

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 06.08.90.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la demande : 07.02.92 Bulletin 92/06.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : Société dite: SANOFI — FR.

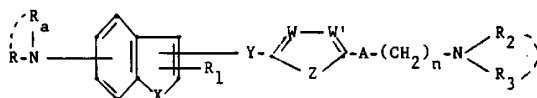
72 Inventeur(s) : Gubin Jean, Lucchetti Jean, Inion Henri, Chatelain Pierre et Rosseels Gilbert.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : Cabinet Lavoix.

54 Dérivés d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole, leur procédé de préparation ainsi que les compositions les contenant.

57 L'invention concerne des dérivés d'aminobenzofuranne, benzothiophène ou indole de formule générale:



dans laquelle

R et R_a, identiques ou différents représentent l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₄ ou un radical -SO₂R',

X représente -O-, -S-, -NH- ou un radical >N-R₄,

Y représente un radical $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{OR}_5 \\ | \\ \text{CH}-\end{matrix}$ ou -CH₂-,

R₂ représente l'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, en C₁-C₆,

R₃ représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₆ ou un radical de formule:



où R₂ et R₃, lorsqu'ils sont pris ensemble, représentent un radical alkylène ou alkylénylène en C₃-C₆ éventuellement substitué par un radical phényle ou

éventuellement interrompu par -O-, -NH-, -N= ou >N-R₇,

A représente -O-, -S-, ou NH-C(=O)-

W, W' et Z sont tels que:

- lorsque W et W' identiques représentent

$\begin{matrix} \diagup \\ \text{CH} \end{matrix}$ ou N, Z représente -O- ou -S-

- lorsque W représente $\begin{matrix} \diagup \\ \text{CH} \end{matrix}$ et W' représente $\begin{matrix} \diagup \\ \text{C}-\text{R}_8 \end{matrix}$, Z représente -CH=C-R'₈,

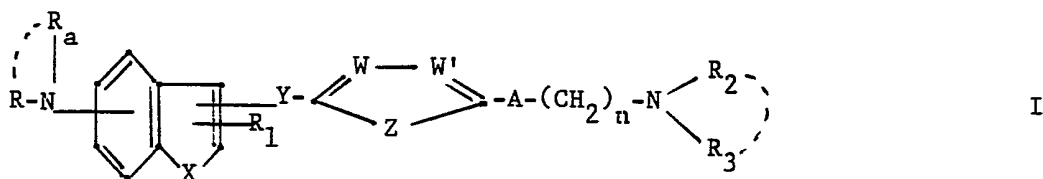
ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Ces composés sont utiles dans le traitement de certains syndromes du système cardio-vasculaire, en particulier dans le traitement des arythmies.



La présente invention se rapporte d'une manière générale à de nouveaux dérivés d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole, ainsi qu'à
5 leur procédé de préparation.

En particulier, l'invention concerne des dérivés de benzofuranne, benzothiophène ou indole substitués en position 4, 5, 6 ou 7 par un groupement amino éventuellement substitué par un dérivé sulfonyle, lesquels peuvent être représentés par la formule générale :



10 dans laquelle

R et R_a , identiques ou différents représentent l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_4 ou un radical $-SO_2R'$ dans lequel R' représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, en C_1-C_6 , un radical trifluorométhyle, un radical phényle éventuellement substitué par un radical
15 alkyle en C_1-C_4 ou un radical benzyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C_1-C_4 , R_a et R' pouvant former avec l'atome d'azote du groupement sulfonamido, un cycle comportant de 4 à 6 atomes de carbone

X représente $-O-$, $-S-$, $-NH$ ou un radical $>N-R_4$ dans lequel R_4 représente un
20 radical alkyle en C_1-C_4 ou un radical

$$\begin{array}{c} R'_4 \\ \diagdown \\ N-(CH_2)_m \\ \diagup \\ R''_4 \end{array}$$

dans lequel R'_4 et R''_4 , identiques ou différents, représentent un radical alkyle en C_1-C_4 et m représente un nombre de 1 à 3,

R_1 représente un radical alkyle en C_1-C_6 , phényle éventuellement substitué

par un radical alkyle en C_1-C_4 ou halogénophényle,

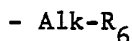
Y représente un radical $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$, $\begin{array}{c} OR_5 \\ | \\ -CH- \end{array}$ ou $-CH_2-$ dans lequel R_5 représente

l'hydrogène, un radical R'_4 ou un radical acyle de formule $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-R'_4 \end{array}$

R_2 représente l'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, en

5 C_1-C_6 ,

R_3 représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_6 ou un radical de formule :



dans laquelle Alk représente une liaison simple ou un radical alkylène,

10 linéaire ou ramifié en C_1-C_5 et R_6 représente un radical pyridyle, phényle, phénoxy, méthylènedioxy-3,4 phényle ou un groupement phényle ou phénoxy substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, sélectionnés parmi des halogènes, des groupements alkyles en C_1-C_4 ou alkoxy en C_1-C_4 , ou R_2 et R_3 , lorsqu'ils sont pris ensemble, 15 représentent un radical alkylène ou alkylénylène en C_3-C_6 éventuellement substitué par un radical phényle ou éventuellement interrompu par $-O-$, $-NH-$, $-N=$ ou $\text{>N-}R_7$, R_7 représentant un radical alkyle en C_1-C_4 ou phényle,

A représente $-O-$, $-S-$ ou $-NH-\begin{array}{c} O \\ || \\ C- \end{array}$

20 W, W' et Z sont tels que :

- lorsque W et W' identiques représentent $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} CH$ ou N, Z représente $-O-$ ou $-S-$

- lorsque W représente $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} CH$ et W' représente $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} C-R_8$, Z représente $\begin{array}{c} | \\ -CH=C-R'_8 \end{array}$

25 R_8 et R'_8 étant identiques ou différents et représentant l'hydrogène, un atome d'halogène par exemple fluor, chlore ou brome, un radical alkyle en C_1-C_4 tel que méthyle ou alkoxy en C_1-C_4 tel que méthoxy,

n représente un nombre de 1 à 5.

30 Dans la formule I ci-dessus :

R et R_a peuvent représenter notamment un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle ou tertiobutyle

R_1 peut représenter un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertiobutyle, méthyl-1 propyle, n-pentyle, néo-

35 pentyle, n-hexyle, phényle, mono-méthylphényle, mono-fluoro-, mono-chloro- ou mono-bromo-phényle,

R_2 peut représenter notamment un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertibutyle, n-pentyle, néopentyle ou n-hexyle

5 R_3 peut représenter notamment un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertibutyle, méthyl-1 propyle, n-pentyle, n-hexyle, phényle, benzyle, phénéthyle, méthoxy-phényle, diméthoxyphénéthyle par exemple diméthoxy-3,4 phénéthyle ou diméthoxy-3,5 phénéthyle, triméthoxyphénéthyle, diméthylphénéthyle, diméthoxybenzyle, pyridyl-éthyle ou un radical phénéthyle substitué dans la partie aromatique

10 par des radicaux méthyle et méthoxy,

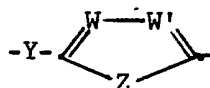
R_2 et R_3 pris ensemble peuvent représenter notamment un radical tétraméthylène-1,4; pentaméthylène-1,5; oxo-3 pentaméthylène-1,5; aza-3 pentaméthylène-1,5; méthylaza-3 pentaméthylène-1,5; phénylaza-3 pentaméthylène-1,5 ou $-\text{CH}-\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$ de sorte que R_2 et R_3 ,
15 pris avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, peuvent représenter notamment un radical pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, méthyl-4 pipérazinyle, phényl-4 pipérazinyle ou 1H-imidazolyle.

20 W, W' et Z, pris avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, peuvent former notamment un radical phényle, furyle ou thiényle.

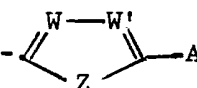
Une classe de composés préférés de l'invention peut être représentée par les composés de formule I dans laquelle R représente un groupement $-\text{SO}_2\text{R}'$ et R_a représente l'hydrogène. De même, une classe particulière de composés

de formule I est celle dans laquelle Y représente un radical $-\text{C}(=\text{O})-$.

25 Une autre classe de composés préférés est celle dans laquelle l'entité

 forme un radical benzoyle.

De même, une classe particulière de composés de formule I est celle dans

laquelle  représente un radical benzoyl oxy-4.

30 Enfin, les composés de formule I dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 représentent un radical n-butyle et n représente 3 peuvent être considérés comme préférés.

L'invention se rapporte également aux sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule I formés à partir d'un acide organique ou inorganique.

Comme exemples de sels organiques de ce genre, on peut citer les oxalate, maléate, fumarate, méthanesulfonate, benzoate, ascorbate, pamoate, succinate, hexamate, bisméthylènesalicylate, éthanedisulfonate, acétate, propionate, tartrate, salicylate, citrate, gluconate, lactate, malate, cinnamate, mandélate, citraconate, aspartate, palmitate, stéarate, itaconate, glycolate, p-aminobenzoate, glutamate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate et théophylline acétate ainsi que les sels formés à partir d'un acide aminé tel que le sel de lysine ou d'histidine.

Comme sels inorganiques de ce genre, on peut citer les chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, sulfamate, phosphate et nitrate.

On a trouvé que les composés de l'invention possèdent de remarquables propriétés pharmacologiques, notamment des propriétés bradycardisantes, antihypertensives, antiadrénergiques. De même, les composés de l'invention se sont révélés capables d'allonger de manière uniforme le potentiel d'action et la période réfractaire des cellules du myocarde.

Ces propriétés sont capables de rendre les composés en question très utiles dans le traitement de certains syndromes pathologiques du système cardiovasculaire en particulier dans le traitement de l'angine de poitrine, de l'hypertension, de l'arythmie, de l'insuffisance circulatoire cérébrale.

Dans le domaine antitumoral, les composés de l'invention pourront être utiles comme potentialisateurs d'anticancéreux.

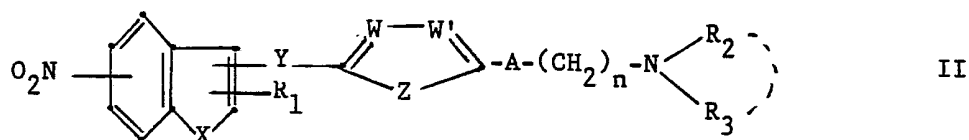
En conséquence, l'invention se rapporte également à des compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant comme principe actif, au moins un composé de l'invention, en association avec un véhicule pharmaceutique ou excipient approprié.

Selon la voie d'administration choisie, la posologie journalière pour un être humain pesant 60 kg se situera entre 2 et 500 mg de principe actif.

Les composés de formule I peuvent être préparés, selon l'invention;

a) lorsque R et R_a représentent chacun l'hydrogène, en hydrogénant un -----

dérivé nitré de formule générale :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , A, W, W', X, Y, Z et n ont la même signification que précédemment, la réaction ayant lieu en présence d'un catalyseur approprié tel que l'oxyde de platine ou de palladium, le zinc en milieu acide chlorhydrique ou l'étain en milieu acide chlorhydrique et dans un solvant polaire tel qu'un alcool par exemple l'éthanol, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés de formule I désirés.

