

Amide-oximes et hydroximates benzodioxaniques: synthèse de nouveaux composés et étude en neuropsychopharmacologie

C Davrinche¹, E Nguyen-Tri-Xuong¹, Y El Hamad¹,
 P Reynaud¹, P Rinjard², G Tran²

¹Laboratoire de Chimie Thérapeutique I, UFR des Sciences Pharmaceutiques, rue JB-Clément, 92296 Châtenay-Malabry Cedex;
²Coopération Pharmaceutique Française, Laboratoires Méram, avenue de la Libération, 77020 Melun Cedex, France

(Reçu le 30 juillet 1991; accepté le 17 janvier 1992)

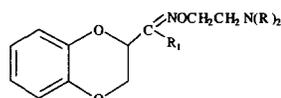
Résumé — Les auteurs décrivent les *O*^N-(dialkylaminoalkyl) amide-oximes et les hydroximates benzodioxaniques ainsi que les dérivés acétylés des premiers (**1**) qui sont nettement détoxifiés. Les hydroximates sont obtenus sans ambiguïté de structure à partir des thionoesters. Le criblage avec les principaux tests de la psychopharmacologie montrent pour certains d'entre eux un profil imipraminique tandis que d'autres se sont montrés neuroleptiques.

Summary — **Amide-oximes and benzodioxanic hydroximates: synthesis of new compounds and neuropsychopharmacological study.** The authors describe the *O*^N-(dialkylaminoalkyl) amide-oximes, benzodioxanic hydroximates and also the acetylated derivatives of the former compounds (**1**) which are detoxified. The hydroximates are obtained without structural ambiguity from thionoesters. Pharmacological testing via the main methods shows that some of these new compounds possess imipraminic, and others neuroleptic properties.

benzodioxane / amide-oxime / hydroximate / antidepressant / neuroleptic

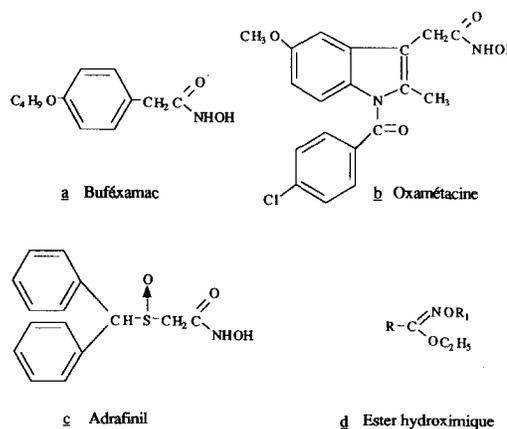
Introduction

Le présent article est consacré à la synthèse et à l'étude pharmacologique des *O*^N-[2-(*N,N*-dialkylamino)-éthyl] amide-oximes **1-4** et *O*^N-[2(*N,N*-dialkylamino)-éthyl] hydroximates d'éthyle **5-6** dans la série du benzodioxane.

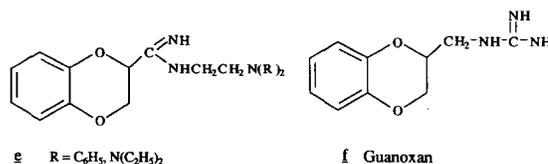


1-4 R₁ = NH₂, NHC(=O)CH₃
5-6 R₁ = OC₂H₅

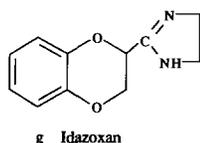
Si l'on connaît plusieurs exemples d'acides hydroxamiques utilisés en thérapeutique tels le buféxamac **a** et l'oxamétacine **b** qui se rattachent aux acides arylacétiques anti-inflammatoires et à l'adrafinitil **c**, un nooanaleptique non amphétaminique, les esters hydroxamiques **d**, d'accès difficile, n'ont pas encore fait l'objet de travaux en chimie thérapeutique en particulier sur le noyau benzodioxanique.



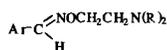
Ce noyau a été choisi comme substrat et ces groupements fonctionnels retenus, en nous appuyant sur des travaux antérieurs qui avaient montré l'action déplétive des granules de noradrénaline des amidines e



et des guanidines au niveau des terminaisons sympathiques de cœur de cobaye [1] – travaux qui faisaient suite à la découverte du mécanisme d'action du guanoxan **f** – ainsi que sur les résultats, en apparence contradictoires, de Chapléo *et al* [2] qui avaient décrit l'activité antagoniste centrale des récepteurs α_2 adrénergiques présynaptiques de l'idazoxan **g** pour expliquer son action antidépressive.



Enfin les ON -[2-(N,N -dialkylamino)-éthyl] aldoximes [3] **h** ont déjà été testés dans le domaine des psychotropes [4], des anesthésiques locaux [5] et des antiparasitaires [6]:



h Aldoxime O-substituée

Il était intéressant de connaître ce que pourrait apporter le remplacement de l'hydrogène aldéhydrique par un groupe amino, acétylamino ou éthoxy (**1-6**: $R_1 = NH_2, NHCOCH_3, OC_2H_5$).

Synthèse

En raison de la tautomérie possible et des différents sites nucléophiles (schéma 1), il n'était pas possible d'envisager pratiquement la préparation de plusieurs grammes de produits nécessaires en mettant en œuvre les réactions classiques d'alkylation.

C'est la raison pour laquelle nous avons mis au point les paragraphes suivants des méthodes univoques.

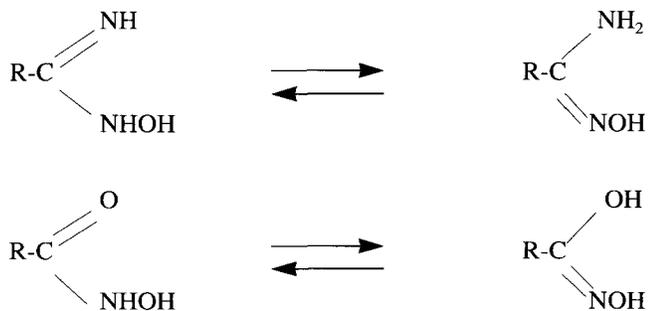


Schéma 1.

Amide-oximes et dérivés acétylés

Amide-oximes benzodioxaniques ON -dialkylamino-éthyl substituées **1-2**

Des travaux déjà anciens rapportent la préparation d'amide-oximes ON -substituées par alkylation d'amide-oximes en milieu basique au moyen de sulfate de méthyle [7] ou d'un halogénure d'alkyle [8, 9]; une revue plus récente mentionne que ce procédé ne fournit pas toujours les produits attendus [10] et dans tous les cas conduit à des mélanges. Coviello [11] a proposé d'accéder aux ON -benzamide-oximes par une dégradation d'Hoffmann des α -benzoyloximino-carboxamides (schéma 2) mais les rendements restent faibles et l'accès aux oximes des amides α -cétoniques assez laborieux.

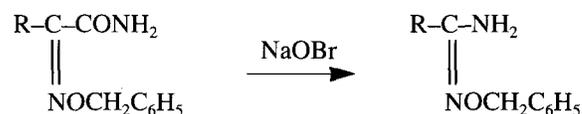


Schéma 2.

Les méthodes que nous proposons (A_1 , A_2 et B; schéma 3) pour la synthèse des amide-oximes benzodioxaniques O -alkylées ont le mérite d'être générales et faciles à mettre en œuvre à partir du nitrile 7.

L'iminothioester méthylique, sous forme d'iodhydrate, **11** (méthode A_1) et l'iminoester **9** (méthode A_2) réagissent avec les N -(2-dialkylamino)-éthoxyamines **10** pour conduire aux amide-oximes benzodioxaniques **1, 2** correspondantes avec des rendements sensiblement identiques (90–95%).

