

N-(Dialkylamino-2 éthyl) dihydro-2,3 benzodioxinne-1,4 carboximidamides-2: synthèse et activités pharmacologiques

C Davrinche^{1*}, E Nguyen-Tri-Xuong¹, P Reynaud¹, ML Arnould-Guérin²,
G Tran³, P Rinjard³, F Pieri²

¹Laboratoire de Chimie Thérapeutique I, UFR des Sciences Pharmaceutiques, rue JB Clément, 92296 Châtenay-Malabry Cedex;

²Laboratoire de Pharmacodynamie, UFR des Sciences Pharmaceutiques, 3, place Louis Dewailly, 80037 Amiens Cedex;

³Coopération Pharmaceutique Française, avenue de la Libération, 77020 Melun Cedex, France

(Reçu le 16 février 1989; accepté le 20 septembre 1989)

Résumé — Considérant la structure du pipéroxane **1** et les résultats pharmacologiques observés chez divers dérivés de la benzodioxinne dont le *N*-(diéthylamino-2 éthyl) dihydro-2,3 benzodioxinne-1,4 carboximidamide-2 **2a** ($R = C_2H_5$, $R' = H$) et l'idazoxan **3**, les auteurs décrivent la préparation d'analogues structuraux et observent une activité antiarythmique très nette avec notamment la disparition des extra-systoles et une régularisation durable du rythme cardiaque chez le lapin perfusé à l'aconitine. Des effets sédatifs sont par ailleurs mis en évidence par des tests classiques.

Summary — *N*-(Dialkylamino-2 ethyl) 2,3-dihydro 1,4-benzodioxin 2-carboximidamides-2: synthesis and pharmacological activities. In connection with the structure of piperoxan **1** and the recently described pharmacological properties of *N*-(diethylamino-2 ethyl) 2,3-dihydro 1,4-benzodioxin 2-carboximidamide **2a** ($R = C_2H_5$, $R' = H$) and of idazoxan **3**, different structural analogues have been prepared. These derivatives showed marked antiarrhythmic properties leading to the disappearance of extrasystoles and to a persistent regularization of the cardiac rhythm of rabbits perfused with aconitine. In addition, sedative effects have been detected using classical tests.

benzodioxin / amidines / antiarrhythmics / psychotropic drugs

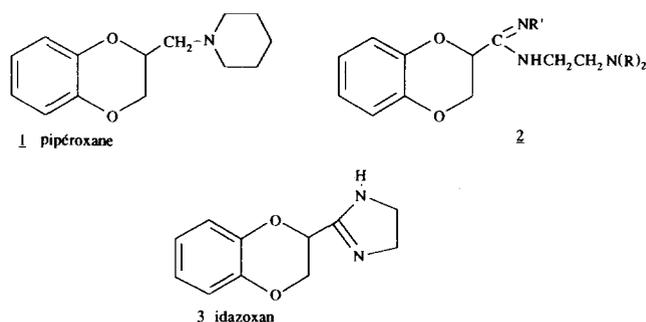
Introduction

Parmi les dérivés de la dihydro-2,3 benzodioxinne-1,4 analogues du pipéroxane **1** connu depuis longtemps pour son activité sympatholytique [1], Benkert *et al* [2] ont montré que le *N*-(diéthylamino-2 éthyl) dihydro-2,3 benzodioxinne-1,4 carboximidamide-2 **2a** entraîne une dégranulation des vésicules de stockage de noradrénaline au niveau du myocarde (voisine de 75%) et se révèle ainsi un antihypertenseur dont le mécanisme d'action est analogue à celui des guanidines antihypertensives. Mais les auteurs, dans leur publication, ne fournissent aucun élément chimique.