- b) lorsque R représente un groupement $-\text{SO}_2\text{R}'$ et R_a représente l'hydrogène, ou un groupement $-\text{SO}_2\text{R}'$ en faisant réagir un composé de formule I dans laquelle R et R_a représentent chacun l'hydrogène, avec un ou deux équivalents d'un halogénure de formule générale :



ou d'un anhydride de formule générale :



- dans laquelle R' a la même signification que précédemment, Hal représente un atome d'halogène, par exemple chlore ou brome et R'' représente un radical R' tel que défini précédemment ou un radical $-\text{R}_9-\text{Hal}$ dans lequel R_9 représente un radical alkényle en C_4-C_6 , la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide et dans un solvant organique approprié, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

Comme accepteur d'acide, on utilise généralement un composé à caractère basique telle qu'une amine par exemple la triéthylamine tandis que le solvant peut être un solvant aprotique tel que le dichloréthane.

- c) lorsque R a la valeur indiquée et R_a représente un radical alkyle, en faisant réagir, en milieu alcalin, un dérivé de formule I dans laquelle R a la valeur indiquée et R_a représente l'hydrogène, avec un ou deux équivalents d'un halogénure de formule générale :



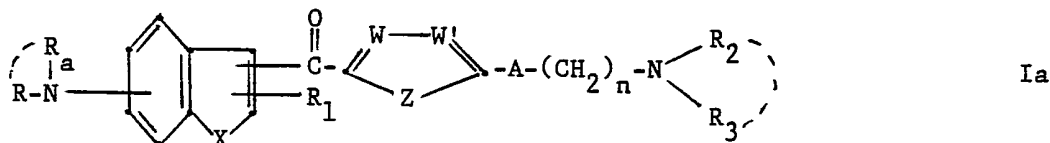
- 6 -

dans laquelle Hal a la même signification que précédemment et R'_a représente un radical alkyle en C_1-C_4 , ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

- Lorsque dans le composé de départ de formule I, Y représente un radical $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, des mélanges de produits peuvent être obtenus lors de l'application des étapes b) et c) ci-dessus. Ces produits peuvent être séparés de leur mélange selon des techniques classiques par exemple par chromatographie d'élution.

- Selon une variante préférée, les composés de formule I dans laquelle Y représente un groupement $\begin{array}{c} \text{OR}_5 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ peuvent être obtenus:

- a) en réduisant, au moyen d'un borohydrure de métal alcalin tel que le borohydrure de sodium et dans un solvant approprié tel qu'un alcool ou un éther, un composé de formule I approprié, à savoir une cétone de formule générale :



- dans laquelle A, R, R_a , R_1 , R_2 , R_3 , X, W, W', Z et n ont la même signification que précédemment, ce qui fournit, sous forme de base libre, les

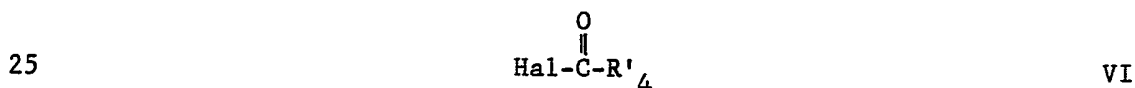
composés de formule I dans laquelle Y représente un radical $\begin{array}{c} \text{OR}_5 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ dans lequel R_5 représente l'hydrogène,

- b) en faisant réagir l'alcool secondaire ainsi formé :
 20 soit avec un alcoolate de métal alcalin, puis avec un halogénure de formule générale :



dans laquelle Hal et R'_4 ont la même signification que précédemment

soit avec un halogénure d'acyle de formule générale :

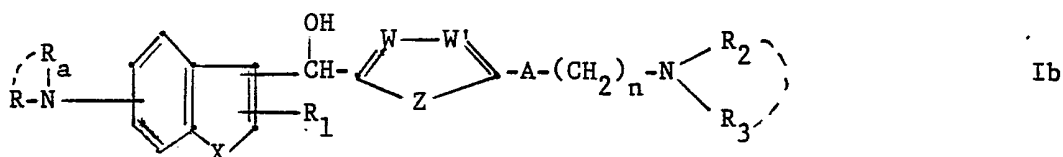


dans laquelle Hal et R'_4 ont la même signification que précédemment, la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide telle que la pyridine,

de manière à obtenir, sous forme de base libre, les composés de formule

I dans laquelle Y représente un radical $\begin{array}{c} \text{OR}_5 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ dans lequel R_5 représente un radical R'_4 ou un radical acyle de formule $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}'_4 \end{array}$.

De même, les composés de formule I dans laquelle Y représente un groupement $-\text{CH}_2-$ peuvent être préparés, préférentiellement, en réduisant, au moyen d'un borohydrure de métal alcalin tel que le borohydrure de sodium, en présence d'acide trifluoroacétique et dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou un hydrocarbure halogéné, un composé de formule I approprié, à savoir un alcool secondaire de formule générale :



dans laquelle A, R, R_a , R_1 , R_2 , R_3 , X, W, W', Z et n ont la même signification que précédemment, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

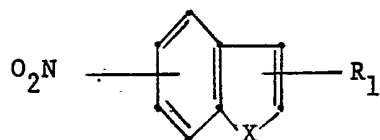
Généralement la réduction des composés de formules I_a et I_b ci-dessus s'effectue à une température de l'ordre de -10° à $+10^\circ\text{C}$, de préférence à 0°C .

Les composés de formule I obtenus sous forme de base libre selon l'une ou l'autre des méthodes décrites ci-dessus, peuvent ensuite être transformés en sels pharmaceutiquement acceptables par réaction avec un acide organique ou inorganique approprié par exemple l'acide oxalique, maléique, fumarique, méthanesulfonique, benzoïque, ascorbique, pamoïque, succinique, hexamique, bisméthylènesalicylique, éthanedisulfonique, acétique, propionique, tartrique, salicylique, citrique, gluconique, lactique, malique, cinnamique, mandélique, citraconique, aspartique, palmitique, stéarique, itaconique, glycolique, p-aminobenzoïque, glutamique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, théophylline acétique, ou avec la lysine ou l'histidine.

Les dérivés nitrés de formule II peuvent être obtenus de différentes façons selon leur structure chimique.

A - Dérivés nitrés de formule II dans laquelle Y représente un groupement $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$

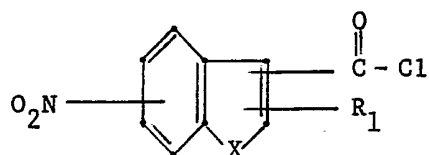
Ces composés peuvent être obtenus à partir de composés de formule générale :



VII

dans laquelle R_1 et X ont la même signification que précédemment, par mise en oeuvre des différentes étapes suivantes :

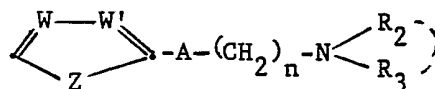
- 5 a) acétylation au moyen d'anhydride acétique en présence de chlorure d'aluminium, puis bromation en présence d'un hydroxyde de métal alcalin de manière à former un dérivé d'acide carboxylique, selon la méthode décrite dans Monatshefte für Chemie 101, pp 1806-1816 (1970), dérivé d'acide carboxylique que l'on fait ensuite réagir avec le chlorure de thionyle, ce qui fournit les chlorures d'acyle de formule générale :



VIII

dans laquelle R_1 et X ont la même signification que précédemment,

- 10 b) condensation du chlorure d'acyle ainsi formé en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium ou le chlorure stannique, avec une amine de formule générale :

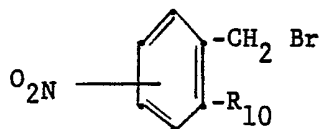


IX

dans laquelle A, R_2 , R_3 , W, W', Z et n ont la même signification que précédemment, ce qui fournit les composés de formule II.

- 15 Les composés de formule VII sont des composés connus ayant été décrits par exemple dans les brevets US N° 3.452.033 ou 4.024.273 ou dans J. Org. Chem. 28 p 2262 (1963), Chem. Abst. 99, 212380, 87, 152014 ou 83, 9985 ou dans Ann. Chim. (Rome), 55, p 1028 (1965).

Généralement, ces composés peuvent être obtenus à partir d'un
20 bromobenzyle de formule générale :



X

dans laquelle R_{10} représente un radical $-OH$, $-SH$ ou $-NH_2$, que l'on fait réagir avec la triphénylphosphine puis cyclise au moyen d'un chlorure d'acyle de formule générale :



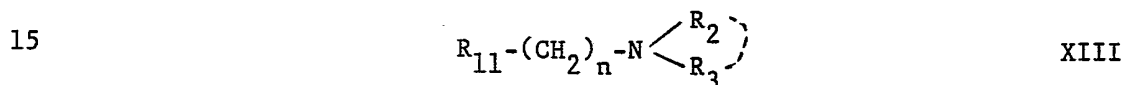
5 dans laquelle R_1 a la même signification que précédemment.

Ce procédé est notamment appliqué dans le cas où R_{10} représente un radical $-OH$.

Quant aux amines de formule IX celles-ci sont connues pour la plupart puisque décrites notamment dans le brevet US N° 4.831.054. Généralement ces composés de formule IX peuvent être préparés en faisant réagir en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate ou hydroxyde de métal alcalin, un composé de formule générale :



dans laquelle W , W' et Z ont la même signification que précédemment et A' représente $-OH$, $-SH$ ou $-NH_2$, avec un composé de formule générale :

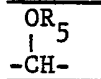


dans laquelle R_2 , R_3 et n ont la même signification que précédemment et R_{11} est tel que :

1) lorsque A' représente $-OH$ ou $-SH$, R_{11} représente un atome d'halogène ou un radical alkylsulfonyloxy en C_1-C_4 ou arylsulfonyloxy en C_6-C_{10}

20 2) lorsque A' représente $-NH_2$, R_{11} représente un radical $R'_{11}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ dans lequel R'_{11} représente un atome d'halogène.

B - Dérivés nitrés de formule II dans laquelle Y représente un groupement



Ces composés peuvent être obtenus :

25 a) en réduisant un composé de formule II dans laquelle Y représente un

groupement $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ et ce, au moyen d'un borohydrure de métal alcalin de manière à obtenir les dérivés nitrés de formule II dans laquelle Y représente un

radical $-\overset{\overset{OR_5}{|}}{CH}-$ dans lequel R_5 représente l'hydrogène

b) en faisant réagir l'alcool secondaire ainsi formé :

soit avec un alcoolate de métal alcalin puis avec un halogénure de formule V,

soit avec un halogénure d'acyle de formule VI, la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide tel que la pyridine,

de manière à obtenir les dérivés nitrés de formule II dans laquelle Y

représente un radical $\begin{array}{c} \text{OR}_5 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ dans lequel R_5 représente un radical R'_4 ou un radical acyle de formule $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}'_4 \end{array}$

C - Dérivés nitrés de formule II dans laquelle Y représente un groupement $-\text{CH}_2-$

Ces composés peuvent être obtenus en réduisant un composé de formule II dans laquelle Y représente un groupement $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ et ce, au moyen d'un borohydrure de métal alcalin en présence d'acide trifluoroacétique.