Les éthoxyamines [12] **10** nécessaires ont été obtenues à partir du chlorure d'hydroxylammonium *via* le N -hydroxycarbamate d'éthyle alkylé en N -(2-dialkylamino)-éthoxycarbamate d'éthyle puis finalement hydrolysé en milieu acide selon le schéma 3.

La voie des iminothioesters (méthode A_1) conduit à un iodhydrate qu'il est nécessaire de transformer ensuite en chlorhydrate pour les besoins de la pharmacologie.

Nous avons comparé ces deux procédés (A_1 et A_2) avec celui mettant en œuvre le déplacement d'ammoniac dans les amidines primaires par des alkoxyamines (méthode B) (schéma 4), méthode qui n'était pas encore décrite.

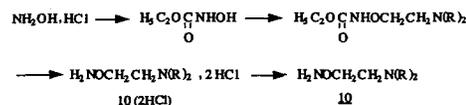


Schéma 3.

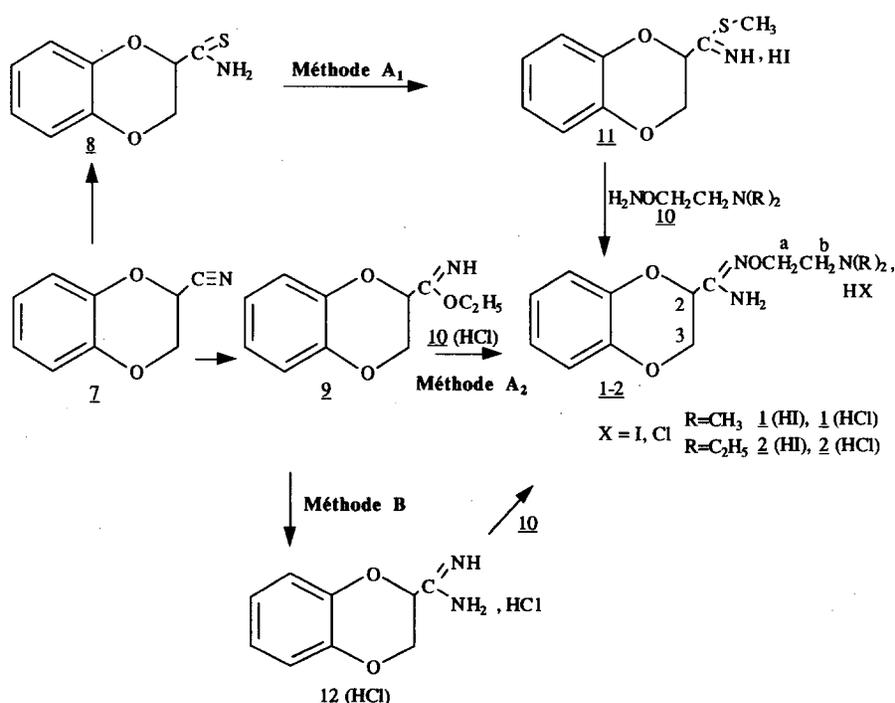


Schéma 4.

L'action de l'hydroxylamine, elle-même, sur des amidines a été décrite depuis longtemps [13] considérée comme présentant peu d'intérêt pratique ce qui a été confirmé postérieurement [14, 15].

Nous avons au contraire obtenu d'excellents résultats (rendement = 90%) en réalisant cette réaction avec les dialkylaminoéthoxyamines au sein de l'éthanol.

Ces différentes méthodes (A₁, A₂ et B) conduisent avec des rendements comparables au même isomère comme le montre l'analyse spectrale RMN de ces composés; toutefois c'est la méthode B qui nous est apparue la plus intéressante car la mesure de l'ammoniac dégagé permet de suivre l'évolution de la réaction.

Amide-oximes benzodioxaniques N₁-acétylées ON²-dialkylaminoéthyl substituées 3-4

Nous avons obtenu les carboxamides-oximes 3 et 4 par une méthode univoque opposant, mol à mol, l'iminoester benzodioxanique N-acétylé 13 à une alkoxyamine convenablement substituée selon le schéma 5.

L'analyse par RMN du ¹H et du ¹³C de 1 à 4 permet de mettre en évidence un seul isomère.

Des expériences de NOE-différence ont été faites sur les composés 1 et 3.

Pour le composé 1 on observe un effet NOE: – important sur H₂ moins important sur H₃ en irradiant NH₂;
– très important sur H_b et moins important sur les N-méthyles en irradiant H_a.

Pour le composé 3, on observe un effet NOE important entre NH et le méthyle de l'acétate et un effet NOE plus faible entre NH et les N-méthyles.

Ces études ne nous ont pas permis de déterminer la stéréochimie de ces composés.

Hydroximates benzodioxaniques ON²-dialkylamino éthyl substitués 5, 6

En dehors de l'alkylation des acides hydroxamiques qui conduit à des mélanges [16, 17], deux procédés univoques permettent d'accéder aux esters hydroxi-

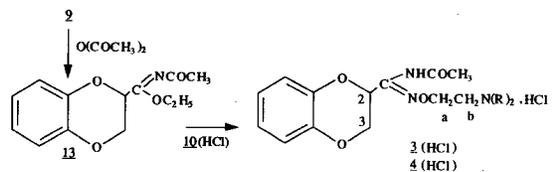


Schéma 5.

Tableau II. Tests comportementaux des composés 1, 2.

Tests	Témoin (sérum phys)	Composé 1	Composé 2	Produit de référence
Actimétrie (souris)	100%	- 49% NS	+ 1% NS	
Température rectale (souris)	37°C	Dose = 25 mg·kg ⁻¹ NS	Dose = 25 mg·kg ⁻¹ NS	
Openfield (rat)	R = 100% E = 100%	Dose = 12 mg·kg ⁻¹ R = - 70%*** E = NS	Dose = 12 mg·kg ⁻¹ R = NS E = + 32%**	
Quatre plaques (souris)	4 passages	Dose = 25 mg·kg ⁻¹ 3,9 passages NS	Dose = 25 mg·kg ⁻¹ 5,3 passages*	Diazépam 1 mg·kg ⁻¹ 7,8 passages***

R = redressements; E = exploration; NS = non significatif. * $P = 0,05$; ** $P = 0,01$; *** $P = 0,001$.

Tableau III. Tests d'interactions pharmacologiques des composés 1, 2.

Tests	Témoin (sérum phys)	Composé 1 (12 mg·kg ⁻¹)	Composé 2 (12 mg·kg ⁻¹)	Produit de référence
Pentobarbital 37 mg·kg ⁻¹ ip	Durée sommeil 100%	+ 127%***	+ 48%***	Viloxazine 6 mg·kg ⁻¹ + 66%***
Résérpine 2,5 mg·kg ⁻¹ ip	Ptose palpébrale + Hypothermie + 33°C	Inactif	Inactif	Imipramine 6 mg·kg ⁻¹ Antagonisme Ptosis* Hypothermie + 2,3°C**
Yohimbine 25 mg·kg ⁻¹ ip	Mortalité = 0	Inactif	Inactif	Imipramine 6 mg·kg ⁻¹ Mortalité = 60%*
Apomorphine 1 mg·kg ⁻¹ sc	St: 100% TR: 32,5°C	Inactif	Inactif	Prochlorpérazine 2 mg·kg ⁻¹ Antagonisme Stéréotypies - 40% Hypothermie + 3°C
Apomorphine 16 mg·kg ⁻¹ sc	St: 100% TR: 31,4°C	6 mg Antagonisme St: - 90%* 12 mg Antag hypothermie + 1,8°C*	Inactif	Imipramine 6 mg·kg ⁻¹ Antagonisme Stéréotypies - 50%* Hypothermie + 4°C***
Oxotrémorine 1 mg·kg ⁻¹ ip	SP + Trem + TR: 34°C	Inactif	6 mg Potentialisation hypothermie - 1,9°C	Imipramine 6 mg·kg ⁻¹ Antagonisme des effets périphériques et centraux TR: + 1,3°C*

TR: température rectale; St: stéréotypies; Trem: tremblements. * $P = 0,05$; ** $P = 0,01$; *** $P = 0,001$.

