'un composé de formule Ia dans laquelle:

25



30

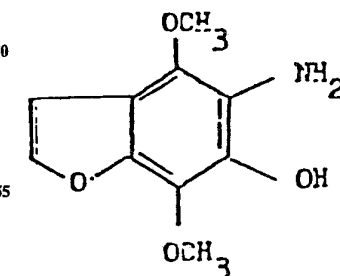


35

6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on effectue la condensation au reflux dans l'acétone ou l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium.

7. Procédé pour la préparation d'un composé de formule Ia dans laquelle R'3 est de l'hydrogène ou bien R'3 = R'4 = méthyle, caractérisé en ce qu'on soumet un composé de formule

50

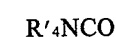


55

55

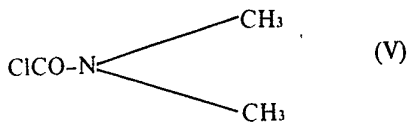
à une acylation avec un isocyanate de formule

65



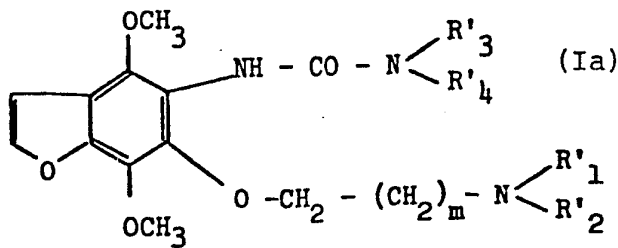
(IV)

ou avec le chlorure de formule

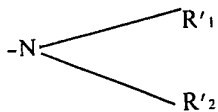


et qu'on transforme le composé de formule VI ainsi obtenu en composé (Ia) par le procédé de la revendication 1.

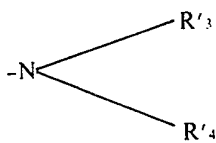
La présente invention a pour objet un procédé de préparation de nouveaux aminoalcoxybenzofurannes. Ces composés répondent à la formule:



dans laquelle

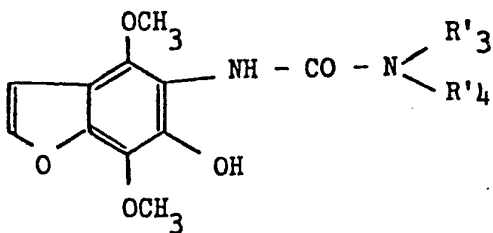


représente un groupement dialkylamino dans lequel les groupes alkyle comportent de 1 à 3 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique, notamment pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylèneimino, heptaméthylèneimino, méthyl-4 pipéridino, méthyl-4 pipérazino et tétrahydro-1,2,5,6 pyridino;

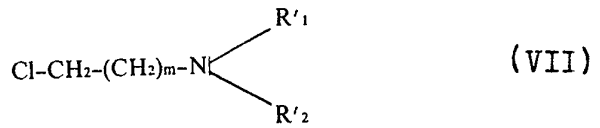


représente un groupe méthylamino, éthylamino ou diméthylamino; et m étant égal à 1 ou 2.

Le procédé selon l'invention consiste à condenser les composés de formule



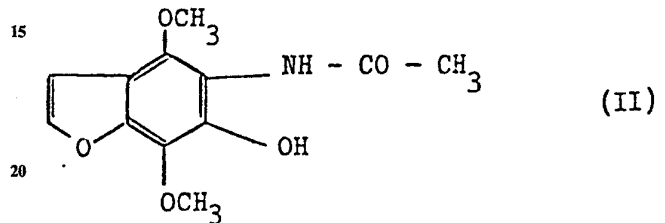
avec les amines chlorées de formule:



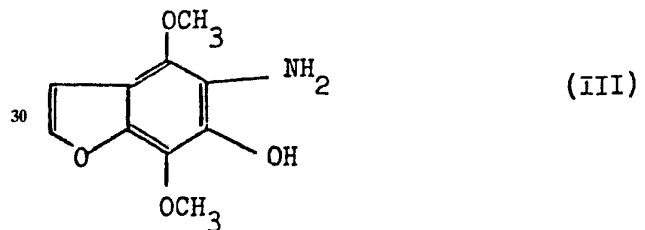
de préférence au reflux dans l'acétone ou dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium.