Certains composés de formule II peuvent être préparés selon d'autres méthodes que celles explicitées ci-dessus.

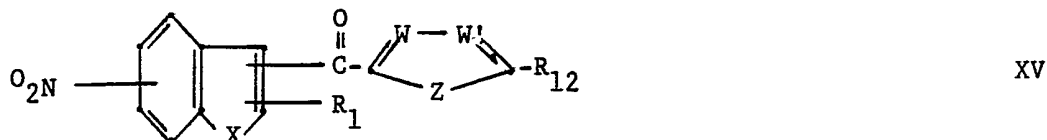
Ainsi, les dérivés nitrés de formule II dans laquelle Y représente

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ et X représente $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ ou $-\text{N}-\text{R}_4$ peuvent être préparés, également, en faisant réagir un composé de formule VII en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium ou le chlorure stannique, avec un halogénure d'acyle de formule générale :



dans laquelle W, W', Z et Hal ont la même signification que précédemment et

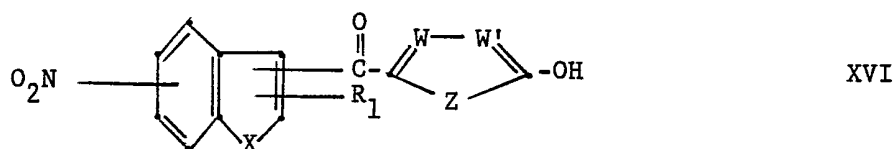
R_{12} représente un radical $-\text{OCH}_3$, $-\text{A}-(\text{CH}_2)_n-\text{Hal}$ ou $-\text{A}-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_2 \\ \searrow \text{R}_3 \end{array}$ dans lequel A, R_2 , R_3 , Hal et n ont la même signification que précédemment, de manière à obtenir une cétone de formule générale :



dans laquelle R_1 , R_{12} , X, W, W' et Z ont la même signification que précédemment.

Les cétones de formule XV dans laquelle R_{12} représente un groupement $-A-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R_2 \\ R_3 \end{smallmatrix}$, sont des composés de formule II tandis que les autres dérivés de formule XV peuvent être mis en oeuvre de la manière suivante :

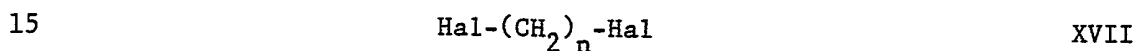
a) lorsque R_{12} représente un groupement OCH_3 , on provoque une O-déméthylation en présence d'un agent approprié tel que le chlorhydrate de pyridine ou le tribromure de bore pour obtenir un dérivé cétonique de formule générale :



dans laquelle R_1 , W, W', X et Z ont la même signification que précédemment, dérivé cétonique que l'on condense ensuite en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate ou hydroxyde de métal alcalin:

- soit avec une amine de formule XIII

soit avec un dihalogénoalkane de formule générale :



dans laquelle Hal et n ont la même signification que précédemment, puis avec une amine de formule générale :



dans laquelle R_2 et R_3 ont la même signification que précédemment, la réaction ayant lieu en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate ou hydroxyde de métal alcalin ou un excès d'amine de formule XVIII, ce qui fournit les dérivés nitrés de formule II

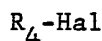
dans laquelle Y représente un groupement $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -C- \end{smallmatrix}$, X représente -O-, -NH ou -N-R₄ et A représente -O-.

b) lorsque R_{12} représente un groupement $-A-(CH_2)_n-Hal$, on condense, une amine de formule XVIII, la réaction ayant lieu en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate ou hydroxyde de métal alcalin ou un excès d'amine de formule XVIII, ce qui fournit les dérivés nitrés de formule II

dans laquelle Y représente un groupement $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$, X représente $-\text{O}-$, $-\text{NH}$ ou $-\text{N}-\text{R}_4$ et A représente $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ ou $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$.

Les composés de formules XII, XIII, XIV, XVII et XVIII sont des composés connus ayant été publiés notamment dans le brevet US N° 4.024.273 ou 4.831.054, les demandes de brevet EP 0 235 111 ou WO 90/02743 ou dans Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica 12, N° 5, p 483-487 (1977). Ces composés peuvent être tous préparés selon des méthodes connues.

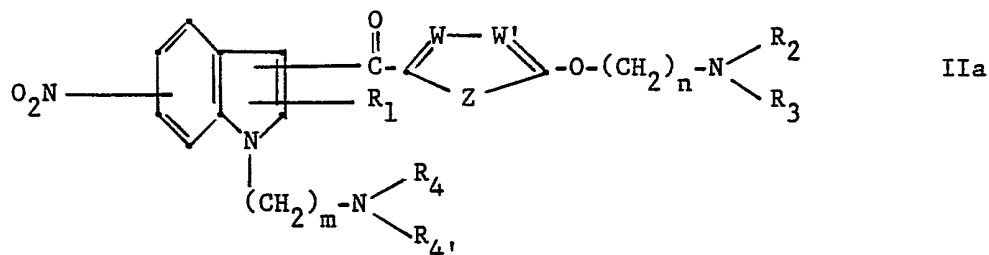
D'une autre manière, les cétones de formule XV dans laquelle X représente un radical $-\text{NH}-\text{R}_4$ et R_{12} représente un radical $-\text{OCH}_3$ peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule XV, dans laquelle X représente un radical $-\text{NH}-$ et R_{12} représente un radical $-\text{OCH}_3$, par alkylation, en présence d'un agent basique approprié tel qu'un hydrure ou alcoolate de métal alcalin, avec un halogénure de formule générale :



XIX

dans laquelle R_4 et Hal ont la même signification que précédemment.

D'une autre manière, les composés nitrés de formule II correspondant à la formule générale :



dans laquelle R_1 , W, W' et Z ont la même signification que précédemment, R_2 , R_3 , R'_4 et R''_4 sont identiques et représentent un radical alkyle en C_1-C_4 et m et n sont identiques et représentent un nombre de 1 à 3, peuvent également être préparés en faisant réagir, en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate ou hydroxyde de métal alcalin, un dérivé cétonique de formule XVI avec un composé de formule XIII dans laquelle R_{11} représente un atome d'halogène, un radical alkylsulfoxyloxy ou un radical arylsulfonyloxy.

A l'heure actuelle, il existe un intérêt incontestable à utiliser, comme moyens de prévention des arythmies cardiaques, les potentialités offertes par la conduction différée de l'influx électrique au niveau de la cellule cardiaque ou la prolongation de la période réfractaire.

5 Bien que de nombreux états physio-pathologiques prolongent la repolarisation de la cellule cardiaque et soient associés à une incidence réduite de fibrillation cardiaque, le concept du contrôle pharmacologique de troubles du rythme par l'augmentation du potentiel d'action est relativement nouveau.

10 Le potentiel d'action de la cellule myocardique représente en fait une modification du potentiel de repos de cette cellule qui, après avoir atteint de manière suffisamment rapide le potentiel seuil (-70 millivolts), initie une séquence d'altérations du potentiel de membrane.

Après passage de l'influx, le myocarde demeure transitoirement
15 insensible à une nouvelle stimulation; pendant la période réfractaire absolue le myocarde est totalement inexcitable alors que pendant la période réfractaire relative, un stimulus suffisamment puissant peut entraîner une réponse lentement propagée. L'existence de ces périodes réfractaires conditionne l'unidirectionnalité de la propagation de l'influx.

20 Les caractéristiques du potentiel d'action déterminent celles de la conduction et des périodes réfractaires. Aussi, tout raccourcissement de la repolarisation est arythmogène par l'abréviation concomittante de la période réfractaire. Inversément, toute intervention allongeant uniformément le potentiel d'action produit un allongement de la période réfractaire
25 absolue, ce qui diminue l'arythmogénicité.

En d'autres termes, si on diffère l'atteinte d'un niveau seuil du
' potentiel membranaire nécessaire pour générer un second potentiel d'action, en réponse à un stimulus, en interférant dans des processus qui normalement gouvernent la vitesse de repolarisation, les périodes réfractaires (période
30 absolue et période efficace) du muscle cardiaque devraient être prolongées de manière correspondante ce qui devrait engendrer un mécanisme antiarythmique.

L'amiodarone ou n-butyl-2 [(diéthylamino-2 éthoxy)-4 diido-3,5 benzoyl]-3 benzofuranne est, à l'heure actuelle, l'un des rares agents anti-arythmiques commercialisés qui possède les propriétés explicitées précédemment.

35 Ce composé prolonge, en effet, le plateau de repolarisation sans modifier la vitesse de dépolarisation rapide. Son effet antiarythmique

découle de l'allongement uniforme des potentiels d'action et des périodes réfractaires des cellules myocardiques.

En outre, l'amiodarone présente des propriétés antiadrénergiques de type α et β incomplètes. Ce composé peut donc être considéré, non comme un β -bloquant mais comme un adrénofreinatoire, c'est-à-dire comme un antagoniste partiel des réactions adrénérgiques α et β . Ces propriétés sont d'un bénéfice incontestable puisqu'il paraît souhaitable de ne pas rechercher des propriétés antagonistes α ou β complètes étant donné les effets secondaires qu'elles peuvent entraîner en clinique ("Bruxelles Médical", N° 9, 10 septembre 1969, pages 543-560).

On connaît déjà des dérivés de benzofuranne, benzothiophène ou indole analogues à la structure chimique de l'amiodarone c'est-à-dire comportant en position 3 une chaîne dialkylamino- ou monoalkylamino-alkoxybenzoyle : ces composés ont révélé, à des degrés divers, des propriétés 15 actives sur le système cardiovasculaire.

A cet effet, on peut citer, par exemple, les brevets US N° 3.920.707 et 3.947.470 ainsi que Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica, 12, N° 5 p 483-487 (1977).

Or, il n'existe, apparemment, à l'heure actuelle, aucun dérivé 20 de benzofuranne, benzothiophène ou indole connu comportant la chaîne dialkylamino- ou monoalkylamino-alkoxybenzoyle et substitué sur l'homocycle par un groupement amino lui-même substitué ou non.

Si le brevet US N° 3.947.470 couvre bien des dérivés azotés sur l'homocycle c'est-à-dire des dérivés comportant le groupement nitro, aucun 25 produit de ce type ne peut être considéré comme ayant été réellement préparé et encore moins testé d'un point de vue pharmacologique.