L'étude des spectres de NOE-différence obtenus par irradiation des protons du méthylène de l'éthoxyl du composé 5 majoritaire a montré des effets NOE sur le méthyle vicinal et sur les protons H₂ et H₃. Aucun effet n'est observé sur les protons Ha, ces protons étant trop éloignés quelle que soit la stéréochimie du produit.

Cette étude ne permet pas de confirmer l'attribution faite ci-dessus.

Étude toxico-pharmacologique

Données toxicologiques

Les données présentées ont été obtenues chez la souris en administration unique par voie intrapéritonéale (ip) (tableau I).

Cinq doses de chaque produit ont été administrées en une seule fois à des lots de cinq souris mâles et

cinq souris femelles. La mortalité a été relevée toutes les heures le premier jour puis tous les jours pendant 14 jours.

Les DL_{50} et leurs intervalles de confiance ont été calculés en utilisant la méthode de Litchfield et Wilcoxon [29].

Tableau IV. Tests comportementaux des composés 3, 4.

Tests	Témoin (sérum phys)	Composé 3	Composé 4	Produit de référence
Actimétrie (souris)	100%	NS	NS	
Température rectale (souris)	37°C	NS	NS	
Planche à trous (souris)	100% (40 trous)	NS	25 mg·kg ⁻¹ - 46%**	
Quatre plaques (souris)	4 passages	NS	NS	Diazépam 1 mg·kg ⁻¹ 8 passages
Rota rod (rat)	100% (10 rotations)	NS	NS	
Test traction (souris)	100% (10 rétabli)	25 mg·kg ⁻¹ - 50%	NS	

NS = non significatif; * $P = 0,05$; ** $P = 0,01$; *** $P = 0,001$.

Tableau V. Tests d'interactions pharmacologiques des composés 3, 4.

Tests	Témoin (sérum phys)	Composé 3 (12 mg·kg ⁻¹)	Composé 4 (12 mg·kg ⁻¹)	Produit de référence
Barbital 300 mg·kg ⁻¹ IP	Durée sommeil 100%	5 mg·kg ⁻¹ + 152%***	3 mg·kg ⁻¹ + 146%***	Miansérine 3 mg·kg ⁻¹ + 108%***
Pentobarbital 37 mg·kg ⁻¹ IP	Durée sommeil 100%	3 mg·kg ⁻¹ + 145%***	12 mg·kg ⁻¹ + 155%*	Imipramine + 80%**
Résérpine 2,5 mg·kg ⁻¹ IP	Ptose palpébrale + Hypothermie + 32,5°C	12 mg·kg ⁻¹ Antagonisme Ptosis*	6 mg·kg ⁻¹ Potentialisation hypothermie - 2,2°C***	Imipramine 6 mg·kg ⁻¹ Antagonisme Ptosis* Hypothermie + 2,3°C**
Yohimbine 25 mg·kg ⁻¹ IP	Mortalité = 0	25 mg·kg ⁻¹ Mortalité 40%*	Inactif	Imipramine 6 mg·kg ⁻¹ Mortalité = 60%*
Apomorphine 1 mg·kg ⁻¹ SC	St: 100% TR: 33,8°C	Inactif	6 mg·kg ⁻¹ St: - 70% NS TR: + 1,8°C NS	Prochlorpérazine 2 mg·kg ⁻¹ Antagonisme Stéréotypies - 40% Hypothermie + 3°C
Apomorphine 16 mg·kg ⁻¹ SC	St: 100% TR: 31,9°C	Inactif	Inactif	Imipramine 6 mg·kg ⁻¹ Antagonisme Stéréotypies - 50% Hypothermie + 4°C***
Oxotrémorine 1 mg·kg ⁻¹ IP	SP + Trem + TR: 33°C	Potentialisation Hypothermie - 4,8°C***	Inactif	Imipramine 6 mg·kg ⁻¹ Antagonisme des effets périphériques et centraux TR: + 1,3°C*
Dexamphétamine 3,5 mg·kg ⁻¹ IP	Hypermotilité 100%	3 mg·kg ⁻¹ - 53%*	25 mg·kg ⁻¹ - 48%*	

TR: température rectale; St: stéréotypies; Trem: tremblements. * $P = 0,05$; ** $P = 0,01$; *** $P = 0,001$.

Les résultats obtenus montrent qu'en l'absence de la fonction NHCOCH_3 en R_1 , la fonction C_2H_5 en R confère aux molécules une plus grande toxicité (**2**, **6**). Les produits sont moins toxiques dans les cas où $\text{R} = \text{CH}_3$.

Résultats en neuro-psycho-pharmacologie

Les résultats portent d'une part sur des tests comportementaux effectués après administration seule des produits étudiés et d'autre part sur des tests d'interactions entre les produits étudiés et divers réactifs pharmacologiques.

Lorsque la comparaison des résultats entre animaux témoins et traités peut être exprimée en variation de pourcentage, ce mode d'expression est utilisé pour simplifier la présentation des données et en faciliter la lecture.

Activité des amide-oximes *ON*-dialkylaminoéthyl substituées **1**, **2**

Les tests comportementaux effectués avec les composés **1** et **2** (voie ip) sont reportés dans le tableau II.

Les résultats mentionnés sont ceux obtenus avec la dose de produit ayant l'effet maximum.

Les tests d'interactions pharmacologiques des composés **1** et **2** (souris) sont reportés dans le tableau III.

Les produits de référence possèdent l'activité attendue sur tous les tests utilisés.

Le composé **1**, par ses effets antagonistes de l'apomorphine à $16 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, révèle une activité de type imipraminique. En effet, comme l'ont montré Puech *et al* [30], les neuroleptiques se révèlent être des antagonistes de l'hypothermie induite par l'apomorphine à $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ tandis que les antidépresseurs ne montrent cette même activité que pour la dose de $16 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ d'apomorphine. Ce test sert à discriminer les deux classes de psychotropes mentionnées.

Le composé **2** possède un potentiel anxiolytique, mis en évidence par son activité sur le test des quatre plaques [31] et sur la fonction d'exploration du rat en *open-field* [32].

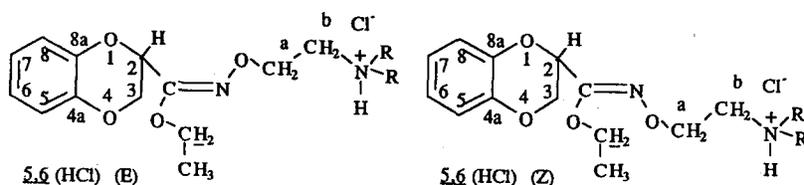


Tableau VI. Tests comportementaux des composés **5**, **6**.

