

Antiarythmiques apparentés au procainamide III: N₁-acetyl N₂-(dialkylaminoalkyl)-4-alcoxybenzamidines

P Reynaud¹, E Nguyen-Tri-Xuong¹, C Davrinche¹,
G Tran², P Rinjard², F Piéri³, ML Arnould-Guérin³

¹Laboratoire de chimie thérapeutique I, UFR des sciences pharmaceutiques, rue JB-Clément, 92296 Châtenay-Malabry Cedex;

²Coopération pharmaceutique française, Laboratoires MERAM, avenue de la Libération, 77020 Melun Cedex;

³Laboratoire de pharmacodynamie, faculté de pharmacie, 3, place Louis-Dewailly, 80037 Amiens Cedex, France

(Reçu le 20 février 1990; accepté le 29 octobre 1991)

Summary — Procainamide III antiarrhythmic analogues: N₁-acetyl N₂-(dialkylaminoalkyl)-4-alcoxybenzamidines. *Acetylation of the N-[2-(diethylamino)-ethyl]-4-ethoxybenzamide improves very much the antiarrhythmic activity of this amidine. The authors describe the preparation, structure and properties of this amidine as well as some pharmacological studies.*

benzamidines / N-acetylation / antiarrhythmic activity / amiodarone

Introduction

Les amidines antiarythmiques que nous avons précédemment décrites [1, 2] perdent une partie de leur activité lorsqu'elles sont administrées par voie orale. Nous avons envisagé de diminuer leur polarité par acétylation de la fonction amidine, ce qui diminue leur caractère basique. Outre une meilleure absorption *per os*, on pouvait aussi penser que cette acétylation serait en mesure d'améliorer leur activité et éventuellement de promouvoir de nouveaux effets intéressants comme le montrent plusieurs cas d'acétylation à l'azote, tels ceux du 4-aminophénol, de la glucosamine, de l'acide ϵ -aminocaproïque, de la 5-méthoxysérotinine (mélatonine), de l'acide acéxamique. Sur un plan biochimique, l'on pouvait penser que ces N-acétylamidines, sous forme libre, seraient capables de jouer un rôle de catalyseur non enzymatique dans l'acétylation de divers systèmes [3]. Sur un plan chimique en effet, les acylamidines sont très proches de l'acétylimidazole, un agent d'acétylation très actif [4].

Chimie

L'acylation des amidines monosubstituées est une réaction assez complexe en raison de leur tautomérie.

Pinner [5], Lossen [6], Lottermoser [7], Wheeler *et al* [8, 9] s'y sont les premiers intéressés en utilisant les anhydrides et les chlorures d'acides dans des conditions variées et avec des résultats très divers.

Les résultats de ces auteurs [10] ont été confirmés par Navarrete [11] qui a montré notamment que le chlorure de benzoyle agissant à froid sur la N-phénylbenzamide conduisait à la N₁-benzoyl N₁-phénylbenzamide qui se transposait par cristallisation dans l'éthanol en N₁-phényl N₂-benzoylbenzamide. Cette transposition n'a pas lieu avec la N₁-acétyl N₁-phénylbenzamide. Les variations observées dans ces acylations ont conduit Wheeler à mettre en œuvre les acylimidates; ils réagissent avec les amines [9] en donnant des N₁-acyl N₂-alkylamidines sans ambiguïté de structure. Nous avons obtenu directement le chlorhydrate de N₁-acétyl N₂-[2(N,N-diéthylamino)-éthyl]benzamide en condensant l'acétylbenzimidate d'éthyle avec le monochlorhydrate de la N,N-diéthylamino-éthylamine dans un solvant aprotique (schéma 1).