Or, on a maintenant découvert de manière surprenante, dans le cadre de l'invention, que des dérivés de benzofuranne, benzothiophène ou indole comportant une chaîne monoalkylamino- ou dialkylamino-alkoxybenzoyle 30 ainsi qu'un groupement amino substitué ou non, fixé sur l'homocycle présentent de remarquables propriétés pharmacologiques se traduisant notamment par des propriétés antadrénergiques α et β telles que définies ci-dessus ainsi que par une augmentation de la durée du potentiel d'action et des périodes réfractaires de la cellule cardiaque.

35 Ces propriétés se sont même révélées supérieures à celles enregistrées avec des dérivés connus ou avec des dérivés analogues comportant un substituant nitro sur l'homocycle.

De ce point de vue le composé de l'invention qui a montré les meilleures potentialités comme agent antiadrénergique et antiarythmique est le n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 Les résultats de tests pharmacologiques effectués en vue de déterminer les propriétés des composés de l'invention sur le système cardio-vasculaire sont répertoriés ci-dessous.

I - Effet sur la durée du potentiel d'action

- 10 L'effet des composés de l'invention sur la durée du potentiel d'action a été mis en évidence par mesure de l'effet d'une administration intraveineuse chez le rat "in vivo".

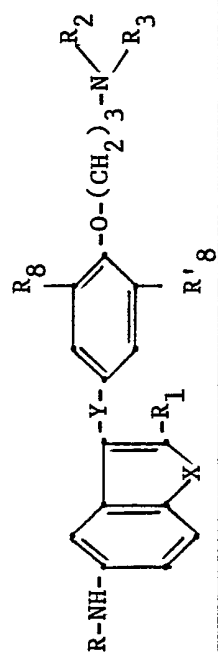
La technique suivante est utilisée.

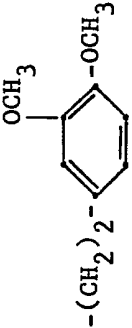
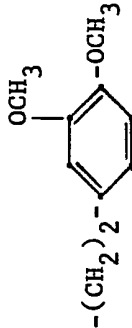
- 15 On anesthésie des rats mâles Sprague-Dowley de 250 à 450 g et on les fixe en position dorsale sur un portoir . Après avoir placé des électrodes bipolaires aux 4 membres pour l'enregistrement de l'électrocardiogramme on place le rat sous respiration artificielle. Après thoracotomie et rupture du péricarde, on applique une électrode à succion sur le coeur (en évitant les artères coronaires). Celle-ci adhère instantanément par la force d'aspiration d'une trompe à vide à laquelle elle est reliée.

- 20 On enregistre alors simultanément le potentiel d'action ainsi que l'électrocardiogramme à la vitesse de 200 mm/sec avant l'administration d'un composé à tester ainsi qu'à différents temps (1, 3, 5 et 10 minutes) après l'administration en 30 secondes d'une dose d'un composé à tester.

- 25 Les résultats obtenus sont exprimés en % d'augmentation de la durée du potentiel d'action (D.P.A.) par rapport à la durée enregistrée avant administration du composé à étudier, cette durée étant mesurée à 90% de l'amplitude du potentiel d'action.

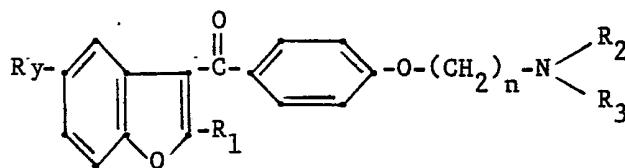
A titre d'exemple, les résultats suivants ont été obtenus, les composés de formule I étant sous forme de base ou de sel.



Y	X	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₈ et R' ₈	Dose(mg/kg)	↑ D.P.A.
O C	O	CH ₃ SO ₂ -	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	10	60
O C	O	CH ₃ SO ₂ -	n-C ₄ H ₉	H	-C(CH ₃) ₃	H	10	32
O C	O	H	n-C ₄ H ₉	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---} \end{array}$ 	H	10	51
O C	O	CH ₃ SO ₂ -	n-C ₄ H ₉	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---} \end{array}$ 	H	10	70
O C	O	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	CH ₃	5	57
O C	O	CF ₃ SO ₂ -	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	0,1	63

$\text{O}=\text{C}$	O	CH_3SO_2-		$\text{n-C}_4\text{H}_9$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	H	10	65
$\text{O}=\text{C}$	O	CH_3SO_2-	$\text{iso-C}_3\text{H}_7$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	H	10	60
$\text{O}=\text{C}$	O	CH_3-SO_2- 	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	H	10	37
OH $\text{CH}-$	O	CH_3SO_2-	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	H	10	24
$\text{O}=\text{C}$	NH	CH_3SO_2-	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	H	10	42
$\text{O}=\text{C}$	NCH_3	H	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	H	10	83
$\text{O}=\text{C}$	NH	H	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	H	10	42

A titre de comparaison, on a obtenu les résultats suivants avec composé connu :



R _y	R ₁	R ₂	R ₃	n	Dose(mg/kg)	↑ D.P.A.(%)
H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	3	10	31

5

Ces résultats montrent la nette supériorité des composés de l'invention sur le composé connu et ce, en tant qu'agents capables d'augmenter la durée du potentiel d'action de la cellule myocardique.

10 II - Propriétés antiadrénergiques

Le but de ce test est de déterminer la capacité des composés l'invention de réduire l'augmentation de la pression sanguine induite par l'épinéphrine (effet anti- α) et l'accélération de la fréquence cardiaque induite par l'isoprénaline (effet anti- β) chez le chien préalablement anesthésié au pentobarbital et atropiné.

On détermine d'abord pour chaque chien la dose d'épinéphrine (entre 3 et 10 μ g/kg) qui provoque une augmentation reproductible de la pression artérielle d'environ 133.10² Pa et la dose d'isoprénaline (1 à 2 μ g/kg) qui provoque une augmentation reproductible de la fréquence cardiaque d'environ 70 battements/minute. On injecte alternativement toutes les dix minutes la dose d'épinéphrine et d'isoprénaline ainsi déterminée et après obtention de deux réponses de références successives, on administre une quantité du composé à étudier par voie intraveineuse.

20

- Effet anti- α

On enregistre le pourcentage de réduction de l'hypertension provoquée par le composé à étudier comparativement à l'hypertension de référence obtenue précédemment (environ 100 mm Hg).

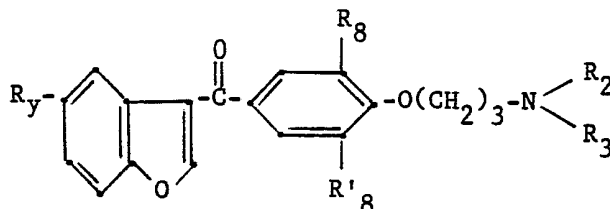
5 - Effet anti- β

On enregistre le pourcentage de réduction de l'accélération de la fréquence cardiaque provoquée par le composé à étudier comparativement à la tachycardie de référence mesurée précédemment (environ 70 battements).

10 Dans les deux cas, on a exprimé les résultats de la réduction de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque comme suit :

- + pour une réduction < 50%
- ++ pour une réduction $\geq$ 50%
- +++ pour une réduction sub-totale (réduction presque complète)

15 On a enregistré les résultats suivants :



20	R_y	R_1	R_2	R_3	R_8 et R'_8	Dose (mg/kg)	Effet	
							anti- α	anti- β
	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}-$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	H	10	+++	+++
	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}-$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	CH_3	6,5	+++	+++
25	NH_2	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	CH_3	5,7	+++	+++

A titre de comparaison, on a consigné ci-dessous des résultats obtenus avec des composés connus :

H	n-C ₄ H ₉	H	n-C ₄ H ₉	H	10	(+)	+
H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	CH ₃	10	++	++

5

III - Toxicité

La toxicité des composés de l'invention s'est révélée compatible avec leur utilisation en thérapeutique.

Les compositions thérapeutiques selon l'invention peuvent
 10 être présentées sous toute forme convenant à l'administration en thérapie humaine ou vétérinaire. Pour ce qui concerne l'unité d'administration, celle-ci peut prendre la forme, par exemple, d'un comprimé, d'une dragée, d'une capsule, d'une gélule, d'une poudre, d'une suspension ou d'un sirop pour l'administration orale, d'un suppositoire pour l'administration rectale
 15 ou d'une solution ou suspension pour l'administration parentérale.

Les compositions thérapeutiques de l'invention pourront comprendre, par unité d'administration, par exemple de 50 à 500 mg en poids d'ingrédient actif pour l'administration orale, de 50 à 200 mg d'ingrédient actif pour l'administration rectale et de 50 à 150 mg d'ingrédient actif
 20 pour l'administration parentérale.

Suivant la voie d'administration choisie, les compositions thérapeutiques ou vétérinaires de l'invention seront préparées en associant au moins un des composés de formule I ou un sel d'addition non toxique de ce composé avec un excipient approprié, ce dernier pouvant être
 25 constitué par exemple d'au moins un ingrédient sélectionné parmi les substances suivantes : lactose, amidons, talc, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone, acide alginique, silice colloïdale, eau distillée, alcool benzylique ou agents édulcorants.

Les Exemples, non limitatifs suivants, illustrent la
 30 préparation des composés et compositions de l'invention :

EXEMPLE 1

Préparation de l' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne (SR 33580)

a) Bromure d'hydroxy-2 nitro-5 benzyltriphénylphosphonium

5 On chauffe à reflux pendant 0,5 heure, 100 g (0,43 mole) d'hydroxy-2 nitro-5 bromobenzyle et 113 g (0,43 mole) de triphénylphosphine dans 1600 ml de chloroforme. On laisse refroidir et on évapore le précipité blanc formé. On évapore le filtrat à sec, sous vide, et on reprend au moyen de 500 ml de toluène. On essore, on lave avec du toluène,
10 on réunit les solides formés et on sèche sous vide à 50°C.

De cette manière, on obtient 210,5 g de bromure d'hydroxy-2 nitro-5 benzyltriphénylphosphonium.

Rendement : 99,01%

b) n-Butyl-2 nitro-5 benzofuranne

15 On ajoute lentement, sous agitation, 113,5 g (0,94 mole) de chlorure de pentanoyle à un mélange de 370 g (0,75 mole) de bromure d'hydroxy-2 nitro-5 benzyltriphénylphosphonium et 120,2 g (1,52 mole) de pyridine dans 700 ml de chloroforme. On chauffe à reflux durant 2 heures. On ajoute 2800 ml de toluène et on distille 1400 ml de solvants. On ajoute alors
20 228 g (2,28 moles) de triéthylamine et on chauffe durant 3 heures à reflux. On laisse refroidir, on essore la triphénylphosphine-oxyde formée, on lave avec de l'acétate d'éthyle et on concentre le filtrat sous vide. On dissout, dans de l'acétonitrile, le résidu visqueux obtenu et on extrait, dans un appareil à extraction liquide-liquide, avec du pentane. On sèche sur sulfate
25 de sodium, on filtre et on évapore à sec.

De cette manière, on obtient le n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne sous forme brute.