Tests	Témoin (sérum phys)	Composé 5	Composé 6	Produit de référence
Actimétrie (souris)	100%	$25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ - 75%**	NS	
Température rectale (souris)	37°C	$25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ - $0,7^\circ\text{C}$ NS	NS	
Planche à trous (souris)	100% (39 trous)	NS	$25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ - 31%*	
Quatre plaques (souris)	6 passages	NS	NS	Diazépam $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 8 passages**
Rota rod (rat)	100% (8 rotations)	NS	NS	
Test traction (souris)	100% (rétablissement)	NS	NS	
Nage forcée (souris)		$25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ $238 \pm 4 \text{ s}^*$	$25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	
Immobilité	$261 \pm 6 \text{ s}^a$ $285 \pm 4 \text{ s}^b$		$263 \pm 3 \text{ s}^{***}$	
Mouvements	$290 \pm 26 \text{ s}^a$ $205 \pm 15 \text{ s}^b$	NS	$249 \pm 40 \text{ s}^{***}$	

NS = non significatif; * $P = 0,05$; ** $P = 0,01$; *** $P = 0,001$; ^atémoins composé **5**; ^btémoins composé **6**.

Tableau VII. Tests d'interactions pharmacologiques des composés 5, 6.

Tests	Témoin (sérum phys)	Composé 5 (12 mg·kg ⁻¹)	Composé 6 (12 mg·kg ⁻¹)	Produit de référence
Barbital 300 mg·kg ⁻¹ ip	Durée sommeil 100%	3 mg·kg ⁻¹ + 100%***	3 mg·kg ⁻¹ + 121%***	Miansérine 3 mg·kg ⁻¹ + 108%***
Pentobarbital 37 mg·kg ⁻¹ ip	Durée sommeil 100%	5 mg·kg ⁻¹ + 2%**	6 mg·kg ⁻¹ + 92%***	Imipramine + 80%**
Résérpine 2,5 mg·kg ⁻¹ ip	Ptosis + Hypothermie 32°C	NS NS	12 mg·kg ⁻¹ NS*** + 1,3°C*	Imipramine 6 mg·kg ⁻¹ Antagonisme Ptosis* Hypothermie + 2,3°C*
Yohimbine 25 mg·kg ⁻¹ ip	Mortalité = 0	NS	NS	Imipramine 6 mg·kg ⁻¹ Mortalité = 60%*
Apomorphine 1 mg·kg ⁻¹ sc	St: 100% TR: 33,7°C	NS NS	NS NS	Prochlorpérazine 2 mg·kg ⁻¹ Antagonisme Stéréotypies - 40% Hypothermie + 3°C
Apomorphine 16 mg·kg ⁻¹ sc	St: 100% TR: 32°C	NS NS	12 mg·kg ⁻¹ NS + 2,7°C*	Imipramine 6 mg·kg ⁻¹ Antagonisme Stéréotypies - 50% Hypothermie + 4°C***
Oxotrémorine 1 mg·kg ⁻¹ ip	SP + Trem + TR: 32,7°C	NS NS NS	NS NS NS	Imipramine 6 mg·kg ⁻¹ Antagonisme des effets périphériques et centraux TR: + 1,3°C*
Dexamphétam Hypermotilité 3,5 mg·kg ⁻¹ ip	100%	25 mg·kg ⁻¹ - 40%*	NS	
Stéréotypies ^a 6 mg·kg ⁻¹ ip	100%	NS	NS	
Érections péniennes ^a Apomorphine 0,2 mg·kg ⁻¹ ip	100%	NS	NS	Miansérine 1 mg·kg ⁻¹ 0%

TR: température rectale; St: stéréotypies; Trem: tremblements; SP = signes périphériques. NS = non significatif. **P* = 0,05; ***P* = 0,01; ****P* = 0,001. ^a = rat.

L'augmentation du sommeil au pentobarbital induite par les deux molécules traduit, d'une part leur potentiel sédatif et, d'autre part, une interférence probable de ces substances sur l'activité enzymatique des microsomes hépatiques [33, 34].

Activité des amide-oximes *N*₁-acétylées *O*^{N2}-dialkyl-aminoéthyl substituées 3, 4

Les tests comportementaux des composés 3 et 4 (voie ip) sont reportés dans le tableau IV.

Les tests d'interactions pharmacologiques des composés 3 et 4 (souris) sont reportés dans le tableau V.

Les produits de référence possèdent l'activité attendue sur tous les tests utilisés.

Le composé 3 présente un profil pharmacologique atypique. Il possède la même activité que celle des

imipraminiques sur les tests des sommeils barbituriques [33]. Comme les tricycliques il potentialise la toxicité de la yohimbine, mais n'antagonise que partiellement les effets de la résérpine (effet antagoniste de la ptose palpébrale évocateur d'une activité α noradrénergique ou sérotoninergique [35]. Contrairement à l'imipramine il est inactif vis-à-vis de l'apomorphine à 16 mg·kg⁻¹ et ne possède pas d'activité anticholinergique.

De manière inattendue le composé 3, comme les neuroleptiques, est antagoniste de l'hypermotilité induite par la dexamphétamine, alors que les effets des phényléthylamines sont potentialisés par les antidépresseurs [35].

Le composé 4, sans modifier la motilité spontanée des animaux diminue leur activité d'exploration. Il antagonise les effets de l'amphétamine et ceux de

l'apomorphine à $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, mais son action dans ce derniers cas, est en deçà du seuil de significativité ($P > 0,05$).

Le produit potentialise également, mais de façon modérée le sommeil induit par le barbital et le pentobarbital. Cette propriété est commune aux substances sédatives [33].

L'ensemble des propriétés pharmacologiques du composé **4** est évocateur d'une activité neuroleptique du produit, bien que celui-ci ne possède pas toutes les propriétés des neuroleptiques.

Activité des hydroximates ON-dialkylaminoéthyl substitués 5, 6

Les tests comportementaux des composés **5** et **6** (voie ip) sont consignés dans le tableau VI.

Les tests d'interactions pharmacologiques des composés **5** et **6** (souris) sont consignés dans le tableau VII.

Comme l'imipramine [30] le composé **6** à $12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ s'oppose chez la souris à l'hypothermie engendrée par l'apomorphine à $16 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($+2,7^\circ\text{C}$) sans diminuer les verticalisations ni les stéréotypies.

Il combat l'hypothermie ($+1,3^\circ\text{C}$) produite par la réserpine mais ne s'oppose pas à la ptose palpébrale.

Ni la motilité spontanée ni l'hypermotilité induite par la dexamphétamine chez la souris ne sont modifiées, ni non plus les stéréotypies induites chez le rat par cette amphétamine. Par ailleurs, à $25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, il diminue le temps d'immobilité et augmente la quantité de mouvements dans le test de la nage [36].

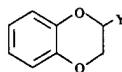
Par comparaison avec la miansérine, **6** n'entraîne aucune modification du nombre des érections pénienues ni des bâillements chez les rats traités par $0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ d'apomorphine en ip [37].

Des propriétés sérotoninergiques et/ou dopaminergiques sont donc à exclure. Il apparaît en définitive plutôt comme un antidépresseur noradrénergique.

À l'inverse, **5** abaisse, mais de façon modérée, la température rectale de la souris, diminue la motilité spontanée et l'hypermotilité induite par la dexamphétamine ($DE_{50} = 25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ dans les deux cas), abaisse de 30% (à $12,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) la toxicité de groupe induite par la dexamphétamine.

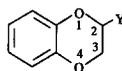
Inactif vis-à-vis de l'apomorphine à $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, il antagonise par ailleurs cette même apomorphine à

Tableau VIII. Caractéristiques physicochimiques des dérivés du benzodioxane.



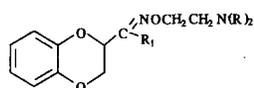
N°	Y	Rdt (%)	Formule brute (M_r)	F = °C $E_{\text{torr}} = \text{°C}$	IR (cm^{-1})
8	$\begin{array}{l} \text{C}=\text{S} \\ \text{NH}_2 \end{array}$	95	$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ 195,24	F = 181 ^a	3400, 3260, 1620, 1490
9	$\begin{array}{l} \text{C}=\text{NH} \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	90	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ 207,23	$E_{0,15} = 103$	3320, 1690, 1657
12 HCl	$\begin{array}{l} \text{C}=\text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{array}$	97	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2, \text{HCl}$ 214,65	F = 194 ^a	2900–2600, 1685, 1640
13	$\begin{array}{l} \text{C}=\text{NC(O)CH}_3 \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	96	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ 249,27	$E_{0,1} = 127$	1720, 1670
14	$\begin{array}{l} \text{C}=\text{S} \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	91	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ 224,28	$E_{0,07} = 110$	1255

Recristallisation dans le mélange: ^aéthanol-éther éthylique (1/1).