Plus récemment encore, Chapleo *et al* [3], partant de l'hypothèse selon laquelle la libération de noradrénaline dans l'espace synaptique est freinée par la stimulation des récepteurs α_2 de la terminaison présynaptique, ont recherché dans cette série chimique des antidépresseurs susceptibles de bloquer ces récepteurs au niveau central; ils montrent ainsi que l'idazoxan ou (dihydro-2,3 benzodioxinnyl-1,4)-2 Δ 2-imidazoline **3** se fixe spécifiquement sur les

récepteurs α_2 , exerçant une action antagoniste 50-60 fois plus forte que celle de la yohimbine considérée comme l'antagoniste de référence.

Compte tenu de ces observations pharmacologiques et poursuivant nos travaux sur les amidines à activité antiarythmique [4], nous avons repris l'étude des *N*-(dialkylamino-2 éthyl) dihydro-2,3 benzodioxinne-1,4 carboximidamides-2 **2** afin d'en préciser une éventuelle activité antiarythmique. Leur parenté structurale avec l'idazoxan **3** nous a également incités à rechercher une action psychotrope. Nous présentons ici les premiers résultats obtenus dans cette série.



*Correspondance et tirés à part

Chimie

La littérature ne faisant à notre connaissance aucune mention de leur préparation, nous décrivons ici les différentes voies d'accès à ces amidines, soit à partir des iminoesters selon la réaction de Pinner [5], soit par échange d'ammoniac dans les amidines primaires [6]. Le schéma 1 résume les voies possibles.

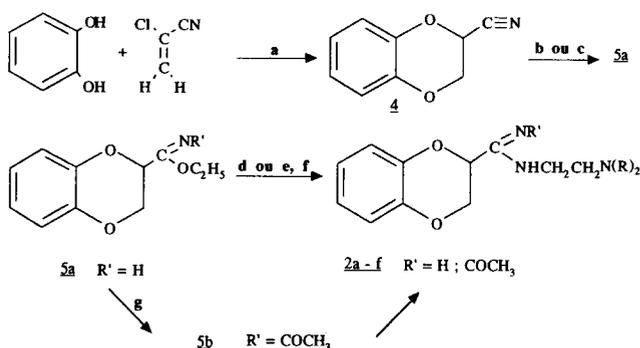


Schéma 1. a) K₂CO₃, acétone; b) C₂H₅OH, CH₃ONa; c) C₂H₅OH, HCl gaz, -5°C < t < 0°C, puis NH₃ gaz t < -15°C [7]; d) H₂NCH₂CH₂N(R)₂, HCl, C₂H₅OH; e) NH₄Cl, C₂H₅OH; f) H₂NCH₂CH₂N(R)₂, C₂H₅OH [6]; g) (CH₃CO)₂O.

Le dihydro-2,3 benzodioxin-1,4 carbonitrile-2 **4**, préparé par action du pyrocatechol sur le chloro-2 acrylonitrile [8, 9], conduit, sous catalyse acide (HCl gazeux) ou basique (CH₃ONa) au dihydro-2,3 benzodioxin-1,4 carboximidate d'éthyle **5a** intermédiaire-clef de la synthèse des amidines **2a-f**.

Les amidines *N*-(dialkylaminoéthyl) substituées **2a-f** sont obtenues soit directement par action du monochlorhydrate de la diamine primaire-tertiaire sur l'iminoester **5a**, soit par substitution d'un sel de l'amidine primaire **6** par la diamine primaire-tertiaire. Cette dernière méthode donne généralement de meilleurs résultats [6] (tableau I).

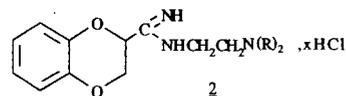
La *N*₁-acétyl *N*₂-(diéthylamino-2 éthyl) dihydro-2,3 benzodioxin-1,4 carboximidamide **2f** est préparée à partir du *N*-acétyl dihydro-2,3 benzodioxin-1,4 carboximidate d'éthyle **5b** que l'on oppose, à la température ambiante, dans le dichlorométhane, au chlorure de la *N,N*-diéthylamino-2 éthylamine.

Pharmacologie, activité biologique et discussion

Toxicité aiguë

Elle a été déterminée par voie intra-péritonéale (ip) sur des souris mâles et femelles Swiss CF R Janvier de 20 ± 2 g.