Pureté [chromatographie liquide haute pression (CLHP)] : 97,9%

P.E. 120-123°C (0,02 mm Hg ou 2,66 Pa)

30 De la même manière que décrit précédemment, on a préparé les composés suivants :

Méthyl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 96°C (éther isopropylique)

Pureté (CLHP) : 100%

35 Isopropyl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 73°C (éther isopropylique)

Pureté (CLHP) : 99,45%

Phényl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 159°C (éther isopropylique)

40 Pureté (CLHP) : 99,5%

c) n-Butyl-2 (méthoxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne

A une solution de 44,5 g (0,2 mole) de n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne et de 44,3 g (0,26 mole) de chlorure d'anisoyle dans 308 ml de dichloréthane on ajoute, peu à peu 59,8 ml (0,50 mole) de tétrachlorure d'étain. On maintient la température à 23°C et on prolonge l'agitation pendant 24 heures. On verse sur 770 ml d'eau glacée et on extrait avec 3 fois 150 ml de dichloréthane. On lave à l'eau avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 5% et à nouveau à l'eau. On évapore à sec et on obtient ainsi un produit qui cristallise rapidement [pureté en chromatographie liquide haute pression (CLHP) : 91,69%]. On recristallise dans 250 ml d'isopropanol et on obtient ainsi 59 g de n-butyl-2 (méthoxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne

Rendement : 83,5%

Pureté (CLHP) : 96,39%

15 P.F. : 95°C

En suivant le même procédé que précédemment, on a préparé les composés suivants :

(Méthoxy-4 benzoyl)-3 méthyl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 167°C (méthyl éthyl cétone)

20 Pureté (CLHP) : 99,9%

Isopropyl-2 (méthoxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne

Huileux

Pureté (CLHP) : 99,6%

(Méthoxy-4 benzoyl)-3 phényl-2 nitro-5 benzofuranne.

25 d) n-Butyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne

On chauffe à reflux pendant 20 heures, 69,7 g (0,20 mole) de n-butyl-2 (méthoxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne dans 510 ml de dichloréthane en présence de 60 g (0,45 mole) de chlorure d'aluminium. Après réaction, on laisse refroidir, on verse sur 510 ml d'eau glacée, on essore, on lave la phase organique jusqu'à neutralité et on sèche sous vide à 50°C.

De cette manière, on obtient 61,2 g de n-butyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne.

Rendement : 90,1%

Pureté (CLHP) : 99,19%

35 P.F. : 121°C

En suivant le même procédé que décrit ci-dessus, on a préparé les composés suivants :

(Hydroxy-4 benzoyl)-3 méthyl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 182°C (isopropanol)

Pureté (CLHP) : 99,7%

(Hydroxy-4 benzoyl)-3 isopropyl-2 nitro-5 benzofuranne

5 P.F. : 132°C

Pureté (CLHP) : 99,9%

(Hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 phényl-2 benzofuranne

P.F. : 207°C (chloroforme)

Pureté (CLHP) : 100%

10 e) n-Butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 benzofuranne

On agite pendant 0,5 heure un mélange constitué de 11,9 g (0,035 mole) de n-butyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne et de 4,8 g (0,035 mole) de carbonate de potassium dans 60 ml de méthyl éthyl cétone. On ajoute alors 7,2 g (0,035 mole) de chloro-1 di-n-butylamino-3
15 propane et on chauffe à reflux durant 20 heures. On laisse refroidir, on essore les sels formés, lave avec de la méthyl éthyl cétone et évapore à sec. On dissout le résidu dans 250 ml d'éther éthylique et on lave 2 fois avec 500 ml d'hydroxyde de sodium à 5%. On lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, essore et décolore avec du charbon actif. On filtre puis
20 on évapore.

De cette manière, on obtient 15,8 g de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 benzofuranne.

Rendement : 88,76%

Pureté (CLHP) : 98,25%

25 P.F. (oxalate) : 84°C (éther/isopropanol)

En suivant le même procédé que celui décrit ci-dessus, on a obtenu les composés suivants :

[(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 méthyl-2 benzofuranne.

P.F. : 63°C (éther isopropylique)

30 Pureté (CLHP) : 98,9%

[(Tertiobutylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. (oxalate acide) : 244°C (acétone / méthanol)

{ [N-Méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl }-3
nitro-5 n-butyl-2 benzofuranne

35 P.F. (oxalate acide) : 114°C (acétone)

[(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 isopropyl-2 benzofuranne
Huile

Pureté (CLHP) : 99%

[(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 phényl-2 benzofuranne

5 P.F. : 95°C (éther isopropylique)

Pureté (CLHP) : 98,5%

f) Amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne

Dans un appareil à hydrogéner, on agite, sous pression de 3,4
atmosphères ($3,44 \times 10^5$ Pa) d'hydrogène, 20,4 g (0,04 mole) de n-butyl-2
10 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 benzofuranne dans 200
ml d'éthanol en présence de 0,6 g d'oxyde de platine. Lorsque la pression
atteint 2,7 atm ($2,73 \times 10^5$ Pa), la réaction est terminée, ce qui nécessite
environ 20 minutes.

De cette manière, on obtient l' amino-5 [(di-n-butylamino-3
15 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne avec un rendement de 98,4%.
Pureté (CLHP) : 95,28%

EXEMPLE 2

Préparation du dioxalate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4
benzoyl]-3 méthyl-2 benzofuranne

20 A une solution d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4
benzoyl]-3 méthyl-2 benzofuranne dans l'éther diéthylique, on ajoute une
solution d'acide oxalique dans l'éther diéthylique. On filtre et on
recristallise dans le méthanol.

De cette manière, on obtient le dioxalate d' amino-5 [(di-n-
25 butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthyl-2 benzofuranne.

P.F. 136°C

Pureté (CLHP) : 99,3%

EXEMPLE 3

Préparation du chlorhydrate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4
30 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 33589B)

a) n-Butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5
benzofuranne

A une solution de 68,3 g (0,14 mole) d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne et de 23,6 g (0,23 mole) de triéthylamine dans 750 ml de dichloréthane, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 17,6 g (0,154 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 375 ml de dichloréthane. On agite durant 20 h et on verse dans 500 ml d'eau. On décante, on lave à l'eau et on évapore à sec. On purifie alors par chromatographie d'élution sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle), le produit brut ainsi obtenu (79,5 g ; rendement brut : 100%).

De cette manière, on recueille 48 g de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne purifié.
Rendement : 61,6%

Un traitement par l'hexane du produit ainsi obtenu a fourni une fraction de 44 g à l'état cristallin (pureté par CLHP : 96,1%) et une fraction de 4 g à l'état cristallin (pureté par CLHP : 99%)
P.F. : 65,3°C

b) Chlorhydrate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne

On dissout 2 g de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne dans 40 ml d'acétate d'éthyle anhydre.
Tout en agitant, on ajoute de l'éther chlorhydrique jusqu'à pH = 3. Après quelques minutes, le chlorhydrate commence à précipiter. On le filtre après 0,75 heure, ce qui fournit 2,03 g d'un produit blanc.

De cette manière, on recueille le chlorhydrate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne.
P.F. : 143°C (acétone)

EXEMPLE 4

Fumarate acide de n-butyl-2 { (di-n-butylamino-3 propoxy)-4 phényl } hydroxyméthyl }-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34173A)

Dans un ballon de 5l refroidi à 0°C, on introduit 53,1 g (0,0954 mole) de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne, 2,5 l de tétrahydrofuranne et 285 ml de méthanol.

On ajoute alors, par portions, 5,7 g (0,152 mole) de borohydrure de sodium. Lorsque l'addition est terminée, on agite encore durant 2 heures. On contrôle par chromatographie sur couche mince (CCM) la disparition du produit carbonylé de départ et on ajoute au milieu réactionnel 930 ml d'eau et 930 ml de dichlorométhane. On décante la phase organique et on extrait la phase aqueuse avec 2 fois 400 ml de dichlorométhane. On réunit les phases organique, on les lave à l'eau et on sèche sur sulfate de sodium. On filtre et on évapore à sec sous vide. On ajoute de l'éther isopropylique au résidu obtenu et on chauffe. On filtre à chaud un produit insoluble peu important et on laisse cristalliser pour obtenir le produit attendu sous forme basique. On reprend dans l'éther et on forme le fumarate par addition d'acide fumarique dans l'éther.

De cette manière, on recueille le fumarate acide de n-butyl-2 $\{[(\text{di-n-butylamino-3 propoxy})\text{-4 phényl}] \text{hydroxyméthyl}\}\text{-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne.}$

Rendement : 52,5%

P.F. : 94°C

EXEMPLE 5

n-Butyl-2 $\{[(\text{di-n-butylamino-3 propoxy})\text{-4 benzyl}]\text{-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne}$ (SR 34162)

Dans un ballon de 500 ml, refroidi à 0°C, on introduit, sous courant d'azote, 100 ml d'acide trifluoroacétique. On ajoute alors, par portions, 0,6 g (0,016 mole) de borohydrure de sodium. On agite pendant 0,5 h à 0°C et on ajoute, goutte à goutte, une solution de 5,58 g (0,01 mole) de n-butyl-2 $\{[(\text{di-n-butylamino-3 propoxy})\text{-4 phényl}] \text{hydroxyméthyl}\}\text{-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne}$ dissout dans 500 ml de dichlorométhane. Lorsque l'addition est terminée, on agite encore durant 40 min à 0°C puis on détruit l'excès de borohydrure de sodium au moyen de 5 ml d'eau. On évapore à sec sous vide et on ajoute au résidu 250 ml d'eau et 250 ml de dichlorométhane. On sépare la phase organique. On lave avec une solution à 2,5% de NaOH puis avec de l'eau et on sèche sur sulfate de sodium. On filtre et évapore à sec sous vide. On purifie par chromatographie d'élution sur silice avec un mélange dichlorométhane/méthanol 85/15. On agite alors avec de l'hexane le produit cristallin obtenu et on filtre.

De cette manière, on obtient le n-butyl-2 $\{[(\text{di-n-butylamino-3 propoxy})\text{-4 benzyl}]\text{-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne}$ avec un rendement de 66,7%.

Pureté (CLHP) : 97,17%.

EXEMPLE 6

Préparation du dioxalate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzo-yl]-3 n-butyl-2 indole (SR 34158A)

5 a) n-Butyl-2 nitro-5 indole

On refroidit, à 0°C à l'aide d'un bain réfrigérant glace/chlorure de sodium, une solution de 11 g (0,064 mole) de n-butyl-2 indole dans 50 ml d'acide sulfurique concentré. En maintenant cette température, on introduit, goutte à goutte, une solution de 5,4 g de nitrate de sodium dans 50 ml d'acide sulfurique concentré (durée : 1,5 h). On agite durant 0,25 h et on verse sur 400 g de glace broyée. On filtre le précipité jaune et on lave, à l'eau froide, le produit sur filtre.