On peut préparer les composés de départ (VI) de la manière suivante:

On traite l'acétamido-5 diméthoxy-4, 7hydroxy-6 benzofuranne de formule:



décrit dans le brevet français No 2 178 815, par une solution diluée d'acide chlorhydrique pour obtenir le composé:

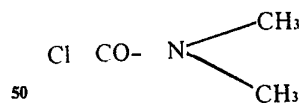


également décrit dans le brevet français No 2 178 815, que l'on condense:

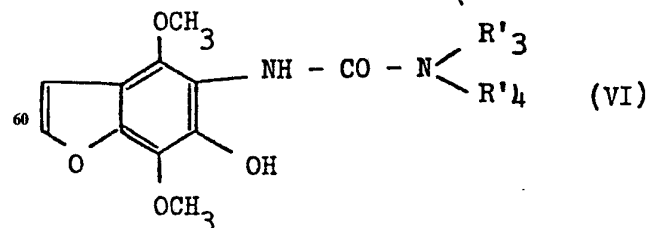
sur les isocyanates de formule:



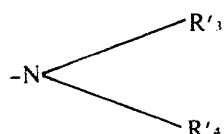
dans laquelle R'₄ représente un groupe méthyle ou éthyle, dans le chloroforme à température ambiante, ou sur le chlorure de diméthylcarbamoyle de formule:



au reflux dans le chloroforme ou dans le toluène en autoclave, pour obtenir les composés de formule:



dans laquelle le groupe



représente un groupe méthylamino, éthylamino ou diméthylamino.

L'exemple suivant est donné pour illustrer l'invention.

Exemple:

(diisopropylamino-2 éthoxy)-6, diméthoxy-4,7, N-méthylcarbamoyl amino-5 benzofuranne

1ère étape:

diméthoxy-4,7 N-méthylcarbamoyl amino-5 hydroxy-6 benzofuranne. Numéro de code: 760 945.

A une solution de 20,9 g (0,1 mole) d' amino-5 diméthoxy-4,7 hydroxy-6 benzofuranne dans 200 ml de chloroforme, on ajoute lentement 5,7 g (0,1 mole) d'isocyanate de méthyle. On agite à température ambiante pendant 2 heures, puis évapore le solvant, cristallise le résidu dans l'éther et filtre. On obtient 23 g de produit désiré.

Rendement: 89%
Point de fusion: 110°C
Formule brute: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$
Analyse élémentaire:

Calculé (%) C 54,13 H 5,30 N 10,52
Trouvé (%) C 54,03 H 5,36 N 10,48

2ème étape

On porte à reflux pendant 4 heures une suspension de 12 g (0,045 mole) de diméthoxy-4,7 N-méthylcarbamoyl amino-5 hydroxy-6 benzofuranne obtenu à la 1ère étape de 12 g (0,06 mole) de chlorhydrate de diisopropylamino-2 chloro-1 éthane et de 21 g (0,15 mole) de carbonate de potassium dans 100 ml d'acétonitrile. On filtre, évapore le filtrat et recristallise le résidu dans un mélange 50/50 d'acétate d'éthyle et d'éther isopropylique. On obtient ainsi 13,5 du produit désiré.