Ces sels sont assez vite décomposés par l'eau, l'alcool et même le chloroforme. Dans l'eau par exemple, une solution fraîche à 0,02 mol pour cent de chlorhydrate de N₁-acétyl N₂-[2(N,N-diéthylamino)-éthyl]-4-éthoxybenzamide commence au bout de 15 à 20 min à abandonner de fins cristaux, tandis que son pH s'élève de 7,7 à 8,2 après 30 h. À ce moment, la précipitation est terminée et l'on peut essorer le N-acétyl 4-éthoxybenzamide (45%) — que nous avons identifié avec un échantillon authentique — tandis que dans la solution aqueuse il est possible de séparer le monochlorhydrate de la N-[2(N,N-diéthylamino)-éthyl]-4-éthoxybenzamide, celui de la N,N-diéthylamino-éthylamine, de l'acide acétique et de la 4-éthoxybenzamide en petite quantité. L'eau inter-

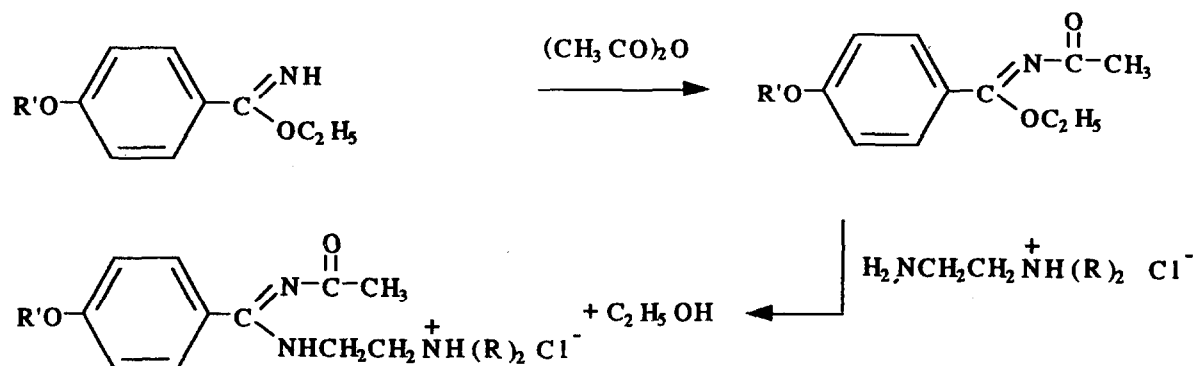


Schéma 1.

vient donc en attaquant simultanément le carbone amidinique selon le schéma 2 et le reste acétylé selon le schéma 3.

Dans l'éthanol absolu, l'attaque du solvant se porte principalement sur le reste acétylé et selon le même schéma qu'avec l'eau, conduit au chlorhydrate de l'amidine et à la formation d'acétate d'éthyle.

Pharmacologie

Comme nous l'avons exposé, le chlorhydrate de *N*₁-acétyl *N*₂-[2(*N,N*-diéthylamino)-éthyl]-4-éthoxybenza-

midine est assez vite décomposé lorsqu'il est mis en solution aqueuse: nous avons toujours mis en œuvre des solutions préparées extemporanément.

Sur les arythmies causées par l'inhalation de chloroforme chez la souris selon le test de Lawson [12], le composé 2 s'est montré très actif: son index thérapeutique (IT = DL₅₀/DE₅₀) est plus de deux fois supérieur à celui de la *N*-[2(*N,N*-diéthylamino)-éthyl]-4-éthoxybenzamidine 1 [2] et presque cinq fois plus élevé que celui du procainamide. Nous l'avons retenu pour ébaucher une étude pharmacologique avant d'approfondir ses effets sur les différentes arythmies expé-