De cette manière, on obtient 13,5 g de n-butyl-2 nitro-5 indole.
Rendement : 96,7%

15 P.F. 105°C (isopropanol/eau 1/1)

Pureté (CLHP) : 99,1%

b) (Méthoxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 nitro-5 indole

Sous agitation, on chauffe à 150°C pendant 0,25 h (fin de dégagement d'acide chlorhydrique) un mélange de 20 g (0,091 mole) de n-butyl-2 nitro-5 indole et 16,2 g (0,091 mole) de chlorure de méthoxy-4 benzoyl. On reprend le mélange réactionnel dans du dichloréthane, on lave à l'eau et on chasse le solvant à l'évaporateur rotatif (résidu solide brun). On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice (éluant: heptane/acétate d'éthyle 1/1)

25 De cette manière, on obtient 23 g de (méthoxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 méthoxy-5 indole.

Rendement : 72%

P.F. 170°C (heptane/isopropanol 8/2)

Pureté (CLHP) : 98,7%

30 c) (Hydroxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 nitro-5 indole

On mélange 12,3 g (0,035 mole) de (méthoxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 nitro-5 indole et 40,4 g (0,35 mole) de chlorhydrate de pyridine puis on chauffe à 180°C pendant 1,5 heure. On reprend dans l'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique et filtre le précipité brun. On lave à l'eau, sur filtre, et on traite ensuite le produit brut avec une solution diluée

d'hydroxyde de sodium et 5 g de charbon actif. On filtre sur plaque frittée et acidifie le filtrat avec de l'acide chlorhydrique. On filtre le précipité et lave, avec de l'eau, le produit sur filtre. On sèche alors sous vide à 60°C.

5 De cette manière, on obtient 9,4 g d'(hydroxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 nitro-5 indole.

Rendement : 79,6%

P.F. : 230°C (eau/isopropanol 6/4)

Pureté (CLHP) : 99,6%

10 d) [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 indole

On dissout 5 g (0,015 mole) d'(hydroxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 nitro-5 indole dans 100 ml de N,N-diméthylformamide, on agite et on ajoute 12 g de carbonate de potassium anhydre broyé et 3 g (0,015 mole) de chlorure de di-n-butylaminopropyle. On chauffe à 100°C pendant 0,5 heure, 15 on refroidit et on verse le produit réactionnel dans l'eau. On extrait à l'éther éthylique et on lave la fraction éthérée à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et chasse l'éther à l'évaporateur rotatif, ce qui fournit 5,1 g d'un résidu huileux que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichloréthane + 5% d'éthanol).

20 De cette manière, on obtient 2,9 g de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 indole.

Rendement : 38,1%

P.F. 116°C

e) Dioxalate d'amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2
25 indole

A température ambiante et sous une pression de 7 kg/cm^2 ($6,867 \times 10^5 \text{ Pa}$), on hydrogène 4 g (0,0078 mole) de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 indole en solution dans 100 ml d'éthanol et en présence de 0,150 g d'oxyde de platine. On filtre et évapore l'éthanol, 30 ce qui fournit 3,5 g d'une huile consistante [rendement brut : 94,5%; pureté (CLHP) : 95%]. On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane / éthanol 9/1), le produit basique ainsi obtenu et on le transforme en dioxalate en milieu éther diéthylique.

De cette manière, on obtient le dioxalate d'amino-5 [(di-n-
35 butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 indole.

P.F. : 142°C (éthanol)

Pureté (CLHP) : 99,2%

EXEMPLE 7

Préparation du chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3

5 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 indole (SR 34138A)

A la température ambiante et sous agitation, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 5 g (0,04 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 20 ml de dichloréthane, à une solution de 1,7 g (0,0035 mole) d'ami-
no-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 indole, et de
10 0,6g de triéthylamine dans 20 ml de dichloréthane. On poursuit l'agitation pendant 15 heures et on lave deux fois le produit de la réaction avec de l'eau. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le dichloréthane, ce qui fournit 2,1 g d'un résidu huileux que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 1/1).
15 On recueille ainsi 1 g de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 indole (rendement : 52,6% ; produit amorphe) que l'on reprend dans l'éther éthylique sec. On forme alors le chlorhydrate par ajout d'éther chlorhydrique.

De cette manière, on obtient 0,9 g de chlorhydrate de [(di-n-
20 butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 indole.

P.F. : 112°C

Pureté (CLHP) : 99,1%

EXEMPLE 8

Préparation du dioxalate d'ami-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 ben-

25 zoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 indole (SR 34156A)

a) (Méthoxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole

Sous agitation, on introduit, dans 300 ml de benzène, 0,8 g de 1,4,7,10,13,16- hexaoxacyclooctadécane (0,00303 mole) et 3,9 g (0,0351 mole) de tertibutoxyde de potassium. Après 0,25 heure, on ajoute une
30 solution de 10,7 g (0,0303 mole) de (méthoxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 nitro-5 indole dans 60 ml de benzène. On agite durant 0,25 heure puis on ajoute, goutte à goutte, 5 g (0,0303 mole) d'iodure de méthyle. On poursuit l'agitation à la température ambiante pendant 18 heures, puis on verse dans l'eau. On sépare la fraction benzénique, lave la fraction aqueuse au
35 benzène et sèche sur sulfate de sodium.

On filtre et on chasse le benzène à l'évaporation rotatif, ce qui fournit un résidu solide brun. On cristallise alors dans un mélange acétate d'éthyle/heptane 1/1.

De cette manière, on obtient 10,3 g de (méthoxy-4 benzoyl)-3
5 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole.

P.F. : 168°C

Pureté (CLHP) : 98%

b) (Hydroxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole

On mélange 10,3 g (0,028 mole) de (méthoxy-4 benzoyl)-3 n-
10 butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole et 32,4 g (0,28 mole) de chlorhydrate de pyridine puis on chauffe à 180°C pendant 2 heures. On reprend dans l'eau, on acidifie avec de l'acide chlorhydrique et on filtre le précipité brun. On lave le produit brut à l'eau sur filtre puis on traite avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium et 4 g de charbon actif. On filtre sur verre
15 fritté et on acidifie le filtrat avec de l'acide chlorhydrique. On filtre le précipité formé, on lave le produit à l'eau sur filtre et on sèche sous vide à 60°C.

De cette manière, on obtient 9,3 g d'(hydroxy-4 benzoyl)-3 n-
butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole

20 Rendement : 88%

P.F. : 198°C (isopropanol/eau 6/4)

Pureté (CLHP) : 98,8%

c) [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole

25 Ce composé a été préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 paragraphe d au départ de 7 g (0,02 mole) d'(hydroxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole, 150 ml de N,N-diméthylformamide, 15 g de carbonate de potassium anhydre broyé et 4,1 g (0,02 mole) de
30 chlorure de di-n-butylaminopropyle, pour donner 9,1 g de composé sous forme basique (rendement : 87,5%)

Cette base sous forme d'une huile cristallisé au repos. On la purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane/éthanol 85/15)

P.F. : 84°C (heptane)

P.F. : (chlorhydrate) : 140°C

d) Dioxalate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 indole

Ce composé a été préparé selon le mode opératoire de l'Exemple 6
paragraphe e au départ de 6,5 g (0,0124 mole) de [(di-n-butylamino-3
5 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole, 150 ml d'éthanol,
0,240 g d'oxyde de platine et au départ d'hydrogène.

La base obtenue sous forme brute se présente sous forme d'une huile consi-
stante (rendement : 63,3%). On la purifie par chromatographie sur colonne
de silice (éluant : heptane/éthanol 95/5) puis on la transforme en dio-
10 xalate par traitement au moyen d'une solution d'acide oxalique dans l'éther
diéthylique et on recristallise dans l'éthanol.

De cette manière, on obtient le dioxalate d' amino-5 [(di-n-
butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 indole

P.F. : 168°C

15 Pureté (CLHP) : 100%

EXEMPLE 9

Préparation du chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3
n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 méthyl-1 indole (SR 34152A)

Ce composé a été obtenu selon le mode opératoire décrit à l'
20 Exemple 7 au départ de 3,4 g (0,007 mole) d' amino-5 [(di-n-butylamino-3
propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 indole, 1,2 g de triéthylamine,
40 ml de dichloréthane et 1,2 g (0,01 mole) de chlorure de méthanesulfonyle
dans 40 ml de dichloréthane.

On purifie, la base obtenue sous forme brute, par chromatographie sur
25 colonne de silice (éluant : heptane/éthanol 85/15). Cette base se présente
sous forme amorphe (rendement : 50%; P.F. : environ 80°C).

On forme alors le chlorhydrate en milieu éther éthylique par ajout d'éther
chlorhydrique.

De cette manière, on obtient 1,6 g de chlorhydrate de [(di-n-
30 butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 méthyl-1
indole

P.F. : environ 100°C

Pureté (CLHP) : 98,14%

EXEMPLE 10

Préparation du dioxalate d'amino-5 { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl }-3 n-butyl-2 indole (SR 34176A)

a) [(Chloro-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 indole

5 Sous agitation, on chauffe à 150°C pendant 0,25 h (fin de dégagement d'acide chlorhydrique), un mélange de 2,18 g (0,01 mole) de n-butyl-2 nitro-5 indole et 2,33 g (0,01 mole) de chlorure de (chloro-3 propoxy)-4 benzoyl. On reprend le mélange réactionnel dans du dichloréthane, on lave à l'eau et on chasse le solvant à l'évaporateur rotatif, ce qui
10 donne 4,9 g d'un produit brut. On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 1/1).

De cette manière, on obtient 2,8 g de [(chloro-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 indole après recristallisation dans un mélange heptane/acétate d'éthyle 1/1.

15 Rendement : 67,5%

P.F. : 125°C

Pureté (CLHP) : 98,6%

b) { [N-Méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 indole

20 Sous agitation, on chauffe à 60°C pendant 6 h, un mélange de 6,15 g (0,015 mole) de [(chloro-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 indole, 4,8 g (0,02 mole) de chlorhydrate de N-méthyl diméthoxy-3,4 β-phénéthylamine, 9 g de carbonate de potassium anhydre, 1 g de 1,4,7,10,13, 16-hexaoxacyclooctadécane et 75 ml d'acétonitrile. On verse le mélange dans
25 l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique et on lave, deux fois à l'eau, la fraction éthérée. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et chasse l'éther à l'évaporateur rotatif. On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éthanol).

De cette manière, on obtient 3,1 g de { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl }-3 n-butyl-2 nitro-5 indole

Rendement : 36,9%

P.F. (oxalate) : 211°C

c) Dioxalate d' amino-5 { [N-méthyl N-(diméthyl-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl }-3 n-butyl-2 indole

Ce composé a été préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 paragraphe e à partir de 3,1 g (0,0054 mole) de { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl }-3 n-butyl-2 nitro-5 indole, 75 ml d'éthanol, 0,106 g d'oxyde de platine ainsi que d'hydrogène, ce qui fournit 2,8 g d'un composé basique sous forme d'un produit gommeux (rendement : 96,5%). On forme alors l'oxalate en milieu tétrahydrofurane/éther éthylique 1/1.