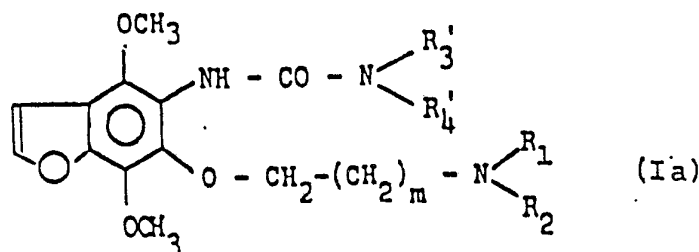
Rendement: 77%
Point de fusion: 142°C
Formule brute: $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$
Analyse élémentaire:

Calculé (%) C 61,05 H 7,94 N 10,68
Trouvé (%) C 61,22 H 7,94 N 10,62

Par mise en œuvre du procédé objet de l'exemple précédent et à partir des réactifs correspondants, on obtient le composé de numéro de code 750 819.

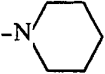
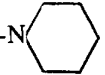
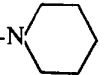
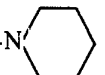
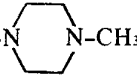
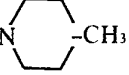
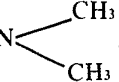
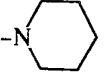
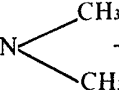
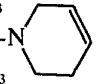
Par mise en œuvre de procédé de l'exemple, à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés répertoriés dans le tableau I ci-après.

Tableau I



Numéro de code	$\begin{array}{c} \text{R}'_3 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}'_4 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}'_1 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}'_2 \end{array}$	m	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	Analyse élémentaire					
								Calculé (%)			Trouvé (%)		
								C	H	N	C	H	N
760 677	-NH - Et		1	$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$	391,46	112	83	61,36	7,47	10,74	61,29	7,63	11,11
770 206	-NH-CH ₃		1	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$	337,37	143	53	56,96	6,87	12,46	56,74	6,59	12,43
770 193	-NH-CH ₃		1	$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$	365,42	134	58	59,16	7,45	11,50	59,05	7,43	11,68
770 266	-NH-CH ₃		1	$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$	393,47	142	77	61,05	7,94	10,68	61,22	7,94	10,62

Tableau I (suite)

Numéro de code	$\begin{array}{c} R'_3 \\ \\ -N- \\ \\ R'_4 \end{array}$	$\begin{array}{c} R'_1 \\ \\ -N- \\ \\ R'_2 \end{array}$	m	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	Analyse élémentaire					
								Calculé (%)			Trouvé (%)		
								C	H	N	C	H	N
770 207	-NH-CH ₃		1	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₅	363,40	116	37	59,49	6,93	11,56	59,17	6,77	11,53
760 954	-NH-CH ₃		1	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	390,45	130	61	61,36	7,47	10,74	61,43	7,38	10,77
760 989	-NH-CH ₃		1	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₅	405,48	122	64	62,20	7,71	10,36	61,90	7,51	10,44
760 955	-NH-CH ₃		2	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	391,46	137	59	62,20	7,71	10,36	61,21	7,60	10,60
					--								
760 722	-NH-CH ₃		1	C ₁₉ H ₂₈ N ₄ O ₅) + H ₂ O)	410,46	118	80	55,59	7,37	13,65	55,48	7,08	13,93
770 201	-NH-CH ₃		1	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	391,46	133	75	61,36	7,47	10,74	61,04	7,34	10,89
770 336			1	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	391,46	114	50	61,36	7,47	10,74	61,41	7,43	10,58
770 578			1	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₅	375,41	128	78	60,78	6,71	11,19	60,66	6,68	10,99
750 819	-NH-CH ₃		1	C ₁₉ H ₃₇ N ₃ O ₅	377,43	120	37	60,46	7,21	11,13	60,42	7,29	11,30

Les composés de formule (Ia) obtenus selon l'invention ont été étudiés chez l'animal de laboratoire et ont montré des propriétés antidysrythmiques.

Deux tests ont permis la mise en évidence de ces propriétés.

1er test

Les composés de formule (Ia) inhibent pendant plus de 30 minutes une tachycardie ventriculaire induite par un surdosage d'ouabaïne chez le chien anesthésié au pentobarbitol

sodique (30 mg/kg/i.v.).