Tableau I. Caractéristiques physicochimiques des dérivés **2a-e**. Recristallisation dans le mélange: (a) éthanol-éthyl éthylique (1/1), (b) *n*-butanol.



n°	N(R) ₂	Temps de réaction (h)	Rdt (%)	Formule brute M _r	Analyse Cal%			F°C
					C	H	N	
2a	N(C ₂ H ₅) ₂	3,75	70	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ ·2HCl·0,5H ₂ O 359,30	50,14 49,97	7,29 7,44	11,70 11,61	135-140 (a)
2b		1	70	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ ·HCl·1,5H ₂ O 338,83	53,02 52,92	7,43 6,96	12,36 12,14	146-150 (b)
2c		1,5	87	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ ·2HCl 364,28	49,45 49,27	6,36 6,35	11,53 11,42	200-206 (a)
2d	N(CH ₃) ₂	8,5	65	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₂ ·2HCl·0,75H ₂ O 335,75	46,50 46,21	6,53 6,73	12,50 12,15	175-177 (a)
2e		2	73	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ ·HCl·2H ₂ O 361,87	53,10 52,84	7,24 7,16	11,60 11,61	177-180 (a)

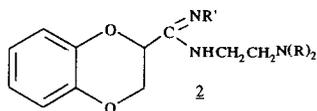
Les doses létales 50 (DL₅₀), exprimées en mg·kg⁻¹ sont portées dans le tableau II et sont à comparer à celles du procainamide pris comme substance de référence.

Activité antiarythmique et cardiovasculaire

N-(Dialkylamino-2 éthyl) dihydro-2,3 benzodioxin-1,4 carboximidamides-2 **2a-f**

Le tableau II donne les valeurs des doses efficaces 50 (DE₅₀), en mg·kg⁻¹ selon le test de Lawson [10] qui étudie la protection de la souris à l'égard de la fibrillation ventriculaire provoquée dix minutes avant par l'inhalation de chloroforme. Il est alors possible de déterminer l'index thérapeutique IT exprimé par le rapport IT = DL₅₀ / DE₅₀. Le procainamide, considéré ici comme la référence, est actif à doses élevées d'où un index thérapeutique relativement bas. Le composé le plus efficace dans cette série correspond au dérivé **2a**; il semblerait donc que le groupement diéthylamino-2 éthyle se confirme comme un bon pharmacophore antiarythmique [4]. En effet, les autres composés **2b**, **2c**, **2d** sont moins actifs ou même inactifs. Quant au dérivé **2e**, aussi actif que **2a**, il se révèle beaucoup plus toxique d'où un IT plus faible.

L'action antiarythmique de **2a** a été ensuite étudiée sur le cœur de lapin anesthésié et perfusé à l'acétylcholine aux doses de 0,33 et 1 μg·kg⁻¹·min⁻¹ selon la technique de Witchitz [11]; après 48 min de perfusion, on observe alors une totale désynchronisation du rythme cardiaque accompagnée d'extra-systoles. Le

Tableau II. Toxicité aiguë et activité antifibrillante chez la souris.

n°	N(R) ₂	R'	Toxicité aiguë DL ₅₀ (mg.kg ⁻¹) (± SEM)	Activité antiarythmique DE ₅₀ (mg.kg ⁻¹)(Lawson) (± SEM)	IT
2a	N(C ₂ H ₅) ₂	H	240 ± 13,2	40 ± 5,6	6
2b	N(CH ₃) ₂	H	370 ± 20,6	115 ± 9,8	3,2
2c		H	300 ± 16,6	110 ± 10,1	2,7
2d		H	318 ± 16,7	inactif	-
2e		H	65 ± 2,2	41 ± 5,0	1,7
2f	N(C ₂ H ₅) ₂	COCH ₃	110 ± 5,7	60 ± 6,3	1,8
	procainamide		380 ± 16,5	195 ± 13,4	1,9

dérivé **2a** aux doses respectives de 1,1 et 1,6 mg.kg⁻¹ et à titre curatif, entraîne immédiatement la disparition des extra-systoles et rétablit un rythme cardiaque régulier pendant au moins 30 min, alors que la procaine, prise ici comme référence, ne régularise le cœur que de façon très fugace à la dose de 1,5 mg.kg⁻¹.