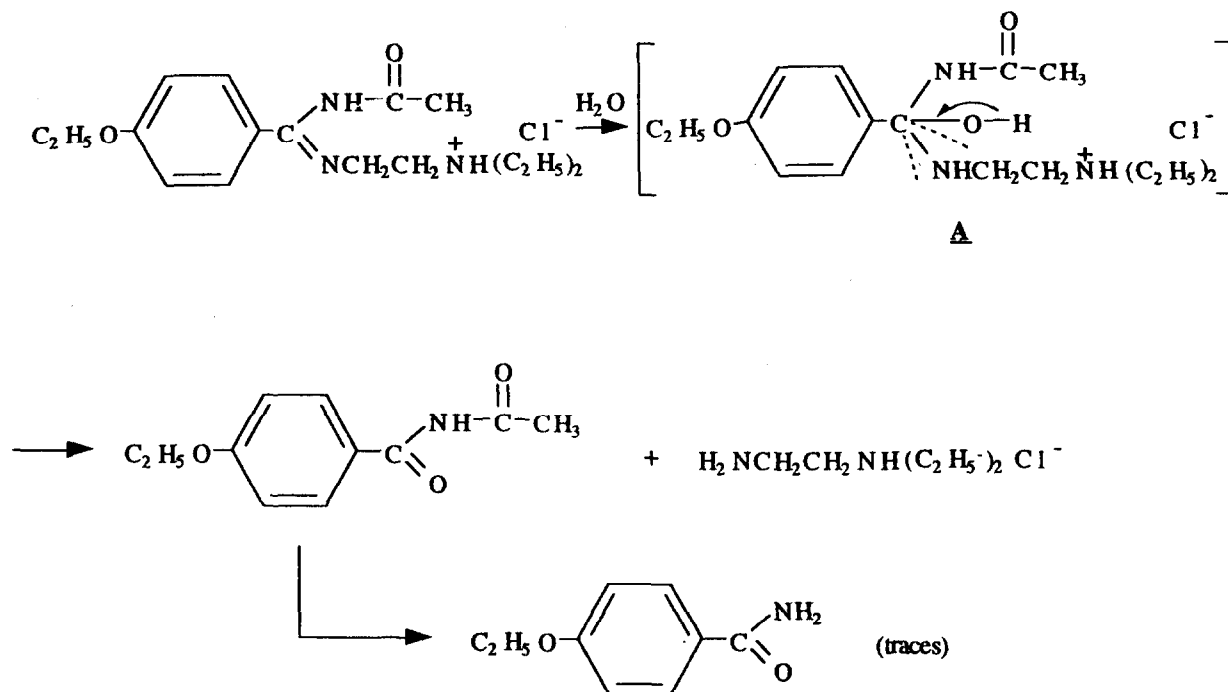


Schéma 2.

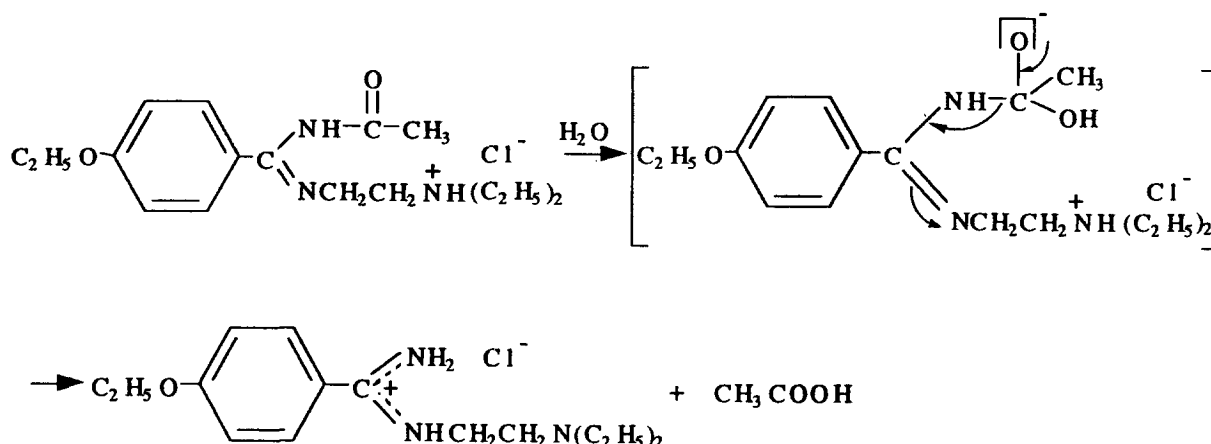


Schéma 3.

mentales. En outre la mortalité *per os* est nulle à 1000 mg·kg⁻¹. Le tableau I rassemble les DL₅₀ et DE₅₀ exprimées en mg·kg⁻¹ (voie intra-péritonéale) de cette amidine, de son dérivé acétylé et celles du procaïnamide pris comme référence.