Les résultats obtenus avec plusieurs d'entre eux, ainsi que les résultats obtenus avec des substances de référence (ajameline, quinidine, procainamide, diisopyramide et amiodarone) notoirement connues pour leur activité antidysrythmique, sont répertoriés dans le tableau II ci-après.

Il est à noter que les composés testés sont administrés par voie intraveineuse 30 minutes après l'établissement de la stabilité de la tachycardie ventriculaire.

Tableau II

Composés testés	Tachycardie ventriculaire induite chez le chien par l'ouabaïne	
	Dose rétablissant le rythme sinusal (mg/kg/i.v.)	Durée de l'effet (mn)
Selon l'invention:		
760 677	2	90 à 120
770 206	4	> 120
770 193	2	120
770 266	2	30 à 120
770 207	2	60
760 954	1	120
760 989	2	< 30
760 955	2	105
770 336	2	30
770 520	1	120
760 722	5	120
770 201	2	15 à 30
770 578	4	15 à 120
Référence:		
Quinidine	8,8	30
Procaïnamide	30	30
Ajamaline	2,5	30
Diisopyramide	5	30
Amiodarone	Inactif à 9	

2ème test

Les composés de formule (Ia) permettent le rétablissement du rythme sinusal sur un chien vigile en dysrythmie ventriculaire polymorphe 24 heures après la ligature de l'artère inter-ventriculaire antérieure selon la technique de Harris.

Les résultats obtenus avec plusieurs d'entre eux, ainsi que

les résultats obtenus avec des substances de référence (ajamaline, quinidine, procaïnamide, diisopyramide, amiodarone) notoirement connues pour leur activité antidysrythmique, sont répertoriés dans le tableau III ci-après, les composés testés étant administrés en injection intraveineuse lente ou par voie orale par gavage stomacal.

Tableau III

Composés testés	Dysrythmie polymorphe induite chez le chien par ligature d'une artère coronaire			
	Dose administrée (mg/kg/i.v.)	% de rétablissement du rythme sinusal	Dose administrée (mg/kg/p.o.)	% de rétablissement du rythme sinusal
Selon l'invention				
760 677	2	90		
770 206				
770 193				
770 266	2	30		
770 207	2	60		
760 954	2	50	12,5	80
760 989	2	100		
760 955	2	80		
		(1/3 des animaux)		
770 336	2	30		
760 722	5	50		
Référence				
Quinidine	10	42	25	25
Procainamide	5	35	≤ 60	Inactif
Ajmaline	2,5	25	25	35
Diisopyramide	5	45	125	55
Amiodarone	10	42	50	Inactif
		(48 heures)		

Comme il ressort des résultats exprimés dans les tableaux II et III et de ceux apparaissant dans le tableau IV suivant, l'écart entre les doses pharmacologiquement actives

et les doses léthales est suffisamment grand pour permettre l'utilisation des composés de formule (I) en thérapeutique.

Tableau IV

Composés testés	Dose létale 50 (souris) (mg/kg/i.v.)
Selon l'invention	
760 677	28
770 206	100
770 193	74
770 266	52
770 207	98
760 954	31
760 988	14
760 955	42,5
760 336	25
770 520	16
760 722	145
770 201	24
770 578	72
750 819	56
Référence	
Quinidine	89
Procaïnamide	140
Ajamaline	26
Diisopyramide	60
Amiodarone	150

Il est à remarquer par ailleurs, que la plupart des composés de formule (Ia) ont une activité antidysrhythmique égale ou supérieure à celle des composés de référence.

Les composés de formule (Ia) sont indiqués dans le traitement des troubles du rythme cardiaque, comme par exemple la tachycardie.

Ils seront administrés par voie orale sous forme de comprimés, dragées, gélules, contenant de 1 à 200 mg de principe actif (2 à 6 par jour) ou par voie parentérale sous forme d'ampoules injectables contenant de 1 à 100 mg de principe actif (1 à 4 par jour).