Par ailleurs, à la dose de 50 mg.kg⁻¹ par ip, le composé **2a** ne possède ni effet tensionnel ni effet chronotype par voie non sanglante chez le rat normotendu [12]. Enfin, il n'antagonise pas les effets de l'adrénaline, de la néosynéphrine, de l'isoprénaline, chez le lapin anesthésié.

Le composé **2f** correspondant à l'acétylation du **2a**, a été préparé après avoir observé les effets favorables de l'acylation dans la série des benzamidines analogues (résultats non publiés) mais s'est montré décevant; plus toxique, il possède un indice thérapeutique presque trois fois plus faible sur le test de Lawson (tableau II).

Sur les arythmies induites par l'aconitine en perfusion continue (1 μg.kg⁻¹.min⁻¹ chez le rat SHR anesthésié), la même dose que celle administrée chez le lapin (1 mg.kg⁻¹) rétablit un rythme régulier et durable [13].

Administrés par ip ou orale, 25 mg.kg⁻¹ ils ne modifient ni la tension ni la fréquence du rythme cardiaque chez le rat normotendu ou SHR [12].

Action sur le système nerveux central

La relation de ces dihydro-2,3 benzodioxine-1,4 carboximidamides-2 **2** avec l'idazoxan **3** anti-dépresseur largement étudié, nous a conduit à examiner les éventuelles propriétés psychotropes de **2a** et **2d**, respectivement le plus actif et le moins actif pour l'activité précédente. **2d**, à la dose de 12,5 mg.kg⁻¹ (ip), augmente la motilité spontanée de la souris de 141% après 30 min et 156% après 1 h [14]. Il n'antagonise pas l'hypermotilité de ces animaux induite par l'administration de dexamphétamine [15], ni la toxicité de groupe qu'elle engendre. Enfin à 25 mg.kg⁻¹, **2d** diminue significativement le temps d'immobilité dans le *Tail Suspension Test* [16] et augmente le comportement d'exploration des souris dans la méthode de la planche à trous [17].

2a au contraire diminue de manière très importante l'hypermotilité provoquée par la dexamphétamine (DE₅₀ = 14 mg.kg⁻¹, IT = 17,1) et se présente plutôt comme un sédatif; en effet, il diminue significativement la température rectale chez la souris et l'exploration des animaux en situation libre dès la dose de 25 mg.kg⁻¹ ip.

En conclusion, les premiers résultats observés se révèlent très encourageants tant pour l'activité cardiovasculaire que pour l'effet psychotrope. Une étude plus approfondie est actuellement en cours et la modulation chimique du noyau dihydro-2,3 benzodioxine peut se révéler intéressante.

Protocoles expérimentaux

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 E₁₀₀ = °C. Les spectres IR sont enregistrés entre deux 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 ¹H sont effectués sur un spectrophotomètre Varian T60 (60 MHz) et Bruker 200 MHz (200 MHz) dans le deutériochloroforme CDCl₃ ou le diméthylsulfoxyde DMSO-d₆, le tétraméthylsilane TMS étant pris comme référence interne. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties 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, m massif, se singulet élargi. Les spectres du ¹³C sont enregistrés sur un appareil Varian CFT20 (20 MHz) ou Bruker AM250 (50 MHz).

Synthèse

Dihydro-2,3 benzodioxine-1,4 carbonitrile-2 (ou benzo-dioxanne-1,4 carbonitrile-2) 4

Une suspension de 96,9 g (0,88 mol) de pyrocatechol, 331,2 g (2,4 mol) de carbonate de potassium sec et 70 g (0,8 mol)

de chloro-2 acrylonitrile dans 1,61 d'acétone anhydre est chauffée au reflux pendant 18 h. Après refroidissement, filtration et élimination du solvant sous vide, l'huile, reprise par 500 ml de dichlorométhane, est lavée successivement par l'eau, une solution de soude 5% et d'acide chlorhydrique 5%, et enfin relarguée par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur Na₂SO₄, évaporation des solvants, le résidu huileux obtenu est distillé (Pds = 103 g, Rendement = 80%).

Eb_{0,2} = 103°C (litt [8]; Eb_{0,2} = 93–94°C); n_D²⁵ = 1,5415; Rf = 0,67 (CHCl₃). C₉H₇NO₂; M_r = 161,162. Analyses calc: C = 67,07, H = 4,37, N = 8,69; tr: C = 67,15, H = 4,38, N = 8,84.

4 cristallise sous forme de paillettes blanches dures: F = 54°C (toluène-éther de pétrole) (litt [9]: F = 57°C). IR (film): la bande nitrile n'apparaît pas ici.

RMN ¹H (60 MHz) (CDCl₃): 4,35 (d, 2H, H_{3ax}H_{3eq}, J = 4), 5,05 (t, 1H, H_{2eq}, J = 4), 6,95 (s, 4H, Har).

Dihydro-2,3 benzodioxanne-1,4 carboximide-2 (ou benzo-dioxanne-1,4 carboximide-2 d'éthyle) 5a (R' = H)

0,508 g (9,4 mmol) de méthylate de sodium fraîchement préparé est ajouté, à l'abri de l'humidité, à 15,27 g (9,42 mmol) de dihydro-2,3 benzodioxanne-1,4 carbonitrile-2 4 en solution dans 100 ml d'éthanol anhydre.

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 l'évaporation sous vide de l'éther, est distillée: Eb_{0,15} = 103°C; liquide incolore; n_D²⁴ = 1,528; Rf = 0,3 (CHCl₃); Pds = 17,6 g, Rdt = 90%. C₁₁H₁₃NO₃; M_r = 207,23. Analyses calc: C = 63,76, H = 6,32, N = 6,76; tr: C = 63,57, H = 6,18, N = 6,95. IR (film): 3320 (ν_{NH}), 1690 (δ_{NH}), 1657 (ν_{C=N}).

RMN ¹H (60 MHz) (CDCl₃): 1,30 (t, 3H, CH₃, J = 7); 4–4,5 (m, 4H, H_{3ax}, H_{3eq}, OCH₂CH₃); 4,60 (dd, 1H, H_{2ax}, J_{H2ax-H3ax} = 8, J_{H2ax-H3eq} = 2,5); 6,90 (s, 4H, Har); 7,9 (se, 1H, NH).

RMN ¹³C (20 MHz) (CDCl₃): 13,4 (CH₃); 61,3 (CH₂CH₃); 64,9 (C₃); 70,5 (C₂); 116,7 (C₅, C₈); 121,3 et 121,4 (C₆ et C₇); 141,5 et 142,5 (C_{4a} et C_{8a}); 166,0 (C(NH)O).

N-Acétyle dihydro-2,3 benzodioxanne-1,4 carboximide-2 d'éthyle 5b (R' = COCH₃)

Un mélange de 2,072 g (0,01 mol) d'iminoester benzo-dioxannique 5a 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 (Eb_{0,1} = 127–128°C; huile incolore; n_D¹⁷ = 1,5885; Pds = 2,4 g; Rdt = 96%). C₁₃H₁₅NO₄; M_r = 249,27. Analyses calc: C = 62,45, H = 6,07, N = 5,62; tr: C = 62,84, H = 6,18, N = 5,48. IR (film): 1720 (ép), 1690 (F).

RMN ¹H (250 MHz) (CDCl₃): 1,25 (t, 3H, CH₂CH₃, J = 7); 2,10 (s, 3H, C(O)CH₃); 4,10 (q, 2H, CH₂CH₃, J = 7); 4,2 (dd, 1H, H_{3ax}, J_{H3ax-H3eq} = 10,5, J_{H3ax-H2ax} = 8); 4,40 (dd, 1H, H_{3eq}, J_{H3eq-H2ax} = 2,5, J_{H3eq-H3ax} = 10,5); 5,15 (dd, 1H, H_{2ax}, J_{H2ax-H3ax} = 8, J_{H2ax-H3eq} = 2,5); 6,9 (s, 4H, Har).

RMN ¹³C (20 MHz) (CDCl₃): 13,4 (OCH₂CH₃); 26,1 (C(O)CH₃); 63,2 (OCH₂CH₃); 64,8 (C₃); 71,8 (C₂); 116,8 et 117,1 (C₅ et C₈); 121,7 et 121,8 (C₆ et C₇); 141,3 et 142,7 (C_{4a} et C_{8a}); 153,3 (C(N)O); 180,5 (C=O).

Chlorure de dihydro-2,3 benzodioxanne-1,4 carboxamidinium-2 (ou chlorure de benzodioxanne-1,4 carboxamidinium-2) 6

12,434 g (60 mmol) d'iminoester 5a sont ajoutés à une suspension de 3,21 g (60 mmol) de chlorure d'ammonium, finement pulvérisé, dans 75 ml d'éthanol anhydre. Le milieu

réactionnel est porté à reflux pendant 3,5 h (jusqu'à disparition de l'iminoester suivie par CCM).

Après refroidissement, 8,32 g de chlorhydrate d'amidine 20 cristallisent. L'évaporation de l'éthanol en livre encore 4,20 g (12,52 g, Rdt = 97%). Poudre blanche; F = 194°C (éthanol-éther éthylique 1/1) (litt [12] 188–189°C). C₉H₁₀N₂O₂, HCl; M_r = 214,654. Analyses calc: C = 50,36, H = 5,16, N = 13,05; tr: C = 50,45, H = 5,14, N = 13,01. IR (KBr): 2900–2600 (ν_{NH}), 1685 (δ_{NH}), 1640 (ν_{C=N}).

RMN ¹H (60 MHz) (DMSO-d₆): 4,2 (dd, 1H, H_{3ax}, J_{H3ax-H3eq} = 12, J_{H3ax-H2ax} = 8); 4,60 (dd, 1H, H_{3eq}, J_{H3eq-H2ax} = 2, J_{H3eq-H3ax} = 12); 5,40 (dd, 1H, H_{2ax}, J_{H2ax-H3ax} = 8, J_{H2ax-H3eq} = 2); 6,9 (se, 4H, Har); 9,1 (se, 4H, NH₂).

RMN ¹³C (20 MHz) (DMSO-d₆): 64,8 (C₃); 69,8 (C₂); 117,3 et 117,7 (C₅ et C₈); 122,2 et 122,4 (C₆ et C₇); 141,3 et 142,7 (C_{4a} et C_{8a}); 165,3 (C(NH)N).

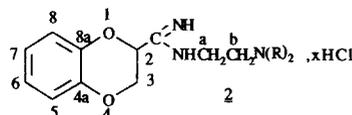
N-(Dialkylamino-2 éthyl) dihydro-2,3 benzodioxanne-1,4 carboximidamides-2 2a-e

La N-alkylation de l'amidine précédente est réalisée selon la méthode mise au point par l'un d'entre nous [6] (méthode f, schéma 1). Nous décrivons ici un exemple dans cette série avec la diéthylamino-2 éthylamine. Les résultats concernant ces nouveaux dérivés sont résumés dans les tableaux I et III.

Exemple: dichlorure de N-(diéthylammonio-2 éthyl) dihydro-2,3 benzodioxanne-1,4 carboxamidinium-2 (ou dichlorure de N-(diéthylammonio-2 éthyl) benzodioxanne-1,4 carboxamidinium-2) 2a

Dans un tricol équipé selon [6], une solution de 8,59 g (40 mmol) de chlorure d'amidinium 6 dans 30 ml d'éthanol est additionnée rapidement de 4,65 g (40 mmol) de N,N-diéthylamino-2 éthylamine. Le milieu réactionnel est porté au

Tableau III. IR et RMN ¹H (déplacements chimiques) de 2. a: spectres enregistrés à 60 MHz dans le DMSO-d₆. *J_{H2ax-H3ax} = 8 Hz; J_{H2ax-H3eq} = 2,5 Hz. **J_{H3eq-H2ax} = 2,5 Hz; J_{H3eq-H3ax} = 12 Hz. ***J_{H3ax-H2ax} = 8 Hz; J_{H3ax-H3eq} = 12 Hz. Les protons NH₂, échangeables avec D₂O, résonnent sous forme de se entre 7,4–11,5 ppm.



n°	N(R) ₂	RMN du ¹ H δ(ppm) J (Hz) ^a						IR (cm ⁻¹) (KBr)	
		H _{2ax} dd a	H _{3eq} dd aa	H _{3ax} dd aaa	Har	Ha m	Hb m		
2a	N(C ₂ H ₅) ₂	5,30	4,80	4,10	6,70 s.e.	3,50-4,00	2,70-3,50	1,25 (t, 2CH ₃ , J=7) 2,70-3,30 (m, CH ₂ NCH ₂)	2700-2400, 1690, 1640
2b		5,20	4,65	4,20	6,75	3,30-3,90	2,65-3,30	1,95-2,45 (m, C(CH ₂) ₂ C) 2,65-3,35 (m, CH ₂ NCH ₂)	2700-2400, 1685, 1640
2c		5,15	4,50	4,15	6,75	3,60-3,95	3,05-3,60	3,05-3,60 (m, CH ₂ NCH ₂) 3,60-3,95 (m, CH ₂ OCH ₂)	2800-2500 1695, 1640
2d	N(CH ₃) ₂	5,30	4,60	4,20	6,85	3,65-4,15	3,05-3,65	2,80 (s, 2CH ₃)	2700-2300, 1680, 1640
2e		5,25	4,55	4,25	6,80	3,45-4,00	2,70-3,50	1,30-2,00 (m, C(CH ₂) ₂ C) 2,70-3,45 (m, CH ₂ NCH ₂)	2700-2300, 1680, 1640

reflux sous agitation magnétique. L'ammoniac formé est entraîné par un lent courant d'azote et neutralisé régulièrement au moyen d'une solution normale d'acide chlorhydrique. Après 3,75 h, 96% de l'ammoniac attendu (38,4 mmol) sont libérés. L'évaporation des solvants laisse un résidu huileux qui, trituré avec de l'éther éthylique, livre 8,82 g (Rdt = 70%) de cristaux blancs très hygroscopiques (les monochlorures **2d**, **2e** sont néanmoins isolés à ce stade par addition d'éther éthylique sous forme de poudre blanche plus ou moins hygroscopique). En solution éthanolique, la neutralisation de l'amine tertiaire par 40 mmol d'HCl conduit au dichlorure qui cristallise par addition d'éther éthylique.

Poudre blanche non hygroscopique; F = 135–140°C; C₁₅H₂₃N₃O₂, 2 HCl, 0,5 H₂O; M_r = 359,30.

IR et RMN ¹H: se reporter aux tableaux I et III.

RMN ¹³C (20 MHz) (DMSO-d₆): 8,5 (N(CH₂CH₃)₂); 37,3 (C(=NH)NHCH₂); 46,6 (N(CH₂CH₃)₂); 48,5 (CH₂N(C₂H₅)₂); 65,0 (C₃); 70,3 (C₂); 117,2 et 117,8 (C₅ et C₈); 122,1 et 122,5 (C₆ et C₇); 141,3 et 142,6 (C_{4a} et C_{8a}); 162,1 (C(=NH)N).

Chlorure de N₁-acétyl N₂-(diéthylammonio-2 éthyl) dihydro-2,3 benzodioxinne-1,4 carboxamidine-2 2f

Dans des conditions anhydres, 1,527 g (0,01 mol) de monochlorure de N,N-diéthylamino-2 éthylammonium est ajouté aux 2,492 g (0,01 mol) d'acétylimidate d'éthyle **5a** dissous dans 30 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel limpide est agité à la température ambiante pendant 4 h. Après évaporation du solvant organique, est obtenue une huile légèrement colorée qui, triturée dans le mélange dichlorométhane-éther éthylique, livre **2f** (HCl) sous forme de cristaux blancs (F = 214–215°C; Pds = 1,82 g; Rdt = 50%). C₁₇H₂₅N₃O₃, HCl, 1,25 H₂O; M_r = 378,39. Analyses calc: C = 53,96, H = 7,59, N = 11,10; tr: C = 54,00, H = 7,50, N = 10,78. IR (KBr): 2480–2610, 1684 (F), 1645.

RMN ¹H (250 MHz): 1,2 (t, 6H, N(CH₂CH₃)₂, J = 7); 2,10 (s, 3H, C(O)CH₃); 3,10 (q, N(CH₂CH₃)₂, J = 7); 3,20 (t, 2H, CH₂N(C₂H₅)₂, J = 6); 3,60 (t, 2H, C(N)NHCH₂, J = 6); 4,1–4,35 (m, 2H, H_{3ax}, H_{3eq}); 5,15 (dd, H_{2ax}, J_{H2ax-H3ax} = 8,5, J_{H2ax-H3eq} = 2,5); 6,85 (s, 4H, Har); 9,2 (se, 2H, NH).

RMN ¹³C (20 MHz) (DMSO-d₆): 9,0 (N(CH₂CH₃)₂); 25,0 (C(O)CH₃); 46,6, 46,9 et 47,0 (CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂); 64,4 (C₃); 72,5 (C₂); 117,0 (C₅ et C₈); 121,8 (C₆ et C₇); 142,4 et 143,0 (C_{4a} et C_{8a}); 168,1 (C(N)N); 171,3 (C=O).

Remerciements

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

Références

- Fourneau E, Bovet D (1937) *Arch Int Pharmacodyn* 56, 33–36
- Benkert VB, Benthe HF, Göthert M, Schmoldt A (1975) *Arzneim-Forsch (Drug Res)* 25, 1404–1407
- Chapleo CB, Myers PL, Butler RCM, Doxey JC, Roach AG, Smith CFC (1983) *J Med Chem* 26, 823–831
- Reynaud P, Brion JD, Menard G, Morin H, Guérin ML (1976) *Eur J Med Chem* 11, 513–523
- Pinner A, Klein F (1877) *Chem Ber* 10, 1889–1897
- Reynaud P, Brion JD, Menard G (1978) *Bull Soc Chim Fr* 9–10, II, 449–456
- Reynaud P, Moreau RC (1964) *Bull Soc Chim Fr* 2997–2999
- Cook MJ, Katritzky AR, Sewell MJ (1970) *J Chem Soc B*(6), 1207–1210
- Martin AR, Mallick SK, Caputo JF (1974) *J Org Chem* 39, 1808–1811
- Lawson JW (1968) *J Pharmacol Exp Ther* 160, 22–31
- Witchitz S, Giudicelli JF, Viars P, Lam O, Boissier JR (1971) *Cœur Med Int* 10, 281–285
- Byron FM, Wilson CA (1938) *J Physiol (Lond)* 93, 301–304
- Malmö E (1971) *Arch Pharm Exp Pathol* 269, 231–247
- Boissier JR, Simon P (1965) *Arch Int Pharmacodyn* 158, 212–221
- Soubrie (1975) *Psychopharmacology* 45, 197–201
- Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P (1985) *Psychopharmacology* 85, 367–370
- Boissier JR, Simon P (1964) *Arch Int Pharmacodyn* 147, 372–387