10 De cette manière, on obtient le dioxalate d' amino-5 { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl }-3 n-butyl-2 indole
P.F. : 138°C (éthanol)

EXEMPLE 11

Préparation du chlorydrate de { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl }-3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 indole (SR 34196A)

Ce composé a été préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 7 à partir de 2,1 g (0,00386 mole) d' amino-5 { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl }-3 n-butyl-2 indole, 0,6 g de
20 triéthylamine, 30 ml de dichloréthane et 0,48 g (0,0042 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 20 ml de dichloréthane.

P.F. : 125°C (isopropanol/éther)

Pureté (CLHP) : 99,8%

EXEMPLE 12

25 Préparation du dioxalate d' amino-5 { [N-méthyl N-diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl }-3 n-butyl-2 méthyl-1 indole

a) n-Butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole

On agite, pendant 0,25 heure, 8,3 g (0,074 mole) de tertibutoxyde de potassium et 1,7 g de 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane dans
30 600 ml de benzène. On ajoute ensuite une solution de 14 g (0,064 mole) de n-butyl-2 nitro-5 indole dans 500 ml de benzène. On agite pendant 0,5 heure à la température ambiante et on ajoute une solution de 9,1 g (0,064 mole) d'iodure de méthyle dans 100 ml de benzène. On poursuit l'agitation pendant 3 heures, lave à l'eau et sèche la solution benzénique sur sulfate de
35 sodium. On filtre et évapore le solvant à l'évaporateur rotatif, ce qui fournit une huile qui cristallise au repos.

De cette manière, on obtient 13,6 g de n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole

Rendement : 91,5%

P.F. : 77°C (isopropanol/eau 8/2)

5 Pureté (CLHP) : 99,6%

b) [(Chloro-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole

Ce composé a été préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 10 paragraphe a au départ de 8,1 g (0,035 mole) de n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole et de 8,2 g (0,035 mole) de chlorure de (chloro-3
10 propoxy)-4 benzoyl. On purifie le produit obtenu, par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichloréthane/heptane 9/1)

De cette manière, on recueille le [(chloro-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole avec un rendement de 60,1%

P.F. : 125°C (isopropanol)

15 Pureté (CLHP) : 98,1%

c) {[N-Méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthylamino-3 propoxy]-4 benzoyl}-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole

Ce composé a été obtenu selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 10 paragraphe b au départ de 7,5 g (0,017 mole) de [(chloro-3 pro-
20 poxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole, 3,93 g (0,017 mole) de chlorhydrate de N-méthyl diméthoxy-3,4 β-phénéthylamine, 10 g de carbonate de potassium anhydre, 1,1 g de 1,4,7,10,13,16- hexaoxacyclooctadécane et 100 ml d'acétonitrile.

De cette manière, on obtient 4,1 g de {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4
25 β-phénéthylamino-3 propoxy]-4 benzoyl}-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole sous forme d'une huile .

Rendement : 41%

d) Dioxalate d'amino-5 {[N-méthyl N-diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl}-3 n-butyl-2 méthyl-1 indole

30 Ce composé a été obtenu selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 10 paragraphe c.

EXEMPLE 13

Préparation du chlorhydrate de {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl}-3 n-butyl-2 méthyl-1 méthylsulfonamido-5 indole

Ce composé a été obtenu selon le mode opératoire décrit à l'

5 Exemple 11 .

EXEMPLE 14

Préparation du dioxalate d'amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 di-n-butylaminopropyl-1 indole

10 a) [(Di-n-butylamino-3 propoxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 di-n-butylaminopropyl-1 nitro-5 indole]

On dissout 5 g (0,015 mole) d'(hydroxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 nitro-5 indole dans 100 ml de N,N-diméthylformamide. On agite puis additionne 12 g de carbonate de potassium anhydre broyé et 3 g (0,015 mole) de chlorure de di-n-butylaminopropyle. On chauffe à 100°C pendant 0,5 heure
15 puis on refroidit et verse le produit de la réaction dans l'eau. On extrait à l'éther éthylique et lave la fraction étherée à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et chasse l'éther avec un évaporateur rotatif, ce qui fournit 5,1 g d'un résidu huileux. On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichloréthane + 5% d'éthanol).

20 De cette manière, on obtient 1 g de [(di-n-butylamino-3 propoxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 di-n-butylaminopropyl-1 nitro-5 indole.

P.F. (dioxalate) : 100°C (isopropanol)

b) Dioxalate d'amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 di-n-butylaminopropyl-1 indole.

25 Ce composé a été obtenu selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 paragraphe e .

EXEMPLE 15

Préparation du chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 di-n-butylaminopropyl-1 méthylsulfonamido-5 indole

30 Ce composé a été obtenu selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 7 .

EXEMPLE 16Préparation du chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 méthyl-1 indole

On dissout 2,45 g (0,005 mole) d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 indole et 1,34 g (0,0077 mole) d'anhydride de l'acide méthanesulfonique dans 100 ml de dichlorométhane. On agite puis on additionne 1 g de triéthylamine. On agite à température ambiante pendant 24 heures et on évapore le solvant à l'évaporateur rotatif. On reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium 2 N puis à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et chasse l'acétate d'éthyle avec un évaporateur rotatif, ce qui fournit un résidu que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichloréthane + 2,5% d'éthanol) et sèche sous vide. On forme ensuite le chlorhydrate de la base ainsi obtenue, par addition d'éther chlorhydrique.

De cette manière, on obtient le chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 méthyl-1 indole P.F. : environ 100°C

EXEMPLE 1720 Préparation de l' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophènea) Chlorure de l'acide carboxy-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène

On réalise une suspension de 15,2 g (0,054 mole) de carboxy-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène (brevet RFA N° 2.854.014) dans 50 ml de chlorure de thionyle et 1 ml de N,N-diméthylformamide. On agite et chauffe à 40°C jusqu'à dissolution complète de l'acide puis on distille l'excès de chlorure de thionyle à l'évaporateur rotatif. On reprend le résidu solide dans de l'heptane, filtre, lave le produit sur filtre avec de l'heptane et sèche sous vide à la température de 60°C.

De cette manière, on obtient 16,4 g de chlorure de l'acide carboxy-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène. P.F. : 96°C

b) (Hydroxy-4 benzoyl)-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène.

On dissout 7,3 g (0,0245 mole) de chlorure de l'acide carboxy-2

n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène dans 240 ml de dichloréthane, on refroidit à 0°C et on ajoute 26,3 g (0,122 mole) de chlorure d'aluminium. Après 0,5 h d'agitation à 0°C, on ajoute 7,94 g (0,0735 mole) d'anisole. On laisse revenir à la température ambiante puis on chauffe à 60°C pendant 6 heures. On verse dans de l'eau glacée sépare la fraction organique et lave la fraction aqueuse au dichloréthane. On réunit les fractions organiques et on lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et chasse le solvant avec un évaporateur rotatif. On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichloréthane/acétate d'éthyle 98/2)

10 De cette manière, on obtient 2,7 g d'(hydroxy-4 benzoyl)-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène.

Rendement : 31%

P.F. : 182°C (acide acétique/eau 9/1)

c) [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 n-butyl-3 nitro-5 benzo-
15 thiophène.

On dissout 3,4 g (0,0095 mole) d'(hydroxy-4 benzoyl)-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène dans 100 ml de N,N-diméthylformamide. On agite puis on additionne 7 g de carbonate de potassium anhydre broyé et 1,95 g (0,0095 mole) de chlorure de di-n-butylaminopropyle. On chauffe à 100°C pendant 0,5 heure, refroidit et verse le produit réactionnel dans l'eau. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave la fraction organique à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et chasse l'acétate d'éthyle avec un évaporateur rotatif, ce qui fournit un résidu huileux consistant. On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichloréthane/
25 éthanol 9/1)

De cette manière, on obtient 1e [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène.

d) Amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 n-butyl-3 nitro-5
benzothiophène

30 Ce composé a été obtenu selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 6 paragraphe e.

En utilisant les méthodes exemplifiées précédemment, on a préparé les composés suivants :

Amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 isopropyl-2 benzofuranne

35 Huile

Pureté (CLHP) : 97,84%

Hémioxalate acide d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 phényl-2 benzofuranne.

P.F. : 104°C (méthanol)

Pureté (CLHP) : 98,2%

- 5 Amino-5 n-butyl-2 [(n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 benzofuranne
huile

Pureté (CLHP) : 97,83%

Chlorhydrate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 diméthyl-3,5 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne (SR 33750A)

- 10 P.F. : 160-161°C (acétate d'éthyle)

Dioxalate d' amino-5 [(tertobutylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne (SR 33667A)

P.F. : 146°C (méthanol)

- 15 Dioxalate d' amino-5 { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl }-3 n-butyl-2 benzofuranne (SR 33665A)

P.F. : 163°C (méthanol)

n-Butylsulfonamido-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne (SR 34193)

P.F. : 78°C

- 20 Fumarate acide de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 tolylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34088A)

P.F. : 110°C (isopropanol)

n-Butyl-2 [(n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34174)

- 25 P.F. : 86°C

Oxalate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfo-
namido-5 benzofuranne (SR 33589A)

P.F. : 75°C (acétone/hexane)

- 30 Chlorhydrate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 tri-
fluorométhylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34099A)

P.F. : 60°C (éther de pétrole 40-60°C)

Chlorhydrate de n-butyl-2 { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl }-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 33666A)

P.F. : 120°C (dichlorométhane/éther)

Hémioxalate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 diméthyl-3,5 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 33751A)

P.F. : 71°C

Phényl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34150)

P.F. : 40°C

p-Toluènesulfonate d'isopropyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34153A)

P.F. : 128°C (isopropanol)

10 p-Toluènesulfonate d'isopropyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 N,N-bis (méthylsufonyl) amino-5 benzofuranne

P.F. : 142°C (isopropanol)

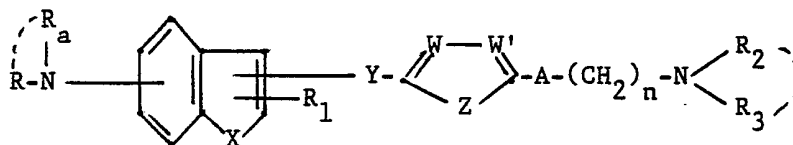
EXEMPLE 18

15 Selon des techniques pharmaceutiques connues, on a préparé une capsule contenant les ingrédients suivants :

<u>Ingrédient</u>	<u>mg</u>
Composé de l'invention	100,0
Amidons	99,5
Silice colloïdale	0,5
20	200,0

REVENDECATIONS

1. Dérivés d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole de formule générale :



dans laquelle

5 R et R_a, identiques ou différents représentent l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₄ ou un radical -SO₂R' dans lequel R' représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, en C₁-C₆, un radical trifluorométhyle, un radical phényle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄ ou un radical benzyle éventuelle-
 10 ment substitué par un radical alkyle en C₁-C₄, R_a et R' pouvant former avec l'atome d'azote du groupement sulfonamido, un cycle comportant de 4 à 6 atomes de carbone,