Tableau IX. RMN du ^1H (60 MHz): constantes spectrales des dérivés du benzodioxane.

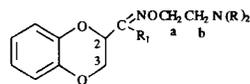
N°	Y	H_2	$H_{3\acute{e}q}$	H_{3ax}	$Har\ s$	$Y\ (f)$	$Solvant$
8		4,90 (dd, H_{2ax}) ^{a,b}	4,65 (dd) ^{b,c}	4,10 (dd) ^{a,c}	6,9	9,1, 10,1 (se, 2H, NH_2)	DMSO- d_6
9		4,60 (dd, H_{2ax}) ^{a,b}	4-4,50 m	4-4,50 m	6,9	1,3 (t, 3H, CH_3 , $J = 7$) 4-4,5 (m, CH_2) 7,9 (se, 1H, NH)	CDCl_3
12 HCl		5,40 (dd, H_{2ax}) ^{a,d}	4,60 (dd) ^{c,d}	4,20 (dd) ^{a,c}	6,9	9,1 (se, 4H, NH_2)	DMSO- d_6
13		5,15 (dd, H_{2ax}) ^{a,b}	4,40 (dd) ^{b,e}	4,20 (dd) ^{a,e}	6,9	1,25 (t, 3H, O-C-CH_3 , $J = 7$) 2,10 (s, 3H, C(O)CH_3) 4,10 (q, 2H, CH_2 , $J = 7$)	CDCl_3
14		4,95 $H_{2\acute{e}q}$ (t, 1H, $J = 4$)	4,40 (d, 2H, $J = 4$)		6,85	1,35 (t, 3H, CH_3 , $J = 7$) 4,60 (q, 2H, CH_2 , $J = 7$)	CDCl_3

^a $J_{H_{2ax}-H_{3ax}} = 8\text{ Hz}$; ^b $J_{H_{2ax}-H_{3\acute{e}q}} = 2,5\text{ Hz}$; ^c $J_{H_{3ax}-H_{3\acute{e}q}} = 12\text{ Hz}$; ^d $J_{H_{3\acute{e}q}-H_{2ax}} = 2\text{ Hz}$; ^e $J_{H_{3\acute{e}q}-H_{3ax}} = 10,5\text{ Hz}$; ^fLes protons NH sont échangeables avec D_2O .

Tableau X. Caractéristiques physicochimiques des dérivés du benzodioxane 1-6.

N°	R_1	R	$Rdt\ (\%)$	$Formule\ brute\ M_r$	$F = ^\circ\text{C}$ $E_{\text{torr}} = ^\circ\text{C}$	$IR\ (\text{cm}^{-1})$
1 HCl	NH_2	CH_3	90*	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$, HCl 301,8	$F = 145^a$	2650-2460, 1635
2 HCl	NH_2	C_2H_5	90*	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, HCl 329,9	$F = 170^a$	2700-2400, 1640
3 HCl	NHC(O)CH_3	CH_3	95	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$, HCl 0,5 H_2O 352,81	$F = 171^b$	2630-2440, 1720, 1635
4 HCl	NHC(O)CH_3	C_2H_5	98	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$, HCl 371,86	$F = 154^b$	2600-2450, 1705, 1640
5 HCl	OC_2H_5	CH_3	62	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, HCl 330,82	$F = 162^b$	2655, 1640
6 HCl	OC_2H_5	C_2H_5	36	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$, HCl 358,87	**	2640-2430, 1640

Recristallisation dans: ^aéthanol; ^béthanol-éther éthylique (1/1); *méthode B; **très hygroscopique, fond à 80°C .

Tableau XI. RMN du ^1H (200 MHz): constantes spectrales des composés 1–6.

N°	Har (s)	H_2 dd	$H_{3\acute{e}q}$	H_{3ax}	Ha	Hb (m)	R, R ^f
1 HCl	6,8	4,55 $H_{2ax}^{a,b}$	4,2–4,4 m	4,2–4,4 m	4,10 t, $J = 6$	3,2–3,35	2,70 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) 7,15–7,65 et 10,7 (se, 3H, NH_2 , +NH)
2 HCl	6,9	4,60 $H_{2ax}^{a,b}$	4,35 dd ^{b,c}	4,1–4,3 m	4,1–4,3 m	3,2–3,3	1,15 (t, 6H, $\text{N}(-\text{C}-\text{CH}_3)_2$, $J = 7$) 3,0–3,2 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2-\text{C})_2$) 6,4 (se, 2H, NH_2) 9,9 (se, 1H, +NH)
3 HCl	6,85	5,70 $H_{2ax}^{a,b}$	4,5 dd ^{b,c}	4,2 dd ^{a,c}	4,3 t, $J = 5$	3,2–3,3	2,25 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) 2,80 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) 10,3 et 11 (sse, 2H, NH et +NH)
4 HCl	6,85	5,70 $H_{2ax}^{a,b}$	4,45 dd ^{b,c}	4,2 dd ^{a,c}	4,3 t, $J = 5$	3,2–3,3	1,2 (t, 6H, $\text{N}(-\text{C}-\text{CH}_3)_2$, $J = 7$) 2,1 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) 3,0–3,2 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2-\text{C})_2$) 10,35 et 10,8 (sse, 2H, NH et +NH)
5 HCl	6,55 4,9 (Z) 5,35 (E)	$H_{2\acute{e}q}^{d,e}$	3,9–4,2 m	3,9–4,2 m	3,9–4,2 m	3–3,2	0,85 (E), 0,95 (Z) (t, 3H, $\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$, $J = 7,5$) 2,5 (E), 2,7 (Z) (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) 3,7 (E), 3,9 (Z) (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,5$) 10,0 (se, 1H, +NH)
6 HCl	7,0 5,05 (Z) 5,55 (E)	$H_{2\acute{e}q}^{d,e}$	4,2–4,5 m	4,2–4,5 m	4,2–4,5 m	3,2–3,4	1,1 (t, 6H, $\text{N}(-\text{C}-\text{CH}_3)_2$, $J = 7,5$) 1,2 (t, 3H, $\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$, $J = 8$) 3,1 (q, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2-\text{C})_2$, $J = 7,5$) 4,0 (E), 4,2 (Z) (q, 2H, OCH_2 , $J = 8$) 9,6 (se, 1H, +NH)

^a $J_{H_{2ax}-H_{3ax}} = 8$ Hz; ^b $J_{H_{2ax}-H_{3\acute{e}q}} = 2,5$ Hz; ^c $J_{H_{3ax}-H_{3\acute{e}q}} = 12$ Hz; ^d $J_{H_{2\acute{e}q}-H_{3ax}} = 2,5$ Hz; ^e $J_{H_{2\acute{e}q}-H_{3\acute{e}q}} = 6$ Hz; ^fprotons NH échangeables avec D_2O .

16 mg·kg⁻¹, mais en deçà du seuil de significativité. De plus, **5** diminue le temps d'immobilité des animaux soumis au test de la nage forcée. La molécule partage ainsi des propriétés communes à la fois aux neuroleptiques et aux antidépresseurs noradrénergiques.

En conclusion, les amide-oximes non acétylées, amide-oximes acétylées et hydroximates benzodioxaniques examinés possèdent, à des degrés divers, différentes activités psychotropes. Le dérivé diéthylamine se montre toujours plus toxique que le dérivé diméthylamine.

Si dans la série amide-oximes acétylées, le dérivé *N*-diéthylamine **4** est plutôt neuroleptique, l'analogue diméthylamine **3** apparaît actif sur quelques essais animaux productifs de propriétés antidépresseives.

L'effet inverse peut être observé dans le cas des hydroximates, mais dans les deux cas, on peut mettre

en évidence des profils pharmacologiques plus équivoques où coexistent à la fois des activités neuroleptiques et antidépresseives (cas de **3** et **5**).

Partie expérimentale

Indications générales

Les points de fusion, qui ne sont pas corrigés, ont été déterminés en capillaires à l'aide de l'appareil Tottoli. Les points d'ébullition sont représentés par le symbole $E_{\text{torr}} = ^\circ\text{C}$. Les spectres IR sont enregistrés entre 2 lames de chlorure de sodium sous forme de film ou en pastille de bromure de potassium Merck suivant l'état liquide ou solide des produits, sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 117. Les spectres de RMN du ^1H sont effectués sur un spectrophotomètre Varian T60 (60 MHz), Bruker 200 MHz (200 MHz) ou Bruker AM 250 MHz (250 MHz) dans le deutérochloroforme CDCl_3 ou le diméthylsulfoxyde $\text{DMSO}-d_6$, le tétraméthylsilane TMS étant pris comme référence interne. Les déplacements chimiques δ

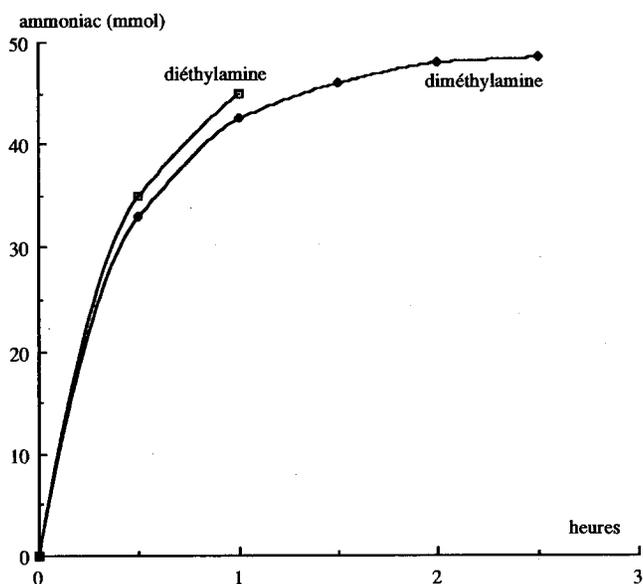


Fig. 1. Suivi de formation des carboxamide-oximes **1, 2** par mesure d'ammoniac.

sont exprimés en partie par million (ppm), les constantes de couplage en hertz (Hz). Les symboles suivants ont été utilisés: s singulet, d doublet, t triplet, q quadruplet, m multiplet, se singulet élargi. Les spectres du ^{13}C sont enregistrés sur un appareil Varian CFT20 (20 MHz) ou Bruker AM250 (50 MHz).

Les rendements points de fusion et d'ébullition et les caractéristiques spectrales sont résumés dans les tableaux VIII et IX pour les composés **8-9, 12-14** et dans les tableaux X et XI pour les composés **1-6**.

Matières premières

2,3-Dihydro-1,4-benzodioxine-2-carbothioamide **8**

À l'abri de l'humidité, à température ambiante et dans un réacteur muni d'un tube adducteur de gaz, 32,2 g (0,20 mol) de 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carbonitrile **7** [38] sont dissous dans 300 ml de pyridine anhydre. Après addition de 24 ml de triéthylamine anhydre, on fait barboter lentement un courant de sulfure d'hydrogène pendant 2 h (l'addition est exothermique). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 h puis additionné de 700 ml d'eau. Le thioamide précipite. Filtré, lavé à l'eau rapidement puis au chloroforme, **8** est séché (Pds = 37,1 g; Rdt = 95%). Cristaux blancs brillants; R_f = 0,59 (acétate d'éthyle-éther de pétrole: 1/3).

2,3-Dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboximidate d'éthyle **9**

Le 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carbonitrile **7** (15,27 g, 9,42 mmol) en solution dans 100 ml d'éthanol anhydre est ajouté au méthylate de sodium (0,51 g, 9,4 mmol) fraîchement préparé.

Le milieu réactionnel est agité à la température ambiante pendant 24 h, la disparition du nitrile étant suivie par CCM. En fin de réaction, 0,54 ml (9,4 mmol) d'acide acétique glacial est ajouté au milieu réactionnel refroidi. Après concentration sous vide, le résidu huileux est repris par 300 ml d'éther éthylique et filtré. L'huile, obtenue après évaporation sous vide de l'éther,

est distillée (liquide incolore; n_D^{24} = 1,528; R_f = 0,3 (CHCl_3); Pds = 17,6 g). RMN du ^{13}C (20 MHz) (CDCl_3): 13,4(CH_3); 61,3(CH_2CH_3); 64,9(C_3); 70,5(C_2); 116,7(C_5, C_8); 121,3 et 121,4(C_6 et C_7); 141,5 et 142,5(C_{4a} et C_{8a}); 166,0($\text{C}(\text{NH})\text{O}$).

Iodhydrate du 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboximinothioate de *S*-méthyle **11**

Dans un ballon bouché, 9,76 g (0,05 mol) de thioamide **8** sont dissous dans 200 ml d'acétone anhydre. À cette solution refroidie par un bain de carboglace, 5,8 ml (13,3 g, 0,094 mol) d'iodométhane sont ajoutés rapidement sous agitation puis le flacon est rebouché. La solution marron agitée est laissée ensuite 7 jours à l'abri de la lumière. Par concentration du milieu réactionnel, l'iodhydrate cristallise: il est séparé par filtration puis lavé soigneusement à l'acétone et à l'éther éthylique (Pds = 16,18 g; Rdt = 96%; cristaux blancs jaunes; M_r = 337,28).

Chlorhydrate de 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboximidine **12** (HCl)

L'iminoester **9** (12,4 g, 60 mmol) est ajouté à une suspension de chlorure d'ammonium (3,2 g, 60 mmol), finement pulvérisé, dans 75 ml d'éthanol anhydre. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 3,5 h (jusqu'à disparition de l'iminoester suivie par CCM). Après refroidissement, 8,32 g de chlorhydrate d'amidine **12** (HCl) cristallisent. L'évaporation de l'éthanol en livre encore 4,20 g (Pds = 12,52 g; poudre blanche). RMN du ^{13}C (20 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$): 64,8(C_3); 69,8(C_2); 117,3 et 117,7(C_5 et C_8); 122,2 et 122,4(C_6 et C_7); 141,3 et 142,7(C_{4a} et C_{8a}); 165,3($\text{C}(\text{NH})\text{N}$).

N-acétyl 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboximidate d'éthyle **13**

Un mélange de 2,1 g (0,01 mol) d'iminoester **9** et de 5 g d'anhydride acétique est agité durant 4 h, à la température ambiante et à l'abri de l'humidité. L'anhydride en excès et l'acide acétique formé sont éliminés sous pression réduite et le résidu est distillé ($E_{b,0,1}$ = 127–128°C; huile incolore; n_D^{17} = 1,5885; Pds = 2,4 g; Rdt = 96%). RMN du ^{13}C (20 MHz) (CDCl_3): 13,4(OCH_2CH_3); 26,1($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 63,2(OCH_2CH_3); 64,8(C_3); 71,8(C_2); 116,8 et 117,1(C_5 et C_8); 121,7 et 121,8(C_6 et C_7); 141,3 et 142,7(C_{4a} et C_{8a}); 153,3($\text{C}(\text{N})\text{O}$); 180,5($\text{C}=\text{O}$).

2,3-Dihydro-1,4-benzodioxine-2 thiocarboxylate de *O*-éthyle **14**

Il est obtenu par thiolysse de 38 g (0,184 mol) d'iminoester **9** par H_2S en milieu anhydre pyridinique (60 ml) à -25°C. Après traitement par de l'eau glacée acide, extraction par l'éther éthylique et concentration du milieu réactionnel, on obtient 37,5 g d'huile jaune [n_D^{22} = 1,5625; R_f = 0,88 (acétate d'éthyle)].

Chlorhydrates de *O*^N-[2(*N,N*-dialkylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboxamide-oximes **1-2**

Méthode A₁. Iodhydrate de *O*^N-[2-(*N,N*-diéthylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboxamide-oxime **2** (HI) (*R* = C_2H_5)

À température ambiante 5 g (0,015 mol) d'iodhydrate du carboximinothioate de *S*-méthyle **11** dissous dans 40 ml d'éthanol anhydre sont additionnés de 1,96 g (0,0148 mol) de *N*(2-diéthylamino)-éthoxyamine **10** ($R = \text{C}_2\text{H}_5$) fraîchement distillée puis le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3 h. Après refroidissement, l'éthanol est éliminé, livrant un produit pâteux non cristallisable (Pds = 5,9 g; 95%). $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, HI; M_r = 421,28. IR (KBr): 3300, 1640.

Selon le même protocole, a été obtenu l'iodhydrate du ON -[2-(N,N -diméthylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboxamide-oxime **1** (HI) ($R = CH_3$) (5,2 g; Rdt = 90%) qui cristallise en présence d'éther éthylique ($F = 111-112^\circ C$; cristaux non hygroscopiques). $C_{13}H_{19}N_3O_3$, HI; $M_r = 393,23$.

*Chlorhydrates de ON -[2-(N,N -dialkylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboxamide-oxime **1** (HCl), **2** (HCl)*
L'iodhydrate traité par la soude normale fournit la base qui est transformée en chlorhydrate.

*Chlorhydrate de ON -[2-(N,N -diéthylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboxamide-oxime **2** (HCl)*
Cristaux blancs. RMN du ^{13}C (50 MHz) (DMSO- d_6): 8,2(N(CH $_2$ CH $_3$) $_2$); 46,5 et 49,1(CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_3$) $_2$); 65,1(C $_3$); 67,0(NOCH $_2$); 70,5(C $_2$); 117,0 et 117,4(C $_5$ et C $_8$); 121,7(C $_6$ et C $_7$); 142,3 et 142,7(C $_{4a}$ et C $_{8a}$); 152,0(C(N)N).

*Chlorhydrate de ON -[2-(N,N -diméthylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboxamide-oxime **1** (HCl)*
Cristaux blancs. RMN du ^{13}C (50 MHz) (DMSO- d_6): 42,0(N(CH $_3$) $_2$); 55,0(OCH $_2$ CH $_2$ N); 65,3(C $_3$); 66,2(OCH $_2$ CH $_2$ N); 71,2(C $_2$); 117,1 et 117,3(C $_5$ et C $_8$); 121,6(C $_6$ et C $_7$); 142,8(C $_{4a}$ et C $_{8a}$); 150,5(C(N)N).

*Méthode A $_7$. Chlorhydrates de ON -[2(N,N -dialkylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboxamide-oxime **1** (HCl), **2** (HCl)*

À 0,0148 mol de N -(2-dialkylamino)-éthoxyamine **10** en solution dans 40 ml d'éthanol, on ajoute 0,0148 mol de solution alcoolique d'acide chlorhydrique et 0,0150 mol d'iminoester **9** fraîchement distillé. Après un contact à la température ambiante de 4 h à l'abri de l'humidité, l'éthanol est éliminé et le résidu recristallisé dans le même solvant (Rdt = 93%). Les données spectrales des deux composés sont identiques à celles décrites pour la méthode A $_1$.

Méthode B

La réaction est réalisée dans un ballon équipé du dispositif suivant. L'appareil est traversé par un courant d'azote sec (110 ml/min) arrivant 2 cm au-dessus du niveau du mélange réactionnel. Le ballon est surmonté d'un réfrigérant ascendant dont la partie supérieure se prolonge, après un flacon de garde, par une tubulure plongeant dans un béccher contenant 100 ml d'eau additionnés de quelques gouttes de rouge de méthyle et agités magnétiquement. L'ammoniac formé est neutralisé périodiquement par une solution d'HCl 1 N.

Dans cet appareillage et à l'abri de l'humidité, sont ajoutés successivement 0,05 mol de chlorhydrate d'amidine **12** (HCl), 0,05 mol d'éthoxyamine **10** dans 10 ml d'éthanol. Le mélange est soumis à une agitation magnétique. La température est portée progressivement à 78°C. Le dégagement d'ammoniac commence avec l'ébullition de l'éthanol et ce point est pris comme temps zéro. La figure 1 montre que la réaction est terminée au bout de 70 min de reflux avec la N -(2-diéthylamino)-éthoxyamine **10** ($R = C_2H_5$), beaucoup plus longue pour être complète avec la N -(2-diméthylamino)-éthoxyamine **10** ($R = CH_3$). En fin de réaction l'éthanol est éliminé par évaporation sous vide et le résidu, trituré à l'éther éthylique, livre **1** (HCl) et **2** (HCl) (Rdt = 90%) dont les données spectrales sont identiques à celles décrites pour la méthode A $_1$.

*N -acétyl ON^2 -[2-(N,N -dialkylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboxamide-oximes **3-4***

*Chlorhydrate de N -acétyl ON^2 -[2-(N,N -diméthylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboxamide-oxime **3** (HCl)*

Dans un ballon à col rodé, sont introduits 2,49 g (0,01 mol) de N -acétyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboximide d'éthyle **13**, 1,41 g (0,01 mol) de chlorhydrate de N -(2-diméthylamino)-éthoxyamine et 60 ml de dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel agité pendant 4 h est concentré par évaporation sous pression réduite et à basse température livre une huile qui, triturée avec de l'éther éthylique, cristallise (Pds = 3,3 g; cristaux blancs). RMN du ^{13}C (50 MHz) (DMSO- d_6): 24,0(C(O)CH $_3$); 41,9(N(CH $_3$) $_2$); 54,6(OCH $_2$ CH $_2$ N); 64,7(C $_3$); 67,5(NOCH $_2$); 69,3(C $_2$); 116,6(C $_5$ et C $_8$); 121,4(C $_6$ et C $_7$); 143,3 et 144,4(C $_{4a}$, C $_{8a}$ et C(=N)N); 169,3(C=O).

*Chlorhydrate de N -acétyl ON^2 -[2-(N,N -diéthylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboxamide-oxime **4** (HCl)*

Cristaux blancs. RMN du ^{13}C (50 MHz) (DMSO- d_6): 8,0(N(CH $_2$ CH $_3$) $_2$); 23,8(C(O)CH $_3$); 46,3 et 49,3 (CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_3$) $_2$); 64,7(C $_3$); 67,4(NOCH $_2$); 69,3(C $_2$); 116,9(C $_5$ et C $_8$); 121,4(C $_6$ et C $_7$); 142,9 et 144,6(C $_{4a}$, C $_{8a}$ et C(=N)N); 169,0(C(O)).

*ON -[2-(N,N -Dialkylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboximidates de O -éthyle **5-6***

*Chlorhydrate de ON -[2-(N,N -diméthylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboximidate de O -éthyle **5** (HCl) ($R = CH_3$)*

Dans un ballon muni d'une garde à chlorure de calcium, une solution de 6,73 g (0,03 mol) de thionoester **14** et de 3,12 g (0,03 mol) d'hydroxylamine O -substituée **10** ($R = CH_3$) fraîchement distillée solubilisée dans 50 ml d'éthanol anhydre, est agitée à température ambiante pendant 24 h. La fin du dégagement d'H $_2$ S marque le terme de la réaction. Après évaporation du solvant, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: acétate d'éthyle additionné de 0,7% de triéthylamine (v/v)). On obtient **5** (5,47 g; Rdt = 62%) sous forme d'huile qui est transformée immédiatement en chlorhydrate après dissolution dans l'éther éthylique par HCl alcoolique. Les cristaux blancs (non hygroscopiques) sont recristallisés dans le mélange éthanol-éther éthylique: 1/1. C'est un mélange de stéréo-isomères ($E + Z$) (70/30) (RMN du 1H).

La CCM (acétate d'éthyle additionné de 0,7% de triéthylamine (v/v)) permet de visualiser deux taches dont les R_f trop voisins rendent impossible toute séparation des deux isomères par chromatographie préparative. Le produit majoritaire a pu être séparé par cristallisation fractionnée ($F = 167^\circ C$). RMN du ^{13}C (E) (50 MHz) (DMSO- d_6): 13,9(CH $_3$ CH $_2$); 42,5(N(CH $_3$) $_2$); 54,7(CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 63,3(CH $_3$ CH $_2$ O); 64,1(C $_3$); 66,7(C $_2$); 68,2(NOCH $_2$); 116,8(C $_5$ et C $_8$); 121,4 et 121,7(C $_6$ et C $_7$); 142,9(C $_{4a}$ et C $_{8a}$); 159,7(C(N)O).

*Chlorhydrate de ON -[2-(N,N -diéthylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboximidate de O -éthyle **6** (HCl) ($R = C_2H_5$)*

Le même protocole est suivi. À partir de 6,73 g (0,03 mol) de thionoester **14** et 3,96 g (0,03 mol) d'hydroxylamine O -substituée **10** ($R = C_2H_5$), on obtient 3,48 g de **6** « base » qui sont transformés en chlorhydrate **6** (HCl) (cristaux blancs très hygroscopiques recristallisés dans le mélange éthanol-éther éthylique: 1/1) sous forme de mélange d'isomères contenant 55% de produit majoritaire (E). RMN du ^{13}C (50 MHz) (DMSO- d_6) (E): 8,4(N(CH $_2$ CH $_3$) $_2$); 13,9(OCH $_2$ CH $_3$); 46,9 et 48,9(CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_3$) $_2$); 63,4(OCH $_2$ CH $_3$); 64,2(C $_3$); 66,6(C $_2$); 69,7(NOCH $_2$); 117,0(C $_5$ et C $_8$); 121,5(C $_6$ et C $_7$); 142,9(C $_{4a}$ et C $_{8a}$); 159,8(C(N)O).

Remerciements

Nous remercions S Mairesse-Lebrun pour la réalisation des microanalyses et Mme J Mahuteau pour son aide dans l'interprétation des spectres de RMN.

Références

- 1 Benkert VB, Benthe HF, Gothert M, Schmoldt A (1975) *Arzneim-Forsch. Drug Res* 25, 1404–1408
- 2 Chapleo CB, Myers PL, Butler RCM, Doxey JC, Roach AG, Smith CFC (1983) *J Med Chem* 26, 823–831
- 3 Bernhart G, Wermuth CG, Cahn J, Herold M, Borzeix MG (1976) *Eur J Med Chem Chim Ther* 11(4), 369–377
- 4 Wylie BB, Isaacson EI, Delgado JN (1965) *J Pharm Sci* 54(9), 1373–1376
- 5 Rossi S, Salatori A, Perussi G (1979) *Il Farmaco Ed Sci* 34(6), 486–495. *Chem Abstr* 91, 107873t
- 6 Gebert U, Raether W, *Ger Off* 2,516,317(Cl C0 7 D211/14), 14 Apr 1977, *Appl* 15 Apr 1975, 16 p; *Chem Abstr* 87, 39261g
- 7 Brady OL, Peakin FH (1929) *J Chem Soc* 2267–2274
- 8 Fuller AT, King H (1947) *J Chem Soc* 963–969
- 9 Werner A (1892) *Ber* 25, 27–48
- 10 Eloy F, Lenaers R (1962) *Chem Rev* 62, 155–183
- 11 Coviello DA (1964) *J Pharm Sci* 53, 971–973
- 12 Schenone P, Minardi G (1968) *Il Farmaco Ed Sci* 881–895
- 13 Pinner A (1892) *Die Imidoäther und ihre Derivate* (Oppenheim R, Schmidt, eds) Berlin
- 14 Lottemoser A (1896) *J Prakt Chem* 54, 113–143
- 15 Walther VR, Grossmann AJ (1908) *J Prakt Chem* 78, 478–496
- 16 Johnson JE, Springfield JR, Hwang JS, Hayes LJ, Cunningham WC, McClaugherty DL (1971) *J Org Chem* 36, 284–294
- 17 Bonnett R (1970) *The Chemistry of Carbon Nitrogen Double Bond* (Patai S, ed) Wiley Interscience, 598–662
- 18 Johnson JE, Nalley EA, Weidig C (1973) *J Am Chem Soc* 95, 2051–2052
- 19 Brion JD, Reynaud P, Kirkiacharian S (1983) *Synthesis* 3, 220–222
- 20 Brion JD (1977) Thèse de doctorat ès Sciences physiques, Paris VI
- 21 Hawkes GE, Herwig K, Roberts JD (1974) *J Org Chem* 39, 1017–1028
- 22 Durand R, Geneste P, Moreau C (1974) *Org Magnet Reson* 6, 73–77
- 23 Johnson JE, Ghafouripour A, Haug YK, Cordes AW, Pennington WT, Exner O (1985) *J Org Chem* 50, 993–997
- 24 Exner O (1968) *Dansk Tidsskr Farm* 42, 145–169
- 25 Exner O, Jehlicka V, Dondoni A, Boicelli AC (1974) *J Chem Soc Perkin II*, 567–571
- 26 Clement B, Kampchen T (1985) *Chem Ber* 118, 3481–3491
- 27 Johnson JE, Nalley EA, Kunz YK, Springfield JR (1976) *J Org Chem* 41, 525–529
- 28 Daniel A, Pavia AA (1967) *Tetrahedron Lett* 13, 1145–1148
- 29 Lichtfield JJ, Wilcoxon F (1949) *J Pharmacol Exp Ther* 96–99
- 30 Puech AJ, Chermat R, Poncelet M, Doare L, Simon P (1981) *Psychopharmacology* 75, 84–91
- 31 Boissier JR, Simon P, Aron C (1968) *Eur J Pharmacol* 4, 145–151
- 32 Fontenay M, Le Cornec J, Zaczinska M, Debarle MC, Simon P, Boissier JR (1970) *J Pharmacol (Paris)* 1, 2, 243–254
- 33 Simon P (1985) *J Pharmacol (Paris)* 16, 1–5
- 34 Simon P (1982) *J Pharmacol (Paris)* 13, 241–252
- 35 Bourin M (1983) *Les antidépresseurs*. Éditions Marketing, Paris
- 36 Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M (1977) *Arch Int Pharmacodyn* 229, 327–336
- 37 Gower AJ, Berendsen HHG, Broekkamp CL (1986) *Eur J Pharmacol* 122, 239–244
- 38 Martin AR, Mallick SK, Caputo JF (1974) *J Org Chem* 39, 1808–1811