Étude neuropsychopharmacologique

Le composé **2** diminue notablement la motilité spontanée des souris [13] en actimétrie (DE₅₀ = 14 mg·kg⁻¹) mais jusqu'à 25 mg·kg⁻¹ ne modifie pas la coordination motrice de ces animaux dans le test de Courvoisier [14]. L'hypermotilité induite par la dexamphétamine [15] n'est pas antagonisée par le composé **2**, ni la toxicité de groupe à la dexamphétamine. Enfin un effet hypothermisant, faible, apparaît chez la souris à partir de 25 mg·kg⁻¹. **2** est donc sédatif sans manifester de caractère neuroleptique (absence de catalepsie).

Tableau I. Toxicité aiguë et détection de l'activité antiarythmique chez la souris.

N	R ₁	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \text{Cl}^-$		
		Toxicité aiguë DL ₅₀ mg·kg ⁻¹	Activité antiarythmique DE ₅₀ mg·kg ⁻¹ (Lawson)	IT
1	H	430 ± 25,7	105 ± 6,9	4,09
2	COCH ₃	540 ± 91,2	56 ± 15	9,64
	Procaïnamide	380 ± 16,5	195 ± 13,4	1,94

Étude sur le système cardiovasculaire du composé **2**

Action générale sur le cœur isolé de lapin (méthode de Langendorff)

La perfusion de 250 µg entraîne une faible diminution du rythme sans effet sur l'amplitude; celle de 1000 µg diminue celle-ci de manière importante, le tracé restant régulier et sans extrasystole. Aux doses de 250 µg et 500 µg, **2** diminue nettement la tachycardie provoquée par 0,5 µg d'adrénaline.

Action sur les arythmies

Étude sur le cœur de lapin. Sur le cœur isolé de lapin, perfusé en continu avec 1 µg·kg⁻¹·min⁻¹ d'aconitine [16], l'aconitine provoque dans ces conditions une tachycardie avec apparition d'extrasystoles, puis une désynchronisation totale du rythme cardiaque.

À la dose de 1000 µg, **2** rétablit rapidement un rythme cardiaque régulier, en diminuant nettement l'amplitude de la contraction, les extrasystoles disparaissent complètement pendant 30 min puis réapparaissent progressivement.

Étude comparée avec l'amiodarone à la dose de 400 µg pour chaque produit. Les résultats apparaissent sur le tableau II.

Tableau II. Étude comparée avec l'amiodarone.

n	R ₁	Délai d'action (s)	Durée d'action (s)
2	COCH ₃	8	450
Amiodarone		6	200

Sur le cœur isolé de lapin perfusé en continu avec $0,438 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ d'ouabaïne (10^{-6} M), **2** rétablit en 5 s un rythme cardiaque régulier, en diminuant l'amplitude des contractions; les extrasystoles disparaissent et l'effet est particulièrement durable, puisqu'il n'est pas possible d'entraîner une nouvelle arythmie avec la perfusion d'ouabaïne.

Sur le cœur de lapin anesthésié perfusé en iv avec $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ d'aconitine, à la dose de $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, **2** régularise de façon prolongée le rythme cardiaque, sans extrasystole, mais avec une augmentation de l'amplitude et du rythme. Par comparaison $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de procaine ne neutralise que de façon fugace le rythme perturbé.

Il y a antagonisme vis-à-vis de $5 \mu\text{g}$ d'adrénaline et de $100 \mu\text{g}$ de néosynéphrine; $7, 9, 10 \mu\text{g}$ de **2** n'exercent aucun antagonisme contre les effets de l'un ou l'autre de ces adrénérgiques α .

Étude sur le rat SHR anesthésié. On compare **2** avec l'amiodarone et le vérapamil, en ce qui concerne l'action sur l'arythmie induite par l'ouabaïne en perfusion continue [17].

À la dose de $1000 \mu\text{g}$, **2** provoque un rétablissement complet du rythme cardiaque de très longue durée tandis qu'avec l'amiodarone à la même posologie, la régulation du rythme cardiaque est difficile et de plus courte durée.

À la dose de $125 \mu\text{g}$, **2** rétablit un rythme régulier tandis que $10 \mu\text{g}$ de vérapamil sont suffisants: il semble donc que **2** ne se situe pas au niveau de la classe IV de Vaughan Williams. La complexité de son action évoque plutôt celle des produits du sous-groupe Ib de cette même classification et en particulier l'action de la lignocaine, si on considère, notamment, que **2** augmente l'amplitude et le rythme cardiaque du lapin anesthésié et perfusé à l'aconitine.

Action sur l'arythmie induite par l'ouabaïne et aggravée d'un ralentissement de la fréquence cardiaque par injection de $100 \mu\text{g}$ de propanolol: $1000 \mu\text{g}$ de **2** rétablissent un rythme cardiaque à la fois régulier et normal.

Le *N*-acétyl 4-éthoxybenzamate (DL_{50} ip chez la souris supérieure à $400 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) n'a montré aucune activité antiarythmique notable selon le test de Lawson [12].

La décomposition progressive de **2** en solution aqueuse, qui hypothéquait lourdement le développement galénique, nous a conduit finalement à renoncer à poursuivre cette étude et à publier nos résultats.

Partie expérimentale

Les points de fusion ont été déterminés sur le bloc Maquenne. Les points d'ébullition sont représentés par le symbole $E_{\text{torr}} = ^\circ\text{C}$. Les spectres IR sont enregistrés entre deux lames de NaCl sous forme de film sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 117. Les spectres de RMN du ^1H sont effectués sur un spectro-

photomètre Varian T60 dans le deutériochloroforme, le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Les symboles suivants ont été utilisés: s singulet, d doublet, t triplet, q quadruplet, m multiplet. Tous les produits pour lesquels il est fait mention d'une formule moléculaire ont fourni des résultats analytiques C, H, N correspondant à la théorie $\pm 0,4\%$.

4-Alcoxybenzimidates d'éthyle

Ils ont été obtenus à partir des 4-alcoxybenzonitriles selon un processus décrit antérieurement [18].

N-acétyl 4-alcoxybenzimidates d'éthyle

Ils sont préparés selon le protocole qui suit.

N-Acétyl 4-éthoxybenzimidate d'éthyle

On ajoute $15,5 \text{ g}$ ($0,15 \text{ mol}$) d'anhydride acétique à $19,3 \text{ g}$ ($0,10 \text{ mol}$) de 4-éthoxybenzimidate d'éthyle. Le mélange est agité pendant 3 h à température ambiante (une nuit sur une plus grosse quantité) puis fractionné par distillation sous vide. Après élimination de l'acide acétique puis de l'anhydride acétique en excès, on isole le *N*-acétyl 4-éthoxybenzimidate d'éthyle. Les caractéristiques physico-chimiques et spectrales des dérivés sont portées sur les tableaux III et IV.

*N*₁-Acétyl *N*₂-[2(*N,N*-diéthylamino)-éthyl]-4-éthoxybenzamidine **2**
Le *N*-acétyl 4-éthoxybenzimidate d'éthyle ($23,52 \text{ g}$, $0,10 \text{ mol}$) et la *N,N*-diéthylamino-éthylamine ($11,62 \text{ g}$, $0,10 \text{ mol}$) dissous au préalable séparément dans 80 ml de toluène sont mélangés et laissés une nuit sous agitation à température ambiante, à l'abri de l'humidité. Après évaporation du toluène sous vide au bain marie chauffé à $70\text{--}80^\circ\text{C}$, l'huile résiduelle, épaisse, cristallise par refroidissement ($F = 72\text{--}73^\circ\text{C}$; éther diéthylique; $\text{Rdt} = 95\%$).

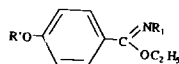
Un essai de préparation du tartrate en milieu éthanolique a conduit à la formation d'acétate d'éthyle et du tartrate de la *N*-[2(*N,N*-diéthylamino)éthyl]-4-éthoxybenzamidine.

Ce mode opératoire appliqué aux *N*-acétyl-4(*n*-propoxy) et *N*-acétyl-4(*i*-propoxy)-benzimidates d'éthyle conduit de manière analogue aux acétylbenzamidines correspondantes qui ne cristallisent pas, ne peuvent pas être purifiées sans décomposition et sont analysées à l'état brut. Les tableaux V et VI rassemblent les points de fusion et les caractéristiques spectrales des autres composés.

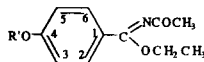
Le spectre de masse de **2** a été enregistré sur un appareil Nermag 10-10-c avec filtre quadripolaire par la méthode de résorption en impact électronique à 70 eV ($M = 305 \pm 1$) (tableau VII).

Chlorhydrate de *N*₁-acétyl *N*₂-[2(*N,N*-diéthylamino)-éthyl]-4-éthoxybenzamidine

Dans un ballon de 1 l pourvu d'une agitation magnétique, sont introduits $91,13 \text{ g}$ de *N*-acétyl 4-éthoxybenzimidate d'éthyle ($0,387 \text{ mol}$) et 200 ml de chlorure de méthylène. À cette solution agitée, on ajoute $59,15 \text{ g}$ ($0,387 \text{ mol}$) de monochlorhydrate de *N,N*-diéthylamino-éthylamine sec en solution dans 300 ml de chlorure de méthylène. Le mélange est abandonné une nuit à température ambiante. Le chlorure de méthylène et l'éthanol sont éliminés sous pression réduite à $50\text{--}60^\circ\text{C}$. On obtient une huile épaisse qui est reprise par 30 ml de chlorure de méthylène; à la solution obtenue on ajoute de l'acétate d'éthyle jusqu'à début de cristallisation. La solution abandonne alors le chlorhydrate de *N*₁-acétyl *N*₂-[2(*N,N*-diéthylamino)éthyl]-4-

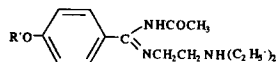
Tableau III. Constantes physico-chimiques des *N*-acétyl-4-alcoxybenzimidates d'éthyle.

<i>R'</i>	<i>R₁</i>	<i>E_{torr}</i> °C	<i>n_D²⁰</i>	<i>M_r</i>	Formule brute	Analyse		Cal <i>M</i> Tr % N	Rdt (%)	IR (film) (cm ⁻¹) <i>v</i> (C=O), <i>v</i> (C=N)
						C	H			
C ₂ H ₅	CH ₃ CO	E _{0,15} = 135–140	1,5352	235,28	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	66,36 66,35	7,28 7,10	5,95 5,88	95	1700, 1650
n-C ₃ H ₇	CH ₃ CO	E _{0,05} = 155–160	1,5284	249,31	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	67,44 67,31	7,68 7,50	5,61 5,58	82	1700, 1660
i-C ₃ H ₇	CH ₃ CO	E _{0,1} = 160–162	1,5280	249,31	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	67,44 67,17	7,68 7,77	5,61 5,63	85	1700, 1660

Tableau IV. RMN du ¹H: constantes spectrales (RMN) des *N*-acétyl-4-alcoxybenzimidates d'éthyle.

<i>R'</i>	<i>Har</i> *	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	COCH ₃	<i>R'</i>
C ₂ H ₅	6,90 (d, H3, H5, <i>J</i> = 8); 7,70 (d, H2, H6, <i>J</i> = 8)	4,30 (q, <i>J</i> = 8 Hz)	1,40 (t, <i>J</i> = 8 Hz)	2,20 (s)	1,40 (t, CH ₃ , <i>J</i> = 8); 4,10 (q, CH ₂ , <i>J</i> = 8)
n-C ₃ H ₇	6,80 (d, H3, H5, <i>J</i> = 8);	4,00 (m)	1,30 (t, <i>J</i> = 8 Hz)	2,60 (s)	1,20 (t, CH ₃ , <i>J</i> = 8); 1,80 (m, C-CH ₂ -C, <i>J</i> = 8); 4,00 (m, C-CH ₂ -O, <i>J</i> = 8)
i-C ₃ H ₇	7,90 (d, H2, H6, <i>J</i> = 8) 6,80 (d, H3, H5, <i>J</i> = 8); 7,60 (d, H2, H6, <i>J</i> = 8)	4,30 (q, <i>J</i> = 7 Hz)	1,50 (t, <i>J</i> = 7 Hz)	2,10 (s)	1,40 (d, 2CH ₃ , <i>J</i> = 6); 4,70 (m, CH, <i>J</i> = 6)

*Spectres enregistrés à 60 MHz dans le CDCl₃; δ (ppm); *J* (Hz).

Tableau V. Constantes physico-chimiques des *N*₁-acétyl *N*₂-(dialkylaminoalkyl)benzamidines.

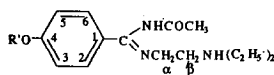
<i>R'</i>	<i>F</i> °C	<i>M_r</i>	Formule brute	Analyse		Cal % Tr % N	Rdt (%)	IR (film) (cm ⁻¹) <i>v</i> (C=O), <i>v</i> (C=N)
				C	H			
C ₂ H ₅	72–73	305,41	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₂	66,85 66,96	8,91 8,77	13,75 13,67	95	1700, 1620
n-C ₃ H ₇	–	319,44	C ₁₈ H ₂₉ N ₃ O ₂	67,67 67,41	9,15 8,70	13,15 12,70	90	1670, 1610
i-C ₃ H ₇	–	328,44	C ₁₈ H ₂₉ N ₃ O ₂ 0,5 H ₂ O	65,70 65,80	9,00 8,77	12,79 12,69	95	1670, 1610

éthoxybenzamidine (poids = 66 g après séchage, soit Rdt = 50%; *F* = 132–133°C (Banc Köfler)). Produit inaltérable par conservation au sec. C₁₇H₂₇N₃O₂·HCl (C, H, N); *M_r* 341,87.

N-acétyl 4-éthoxybenzamide

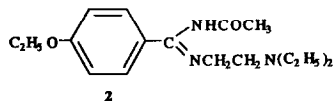
4-éthoxybenzamide. Au 4-éthoxybenzonitrile (11,03 g) dissous dans 80 ml d'alcool éthylique, on ajoute 30 ml d'eau oxy-

génée à 30% puis, goutte à goutte, en agitant, 3 ml de NaOH 6 N. La température de la solution s'élève de 15 à 20°C et un dégagement d'oxygène se produit suivi par un abondant précipité quinze minutes après la fin d'addition de la soude. On poursuit l'agitation pendant 1 h puis on chauffe la réaction 3 h à 30°C. Après refroidissement, le milieu est neutralisé avec de l'acide sulfurique à 5% et le précipité est essoré, lavé à l'eau,

Tableau VI. RMN du ^1H : constantes spectrales (RMN) des N_1 -acétyl N_2 -(dialkylaminoalkyl)benzamidines.

R'	Har^*	CH_2 α	CH_2 β	COCH_3	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2^{**}$	R'
C_2H_5	6,90 (d, H3, H5, $J = 8$)	3,40 (t, CH_3 , $J = 7$)	2,60 (t, $J = 7$ Hz)	2,20 (s)	1,00 (t, CH_3 , $J = 7$);	1,40 (t, CH_3 , $J = 8$);
2	7,50 (d, H2, H6, $J = 8$)				2,50 (q, CH_2 , $J = 7$)	4,10 (q, CH_2 , $J = 8$)
$n\text{-C}_3\text{-H}_7$	6,80 (d, H3, H5, $J = 8$);	3,30 (t, CH_3 , $J = 6$)	2,20–2,60 (m)	2,00 (s)	1,00 (t, CH_3 , $J = 7$);	1,00 (t, CH_3 , $J = 7$);
	7,40 (d, H2, H6, $J = 8$)				2,20–2,60 (m, CH_2)	1,70 (m, $\text{C-CH}_2\text{-C}$);
$i\text{-C}_3\text{-H}_7$	6,80 (d, H3, H5, $J = 8$);	3,30 (t, CH_3 , $J = 6$)	2,30–2,70 (m)	2,10 (s)	1,00 (t, CH_3 , $J = 7$)	3,90 (m, $\text{C-CH}_2\text{-O}$, $J = 6$)
	7,40 (d, H2, H6, $J = 8$)				2,50 (q, CH_2 , $J = 7$)	1,30 (d, 2CH_3 , $J = 6$);
						4,50 (m, CH , $J = 6$)

*Spectres enregistrés à 60 MHz dans le CDCl_3 ; δ (ppm); J (Hz); ** les protons NH sont échangeables avec D_2O .

Tableau VII. Valeurs des fragmentations de la N_1 -acétyl N_2 -(diéthylaminoéthyl)benzamidine.

d'eau. Le précipité formé est lavé et recristallisé dans le méthanol (Pds = 8 g; Rdt = 54%; F = 141–142°C). $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (C, H, N); $M_r = 207,22$. IR (KBr 1%): ν (NH) 3280; ν (C = O): 1710, 1670 cm^{-1} . RMN du ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1,40 (t, CH_3 , $J = 8$); 2,50 (s, CH_3CO); 4,10 (q, CH_2 , $J = 8$); 6,90 (d, H3, H5, $J = 8$); 7,90 (d, H2, H6, $J = 8$); 8,60 (se, NH).

Références

- Reynaud P, Brion JD, Ménard G, Morin H, Guérin ML (1976) *Eur J Med Chem*, 11, 513–523
- Reynaud P, Brion JD, Nguyen-Tri-Xuong E, Davrinche C, Pieri F, Arnould-Guérin ML (1989) *Eur J Med Chem*, 24, 427–434
- Burt AM, Silver A (1973) *Nature (Lond)* 243, 157–159
- Reddy GS, Mandell L, Goldstein JH (1963) *J Chem Soc*, I, 1414–1421
- Pinner A (1892) In: *Die Imidoäther und ihre Derivate*, (Oppenheim R, ed) Schmidt, Berlin, 149–199
- Lossen W (1892) *Liebigs Ann*, 265, 129–178
- Lottermoser A (1896) *J Prakt Chem*, 54, 113–143
- Wheeler HL, Walden PT, Metcalf HF (1898) *J Am Chem Soc*, 20, 64–75
- Wheeler HL, Walden PT (1898) *J Am Chem Soc*, 20, 568–576.
- Wheeler HL, Johnson TB, McFarland DF (1903) *J Am Chem Soc*, 25, 787–799
- Navarrete EP, Rodriguez CH, Pavez AH, Marquez VA (1982) *Bol Soc Chil Quim*, 27, 227–229
- Lawson JW (1968) *J Pharmacol Exp Therap*, 160, 22–31
- Boissier JR, Simon P (1965) *Arch Int Pharmacodyn*, 158, 212–221
- Courvoisier S (1956) *J Clin Exptl Psychopathol & Quart Rev Psychiat Neurol*, 17, 25–37
- Soubrie P, Simon P, Boissier JR (1975) *Psychopharmacologia*, 45, 197–201
- Tripod J (1951) *Arch Int Pharmacodyn*, 85, 121–128
- Sekiya A, Vaughan Williams EM (1963) *Br J Pharmacol* 21, 462–472
- Reynaud P, Moreau RC, Samama JP (1965) *Bull Soc Chim Fr*, 3628–3632

Valeurs m/z	Fragments	Valeurs m/z	Fragments
43	CH_3CO^+	207	
45	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}^+$	218	
58	CH_3CONH^+	233	
86	$\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2^+$	246	
99	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2^+$	260	
100	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2^+$		
121			

séché et recristallisé dans le méthanol (Pds = 12,15 g; Rdt = 95%; F = 204–205°C).

N -acétyl 4-éthoxybenzamide. 3,5 g de chlorure d'acétyle sont ajoutés à 12 g de 4-éthoxybenzamide en solution dans 20 ml d'acide acétique et le mélange est chauffé à 115°C. Quand le dégagement d'HCl est terminé, la solution est refroidie à 90°C, l'on ajoute encore 1,5 g de chlorure d'acétyle et chauffe de nouveau à 115°C. On répète cette opération jusqu'à ce que 7 g de chlorure d'acétyle aient été ajoutés. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 24 h à température ordinaire avec 20 ml