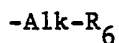
X représente -O-, -S-, -NH ou un radical >N-R_4 dans lequel R₄ représente un
 15 radical alkyle en C₁-C₄ ou un radical $\begin{array}{c} \text{R}'_4 \\ \diagdown \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_m \\ \diagup \\ \text{R}''_4 \end{array}$ dans lequel R'₄ et R''₄, identiques ou différents, représentent un radical alkyle en C₁-C₄ et m représente un nombre de 1 à 3,

R₁ représente un radical alkyle en C₁-C₆, phényle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄ ou halogénophényle,

20 Y représente un radical $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{OR}_5 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ ou -CH₂- dans lequel R₅ représente

l'hydrogène, un radical R'₄ ou un radical acyle de formule $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}'_4 \end{array}$
 R₂ représente l'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, en C₁-C₆,

25 R₃ représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₆ ou un radical de formule :



dans laquelle Alk représente une liaison simple ou un radical alkylène,

linéaire ou ramifié en C_1-C_5 et R_6 représente un radical pyridyle, phényle, phénoxy, méthylènedioxy-3,4 phényle ou un groupement phényle ou phénoxy substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, sélectionnés parmi des halogènes, des groupements alkyles en C_1-C_4 ou alkoxy en C_1-C_4 , ou R_2 et R_3 , lorsqu'ils sont pris ensemble, représentent un radical alkylène ou alkylényle en C_3-C_6 éventuellement substitué par un radical phényle ou éventuellement interrompu par -O-, -NH-, -N= ou >N-R_7 , R_7 représentant un radical alkyle en C_1-C_4 ou phényle,

10 A représente -O-, -S- ou -NH-C(=O)-

W, W' et Z sont tels que :

- lorsque W et W' identiques représentent >CH ou N, Z représente -O- ou -S-

- lorsque W représente >CH et W' représente >C-R_8 , Z représente

15 sente -CH=C-R'₈

R_8 et R'_8 étant identiques ou différents et représentant l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle en C_1-C_4 ou alkoxy en C_1-C_4 ,

n représente un nombre de 1 à 5,

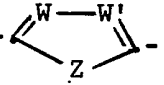
20 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Dérivés d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole selon la Revendication 1 dans laquelle R représente un groupement -SO₂R' et R_a représente l'hydrogène.

3. Dérivés d'amino- benzofuranne, benzothiophène ou indole selon la Revendi-

25 cation 1 ou 2 dans laquelle Y représente un radical -C(=O)-.

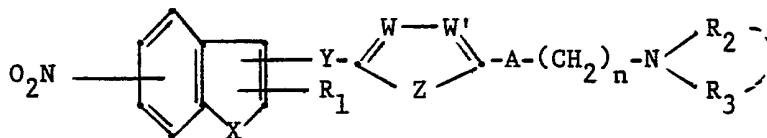
4. Dérivés d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole selon une des Revendications 1 à 3 dans laquelle l'entité

-Y-  - représente un radical benzoyle.

5. Dérivés d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole selon une des
30 Revendications 1 à 4 dans laquelle l'entité

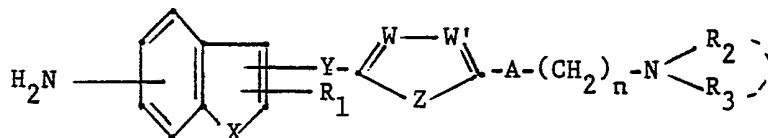
$-Y-\begin{array}{c} W-W' \\ \diagdown \quad \diagup \\ Z \end{array}-A-$ représente un radical benzoyl oxy-4.

6. Dérivés d'amino-benzofuranne selon une des Revendications 1 à 5 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 représentent un radical n-butyle et n représente 3.
7. Dérivés d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole selon une des Revendications 1 à 6 dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable est l'oxalate, le fumarate, le chlorhydrate ou le p-toluènesulfonate.
8. Dérivés d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole selon la Revendication 1 choisis parmi : le n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne,
- le n-butyl-2 { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 (3 -phénéthyl) amino-3 propoxy)-4 benzoyl] }-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne,
- l'isopropyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne,
- l' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 indole,
- et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
9. Procédé de préparation de dérivés d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole selon la Revendication 1 dans laquelle R et R_a représentent chacun l'hydrogène, caractérisé en ce que l'on hydrogène un dérivé nitré de formule générale :

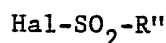


- dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , A, W, W', X, Y, Z et n ont la même signification que dans la Revendication 1, la réaction ayant lieu en présence d'un catalyseur approprié et dans un solvant polaire ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.
- 25
10. Procédé de préparation de dérivés d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole selon la Revendication 1 dans laquelle R représente un

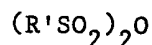
groupement $-\text{SO}_2\text{R}'$ et R_a représente l'hydrogène ou un groupement $-\text{SO}_2\text{R}'$, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , A , X , W , W' , Y , Z et n ont la même signification que dans la Revendication 1, avec un ou deux équivalents d'un halogénure de formule générale :

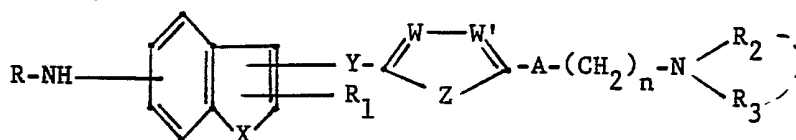


ou d'un anhydride de formule générale :

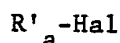


dans laquelle R' a la même signification que dans la Revendication 1, Hal représente un atome d'halogène et R'' représente un radical R' tel que défini précédemment ou un radical $-\text{R}_9-\text{Hal}$ dans lequel R_9 représente un radical alkényle en C_4-C_6 , la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide et dans un solvant organique approprié, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

11. Procédé de préparation de dérivés d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole selon la Revendication 1 dans laquelle R a la valeur indiquée et R_a représente un radical alkyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir en milieu alcalin, un composé de formule générale :



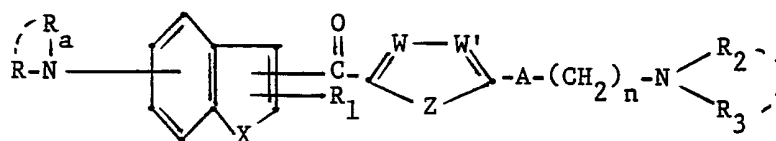
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , A , X , W , W' , Y , Z et n ont la même signification que dans la Revendication 1, avec un ou deux équivalents d'un halogénure de formule générale :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R'_a représente un radical alkyle en C_1-C_4 , ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique, pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

12. Procédé de préparation de dérivés d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole selon la Revendication 1 dans laquelle Y représente un grou-

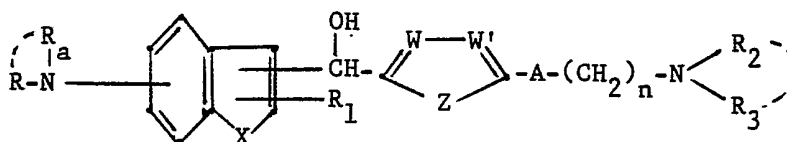
5 pement $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, caractérisé en ce que l'on réduit, au moyen d'un borohydrure de métal alcalin et dans un solvant approprié, une cétone de formule générale :



10 dans laquelle A, R, R_a, R_1, R_2, R_3, X, W, W', Z et n ont la même signification que dans la Revendication 1, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique, pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

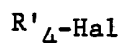
13. Procédé de préparation de dérivés d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole selon la Revendication 1 dans laquelle Y représente un groupe-

15 ment $\begin{array}{c} \text{OR}_5 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ dans laquelle R_5 représente un radical R'_4 ou un radical acyle de formule $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}'_4 \end{array}$, caractérisé en ce que l'on fait réagir un alcool secondaire de formule générale :



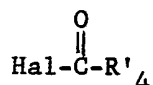
dans laquelle A, R, R_a, R_1, R_2, R_3, X, W, W', Z et n ont la même signification que dans la Revendication 1 :

20 soit avec un alcoolate de métal alcalin, puis avec un halogénure de formule générale :



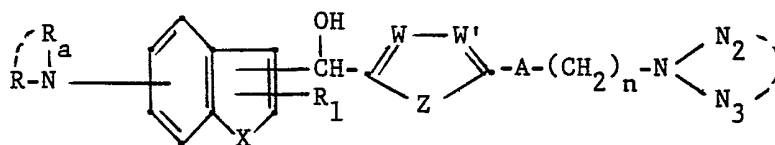
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R'_4 a la même signification que dans la Revendication 1,

25 soit avec un halogénure d'acyle de formule générale :



dans laquelle Hal et R'₄ ont la même signification que précédemment, la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide ce qui fournit les composés désirés, sous forme de bases libres, que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique, pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

14. Procédé de préparation de dérivés d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole selon la Revendication 1 dans laquelle Y représente un groupe -CH₂-, caractérisé en ce que l'on réduit au moyen d'un borohydrure de métal alcalin en présence d'acide trifluoroacétique et dans un solvant approprié, un alcool secondaire de formule générale :



dans laquelle A, R, R_a, R₁, R₂, R₃, X, W, W', Z et n ont la même signification que dans la Revendication 1, ce qui fournit sous forme de bases libres les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique, pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

15. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant comme principe actif, au moins un dérivé d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole selon l'une des Revendications 1 à 7, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.
16. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant comme principe actif au moins un dérivé selon la Revendication 8, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.
17. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires selon l'une des Revendications 15 ou 16 pour le traitement de syndromes pathologiques du système cardiovasculaire contenant de 50 à 500 mg de principe actif.
18. Utilisation d'au moins un dérivé d'amino-benzofuranne, benzothiophène ou indole selon l'une quelconque des Revendications 1 à 8 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de syndromes pathologiques du système cardiovasculaire.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 9010036
FA 445165

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP-A-360784 (EBEWE ARZNEIMITTEL GESELLSCHAFT MBH) * page 2 *	1, 15
D	& WO-A-9002743 ---	
A	EP-A-338746 (TARO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED ET AL.) * page 2 *	1, 15
D	& US-A-4831054 ---	
A	WO-A-8902893 (THE UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH CORPORATION) * pages 1 - 3, ligne 10 *	1, 15
A	WO-A-8902888 (THE UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH CORPORATION) * pages 1 - 3, ligne 10 *	1, 15
A	WO-A-8902892 (THE UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH CORPORATION) * pages 1 - 3, ligne 10 *	1, 15
A, D	US-A-4024273 (L. MARTIN BRENNER ET AL.) * colonne 1 - colonne 2, ligne 5 * -----	1, 15
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07D307/00 C07D209/00 C07D333/00
Date d'achèvement de la recherche 18 AVRIL 1991		Examineur KYRIAKAKOU, G.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande I : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant		