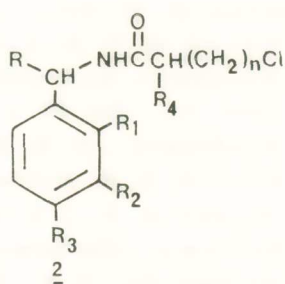
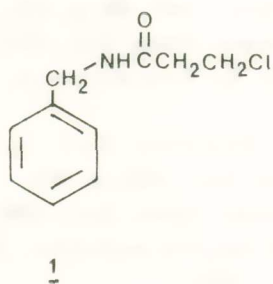


ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.— **Synthèse et propriétés pharmacologiques de nouveaux N-benzyl  $\omega$ -chloramides**, par *P. Galanopoulou - E. Costakis - G. Tsatsas - D. Varonos* \*. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Τσατσᾶ.

La synthèse et les données spectroscopiques et pharmacologiques de quelques dérivés des N-chloracyl-benzylamines substituées sont apportées. Ces composés possèdent des propriétés cataleptiques, hypothermisantes et dépressives sur le système nerveux central.

#### INTRODUCTION

L'étude de la structure des anti-épileptiques les plus importants, permet de conclure, que ces produits comprennent dans leur molécule au moins un groupement phényl et la fonction -CONR-. Cette constatation a amené, il y a 25 ans, à la découverte du N-benzyl  $\beta$ -chloropropionamide (Hibicon) [1, 2], qui comprend dans sa molécule (formule 1) les caractéristiques structurales, dont nous venons de parler et qui possède une action analogue à celle des anti-épileptiques classiques (p. ex. la diphényl hydantoïne).



Nous rapportons ici la synthèse et les propriétés pharmacologiques des produits de formule 2, analogue structuraux de l'Hibicon 1.

\* Π. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΥ - Ε. ΚΩΣΤΑΚΗ - Γ. ΤΣΑΤΣΑ - Δ. ΒΑΡΩΝΟΥ, Σύνθεσις καὶ φαρμακολογικαὶ ιδιότητες νέων Ν-βενζυλο- $\omega$ -χλωροαμιδίων.

T A B L E A U I

No	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	Rdt%	F <sup>o</sup> C*	Formule	Analyse
8	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	0	95	95-96	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
9	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	1	98	85-86	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
10	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	95	86-87	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
11	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	98	76-77	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
12	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	0	98	94-95	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
13	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	1	96	107-108	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
14	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	97	95-96	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
15	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	98	81-82	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
16	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	0	98	80-81	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
17	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	1	97	77-78	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
18	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	98	81-82	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
19	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	98	66-67	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
20	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	0	96	86-87	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
21	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	1	98	78-79	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
22	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	97	83-84	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
23	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	98	71-72	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
24	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	1	95	75-76	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
25	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0	94	119-120	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
26	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0	96	102-103	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
27	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	90	100-101	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub>	C, H, N
28	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	1	98	118-120**	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ClNO	C, H, N
29	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	0	85	59-60	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ClNO	C, H, N
30	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	1	90	72-73	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ClNO	C, H, N
31	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	0	98	89-90	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ClNO	C, H, N
32	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	1	97	108-110	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO	C, H, N

Solvant de recristallisation ; \* Et<sub>2</sub>O-Ether de pétrole ou Benzène-Ether de pétrole \*\* Eb/80 mmHg.

## PARTIE CHIMIQUE

La synthèse des nouveaux N-benzyl ω-chloroamides (2), qui sont rassemblés dans le tableau I, comprend la préparation des benzylamines substituées (5, 7) et leur réaction avec les chlorures d'acides appropriés (schéma 1).

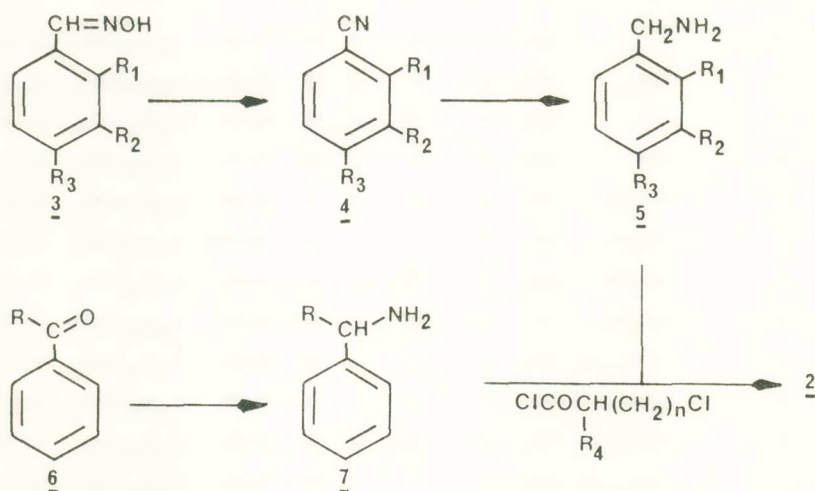


Schéma 1.

Les alcoxy-2 méthoxy-3 benzylamines (5,  $\text{R}_1 = \text{alcoxy}$ ,  $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$  et  $\text{R}_3 = \text{H}$ ) et la diméthoxy-3,4 benzylamine (5,  $\text{R}_1 = \text{H}$  et  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{OCH}_3$ ) ont été préparées par hydrogénation catalytique des nitriles 4 qui à leur tour ont été obtenus par action de l'anhydride acétique sur les oximes correspondantes 3.

Nous avons également utilisé pour nos recherches les amines :  $\alpha$ -phényléthylamine,  $\alpha$ -phénylpropylamine et  $\alpha$ -phénylisobutylamine de formule générale 7, qui ont été synthétisées à partir des cétones correspondantes 6 selon la réaction de Leuckart, comme nous avons eu l'occasion de le citer dans un précédent travail (3).

La réaction des benzylamines substituées (5 et 7) avec les chlorures des chloroacides a été réalisée dans le  $\text{CHCl}_3$  en présence d'une solution de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Dans le tableau I nous citons les composés que nous avons

synthétisés, avec leurs constantes physiques, leur rendement et leur analyse élémentaire.

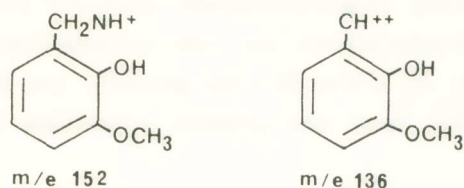
Afin de vérifier leur structure nous avons utilisé la spectrographie UV, IR, et RMN ainsi que la spectrographie de masse.

Les spectres UV dépendent de la nature et surtout de la position des substituants du noyau aromatique ; c'est ainsi que les dérivés des alcoxy-2 méthoxy-3 benzylamines 8 à 24 donnent un  $\lambda_{\max}$  à 272 - 275 nm ( $\epsilon=1590-1680$ ), ceux des diméthoxy-3,4 benzylamines 25 à 27 à 285-288 nm ( $\epsilon=2355-2475$ ) et ceux des benzylamines  $\alpha$ -substituées 28 à 32 à 200-225 nm ( $\epsilon=2083-2439$ ).

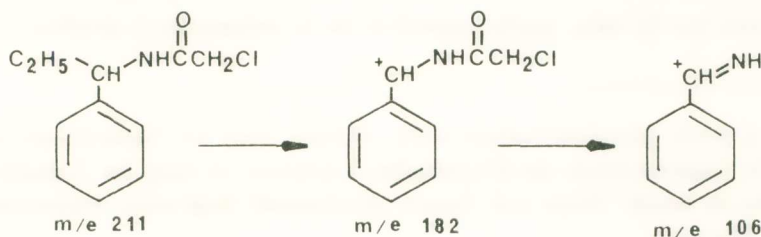
Les maxima d'absorption en IR se sont trouvés, comme prévu, vers  $1635 - 1665 \text{ cm}^{-1}$  pour le carbonyle et vers  $3280 - 3320^{-1}$  pour la fonction -NHCO- [4].

Dans les spectres de masse, les pics moléculaires de la fragmentation observée, sont en accord avec les structures des composés 8 à 32.

Pour les composés 8 à 24 nous avons observé les mêmes ions à  $m/e$  152 et  $m/e$  136.



Pour les composés 25 à 28 nous avons observé une rupture- $\alpha$  ; Pour les composés 8 à 24 et 29 à 32 il y a une perte des fonctions alkyles en position- $\alpha$  qui précède, comme il est schématisé à l'exemple représentatif suivant :





Pour tous les spectres de masse l'intensité relative des pics moléculaires diminue avec l'augmentation du poids moléculaire.

Enfin les spectres RMN sont en accord avec la structure supposée des composés 8 à 32.

Des exemples représentatifs de tous les spectres (UV, IR, RMN et masse) sont donnés dans la partie expérimentale.

#### PARTIE PHARMACOLOGIQUE<sup>1</sup>

L'étude des produits obtenus est limitée à l'observation des réactions comportementales, à un examen plus poussé des substances qui ont présenté la plus importante activité dépressive sur le SNC, à l'essai de la toxicité et à la recherche d'une éventuelle activité anti-convulsivante et anti-histaminique.

##### A. Techniques utilisées.

Pour le screening pharmacologique qualitatif préliminaire les produits 8 à 32 ont été administrés par voie intrapéritonéale chez la souris, suivant la méthode de Irwin [5]. Ces produits ont été administrés sous forme de suspension dans une solution isotonique de NaCl + 5% de gomme arabique.

Les produits qui ont révélé la plus importante activité sur le SNC ont été soumis par la suite à des essais plus spécialisés comme le comportement en situation libre-test de l'évasion [6] et de l'exploration [7], tests de motricité-équilibre [8], traction [9], effet cataleptigène [10] et examen de la température centrale: les lots de 10 souris sont placés à une température constante pendant 24 h et les températures sont mesurées toutes les 30 min, après injection de la substance à étudier.

---

1. L'étude pharmacologique a été réalisée dans les Laboratoires de Pharmacologie Expérimentale de l'Université d'Athènes et dans les Laboratoires de Recherche de Smith Kline and French (Angleterre) dont nous remercions vivement la Direction.

La détermination de la toxicité aiguë a été effectuée chez la souris par voie i. p. ou p. o. en utilisant un lot de 5 animaux pour chaque dose; les animaux ont été observés pendant 5 jours.

L'activité anti-convulsivante est recherchée chez la souris vis-à-vis de crises convulsives produites par le pentétrazole [11]; les produits étudiés sont administrés par voie i. p. à des lots de 10 souris, 30 min avant l'injection par la même voie de 100 mg/kg de pentétrazole. L'essai a permis d'examiner les produits pour une action anti-épileptique du type de celle de l'Hibicon: comparativement, de l'Hibicon a été administré à un lot d'animaux et à une dose de 200 mg/kg.

L'action antagoniste vis-à-vis du tremblement induit par la trémorine a été examinée chez la souris: les produits étant administrés par voie i. p., une demie-heure avant l'injection i. p. de 10 mg/kg de chlorhydrate de trémorine [12]. L'essai a permis d'examiner les produits pour une action anti-parkinsonienne.

Enfin, l'examen de l'activité anti-histaminique a été effectué *in vitro* sur le coeur isolé et une partie de l'iléon de cobaye [13, 14].

## B. Résultats.

La toxicité de toutes les substances étudiées (tableau I) est relativement faible; les produits 8 à 27 à une dose de 400 mg/kg i. p. et les produits 28 à 32 à une dose de 200 mg/kg n'ont présenté aucune toxicité.

Toutes les substances préparées (8 à 32) ont révélé une activité dépressive sur le SNC. Cette activité était nette et caractéristique pour les composés 9, 13, 21, 27 et 32, rappelant l'action des tranquillisants puissants (ex. Phénothiazines). Plus spécialement, les substances 27, 28 et 32 rappelant bien l'effet cataleptigène et l'influence sur la température de la Chlorpromazine (CPM), à une dose de 175 mg/kg, comme l'a montré une étude comparative. Dans le schéma 2 on observe la ressemblance caractéristique des courbes obtenues avec la Chlorpromazine (25 mg/kg) et le composé 32.

L'examen de l'activité anticonvulsivante a montré que seul le composé 9 possède une faible activité anti-épileptique du type de l'Hibicon.

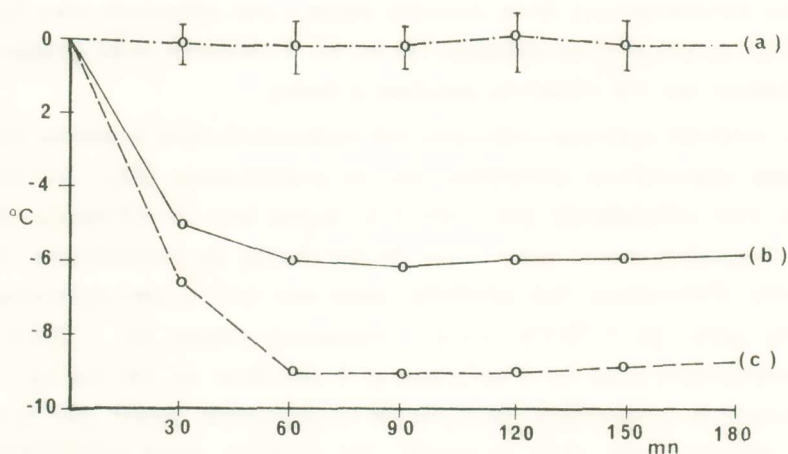


Schéma 2.

(a) témoin, (b) composé No 32 et (c) Chlorpromazine.

Enfin, aucune des substances étudiées n'a présenté d'activité anti-histaminique.

Il est remarquable de noter que parmi les substances du type 2, la plus grande activité dépressive revient à celles dans lesquelles  $R_4=H$  et  $n=1$  ou 2.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris dans l'appareil Büchi et ne sont pas corrigés, les spectres IR ont été enregistrés dans un appareil Perkin-Elmer 177 en pastille de KBr pour les échantillons cristallisés ou entre fenêtres de NaCl pour l'échantillon liquide, les spectres UV ont été déterminés dans l'éthanol à 93° sur appareil Perkin-Elmer 137 UV, les spectres de masse sur un appareil AEI MS 902 et les spectres RMN sur un appareil Varian A60 (60 MHz) en solution dans le  $CDCl_3$ . Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, le tétraméthylsilane étant utilisé comme référence interne.

s: singulet, d: doublet, t: triplet, q: quadriplet,  
m: multiplet, sl: signal large.

Les déterminations microanalytiques ont été effectuées dans le Service de Microanalyse de C.N.R.S. (France). Tous les composés pour

lequelles est écrit le mot «Analyse» suivi de la formule brute, ont fourni des résultats analytiques conformes aux résultats théoriques à  $\pm 0,4\%$  près. Les éléments dosés sont indiqués entre parenthèses.

**Oximes 3.** Nous les avons synthétisées à partir des diméthoxy-3,4, diméthoxy-2,3, éthoxy-2 méthoxy-3, n-propoxy-2 méthoxy-3, isopropoxy-2 méthoxy-3 et n-butoxy-2 méthoxy-3 benzaldéhydes: La synthèse a été réalisée en traitant une solution éthanolique de benzaldéhyde substitué (0,5 mole) par une solution aqueuse de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (0,6 mole) suivie de l'addition d'une solution de  $\text{NaOH}$  (0,75 mole) et d'une saturation du mélange par  $\text{CO}_2$  [15].

Les oximes suivantes ne sont pas signalées dans la littérature:

a) Éthoxy-2 méthoxy-3 benzaldoxime.

Rdt: 85%; F: 96-97°C (éthanol); Analyse  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (C, H, N).

b) Isopropoxy-2 méthoxy-3 benzaldoxime.

Rdt: 94%; F: 96-98°C (éthanol); Analyse  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (C, H, N).

**Nitriles (4).** Nous les avons préparés à partir des oximes précédentes. La préparation a été réalisée par chauffage modéré d'une solution d'oxime (0,5 mole) dans 100 ml d'anhydride acétique et addition d'eau froide (300 ml) [15].

Les nitriles suivants sont préparés pour la première fois:

a) Éthoxy-2 méthoxy-3 benzonitrile,

Rdt: 64%; Eb: 140-141°C/11 mmHg;

Analyse  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$  (C, H, N).

b) n-Propoxy-2 méthoxy-3 benzonitrile,

Rdt: 66%; Eb: 151-153°C/11 mmHg;

Analyse  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (C, H, N).

c) Isopropoxy-2 méthoxy-3 benzonitrile,

Rdt: 84%; Eb: 145-147°C/10 mmHg;

Analyse  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (C, H, N).

d) n-Butoxy-2 méthoxy-3 benzonitrile,

Rdt: 88%; Eb: 179-181°C/22 mmHg;

Analyse  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  (C, H, N).



(A m i n e s) (5). Les alcoxy-2 méthoxy-3 benzylamines ont été synthétisées par hydrogénation catalytique des nitriles 4<sup>2</sup>: à une solution de 0,1 mole de nitrile 4 dans 150 ml d'acide acétique on ajoute 0,3 g de PtO<sub>2</sub> (Adams) et le mélange est hydrogéné sous une pression de 3 Atm. Après consommation de la quantité théorique d'hydrogène, le mélange est traité par HCl conc., évaporé jusqu'à siccité et recristallisé.

Les chlorhydrates suivants sont préparés pour la première fois:

- a) Chlorhydrate de l'éthoxy-2 méthoxy-3 benzylamine,  
Rdt: 90%; F: 180 - 181°C (éthanol + éther);  
Analyse C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub> (C, H, N).
- b) Chlorhydrate de la n-propoxy-2 méthoxy-3 benzylamine,  
Rdt: 94%; F: 130 - 131°C (éthanol + éther);  
Analyse C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> (C, H, N).
- c) Chlorhydrate de l'isopropoxy-2 méthoxy-3 benzylamine,  
Rdt: 94%; F: 191 - 192°C (éthanol + éther);  
Analyse C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> (C, H, N).

Les benzylamines α-substituées 7 ont été obtenues par la réaction de Leuckart à partir de cétones correspondantes 6 comme nous le décrivons dans une publication précédente [3].

N - b e n z y l ω - c h l o r o a m i d e s (2). A une suspension de 0,03 mole de chlorhydrate de benzylamine substituée (5 ou 7) dans 60 ml de CHCl<sub>3</sub> on ajoute 0,06 mole de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en solution dans 60 ml d'eau, puis, sous forte agitation mécanique et lentement on ajoute 0,033 mole de chlorure de chloracyle (chlorure de chloracétyle, d'α-chloropropionyle, de β-chloropropionyle ou de γ-chlorobutyryle selon de dérivé). Après addition, l'agitation est poursuivie pendant 30 min, puis la phase chloroformique est lavée à l'eau, séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentrée jusqu'à siccité et le résidu est recristallisé (composés solides) ou distillé (composés liquides). Les produits obtenus sont rassemblés dans le tableau I.

Exemples représentatifs des spectres UV, IR, RMN et Masse:

---

2. La réduction directe des oximes avec LiAlH<sub>4</sub> a fourni les amines correspondantes avec de très faibles rendements.

*N*-(*éthoxy*-2 *méthoxy*-3 *benzyl*)-*chlóroacétamide* (12).

Spectre UV (EtOH):  $\lambda_{\max} = 273 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 1600$ ).

Spectre IR (KBr):  $\nu(\text{C}=\text{O}) 1650 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu(\text{N-H}) 3295 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,38 \text{ ppm}$  (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-}$ );  $3,85 \text{ ppm}$  (s, 3H, CH, O-);  $4,03 \text{ ppm}$  (s, 2H,  $-\text{COCH}_2\text{Cl}$ );  $4,12 \text{ ppm}$  (q, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-}$ );  $4,50 \text{ ppm}$  (d,  $J=6,5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$  benzyliques);  $6,75 \text{ ppm}$  (sl, 1H,  $-\text{NHCO-}$ ) et  $6,92 \text{ ppm}$  (m, 3H aromatiques).

L'addition de  $\text{D}_2\text{O}$  fait disparaître le signal de la fonction  $-\text{NHCO-}$  et apparaît le doublet de la fonction benzylique ( $\text{CH}_2$ ) comme singulet.

Spectre de masse (pics caractéristiques):  $m/e$ : 275 ( $\text{M}^+$ ); 222; 182; 152; 136; 91; 77.

*N*-(*diméthoxy*-3,4 *benzyl*)-*chloroacétamide* (25).

Spectre UV (EtOH):  $\lambda_{\max} = 285 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 2390$ ).

Spectre IR (KBr):  $\nu(\text{C}=\text{O}) 1651 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu(\text{N-H}) 3290 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4,02 \text{ ppm}$  (s, 6H,  $2\text{CH}_3\text{O-}$ );  $4,21 \text{ ppm}$  (s, 2H,  $-\text{COCH}_2\text{Cl}$ );  $4,53 \text{ ppm}$  (d, 2H,  $\text{CH}_2$  benzyliques);  $6,90 \text{ ppm}$  (sl, 1H,  $-\text{NHCO-}$ ) et  $7,20 \text{ ppm}$  (s, 3H aromatiques). L'addition de  $\text{D}_2\text{O}$  fait disparaître le signal de la fonction  $-\text{NHCO-}$  et le doublet de la fonction benzylique apparaît comme singulet ( $\delta = 4,53 \text{ ppm}$ ).

Spectre de masse (pics caractéristiques);  $m/e$ : 243 ( $\text{M}^+$ ); 208; 166; 136; 106; 91; 77.

*N*-( $\alpha$ -*éthylbenzyl*)-*chloroacétamide* (29).

Spectre UV (EtOH):  $\lambda_{\max} = 223 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 2200$ ).

Spectre IR (KBr):  $\nu(\text{C}=\text{O}) 1665 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu(\text{N-H}) 3400 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,91 \text{ ppm}$  (t, 3H,  $\text{CH}_3$  éthylique);  $1,88 \text{ ppm}$  (m, 2H,  $\text{CH}_2$  éthylique);  $4,00 \text{ ppm}$  (s, 2H,  $-\text{COCH}_2\text{Cl}$ );  $4,92 \text{ ppm}$  (m, 1H, CH benzylique);  $6,99 \text{ ppm}$  (sl, 1H,  $-\text{NHCO-}$ ) et  $7,31 \text{ ppm}$  (s, 5H aromatiques). L'addition de  $\text{D}_2\text{O}$  fait disparaître le signal de la fonction  $-\text{NHCO-}$  et le multiplet de la fonction méthine ( $\delta = 4,92 \text{ ppm}$ ) apparaît comme quadriplet.

Spectre de masse (pics caractéristiques):  $m/e$ : 211 ( $\text{M}^+$ ); 182; 106; 91; 77.

## ANALYSES

No	Formule	Calculé %			Trouvé %		
		C	H	N	C	H	N
8	$C_{11}H_{14}ClNO_3$	54,21	5,79	5,75	54,07	5,72	5,65
9	$C_{12}H_{16}ClNO_3$	55,92	6,26	5,44	55,84	6,39	5,43
10	$C_{12}H_{16}ClNO_3$	55,92	6,26	5,44	56,00	6,35	5,46
11	$C_{13}H_{18}ClNO_3$	57,46	6,68	5,15	57,39	6,70	5,35
12	$C_{12}H_{16}ClNO_3$	55,92	6,26	5,44	55,85	6,22	5,57
13	$C_{13}H_{18}ClNO_3$	57,46	6,68	5,15	57,32	6,70	5,32
14	$C_{13}H_{18}ClNO_3$	57,46	6,68	5,15	57,28	6,74	5,16
15	$C_{14}H_{20}ClNO_3$	58,84	7,05	4,90	58,85	7,15	5,07
16	$C_{13}H_{18}ClNO_3$	57,46	6,68	5,15	57,29	6,53	5,32
17	$C_{14}H_{20}ClNO_3$	58,84	7,05	4,90	58,87	7,16	4,85
18	$C_{14}H_{20}ClNO_3$	58,84	7,05	4,80	59,11	7,10	4,90
19	$C_{15}H_{22}ClNO_3$	60,09	7,40	4,67	59,95	7,47	4,67
20	$C_{13}H_{18}ClNO_3$	57,46	6,68	5,15	57,59	6,80	5,17
21	$C_{14}H_{20}ClNO_3$	58,84	7,05	4,90	58,83	7,17	5,06
22	$C_{24}H_{20}ClNO_3$	58,84	7,05	4,90	58,66	6,96	5,04
23	$C_{15}H_{22}ClNO_3$	60,09	7,40	4,67	59,80	7,24	4,78
24	$C_{15}H_{22}ClNO_3$	60,09	7,40	4,67	60,37	7,37	4,82
25	$C_{11}H_{14}ClNO_3$	54,21	5,79	5,75	54,26	5,99	5,90
26	$C_{12}H_{16}ClNO_3$	55,92	6,26	5,44	55,99	6,37	5,59
27	$C_{13}H_{18}ClNO_3$	57,46	6,68	5,15	57,08	6,60	5,16
28	$C_{11}H_{14}ClNO$	62,41	6,67	6,62	62,38	6,49	6,77
29	$C_{11}H_{14}ClNO$	62,41	6,67	6,62	62,64	6,63	6,59
30	$C_{12}H_{16}ClNO$	63,85	7,15	6,21	63,88	7,11	6,13
31	$C_{12}H_{16}ClNO$	63,85	7,15	6,21	64,02	7,13	6,38
32	$C_{13}H_{18}ClNO$	65,13	7,57	5,84	65,08	7,44	5,91

## ANALYSES

## Éthoxy-2 méthoxy-3 benzaldoxime

(C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>): Calc. % C: 61,53 H: 6,71 N: 7,17

Tr. % C: 61,67 H: 6,66 N: 7,19

## Isopropoxy-2 méthoxy-3 benzaldoxime

(C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>): Calc. % C: 63,14 H: 7,22 N: 6,70

Tr. % C: 63,14 H: 7,25 N: 6,76

## Éthoxy-2 méthoxy-3 benzonitrile

(C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>): Calc. % C: 67,78 H: 6,26 N: 7,90

Tr. % C: 67,82 H: 6,23 N: 7,83

## n-Propoxy-2 méthoxy-3 benzonitrile

(C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>): Calc. % C: 69,09 H: 6,86 N: 7,32

Tr. % C: 69,03 H: 6,85 N: 7,39

## Isopropoxy-2 méthoxy-3 benzonitrile

(C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>): Calc. % C: 69,09 H: 6,86 N: 7,32

Tr. % C: 69,14 H: 6,96 N: 7,39

## n-Butoxy-2 méthoxy-3 benzonitrile

(C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>): Calc. % C: 70,22 H: 7,37 N: 6,82

Tr. % C: 70,20 H: 7,24 N: 6,95

## Chlorhydrate de l'éthoxy-2 méthoxy-3 benzylamine

(C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>): Calc. % C: 55,17 H: 7,40 N: 6,44

Tr. % C: 55,24 H: 7,34 N: 6,52

## Chlorhydrate de la n-propoxy-2 méthoxy-3 benzylamine

(C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>): Calc. % C: 57,01 H: 7,83 N: 6,05

Tr. % C: 56,81 H: 7,74 N: 6,20

## Chlorhydrate de l'isopropoxy-2 méthoxy-3 benzylamine

(C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>): Calc. % C: 57,01 H: 7,83 N: 6,05

Tr. % C: 57,15 H: 7,91 N: 6,11



## Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ι Σ

Εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν ἀναφέρεται ἡ σύνθεσις νέων Ν-χλωροακυλοβενζυλαμινῶν καὶ ἡ φαρμακολογικὴ μελέτη αὐτῶν.

Ἡ σύνθεσις περιλαμβάνει τὴν παρασκευὴν τῶν 2-ἀλκοξυ-3-μεθοξυ-βενζυλαμινῶν, τῆς 3, 4-διμεθοξυ-βενζυλαμίνης, α-φαινυλο-αιθυλαμίνης, α-φαινυλοπροπυλαμίνης, α-φαινυλο-ισοβουτυλαμίνης καὶ τὴν σύνδεσιν αὐτῶν μετὰ τῶν καταλλήλων χλωροακυλοχλωριδίων. Ἡ δομὴ τῶν 25 παρασκευασθέντων τελικῶν προϊόντων καθωρίσθη, ἐκτὸς τῶν στοιχειακῶν ἀναλύσεων, διὰ τῆς φασματοσκοπίας UV, IR, NMR καὶ φασμάτων μάζης.

Εἰς τὴν φαρμακολογικὴν μελέτην περιλαμβάνεται, ἡ διερεύνησις τῶν ἀντιδράσεων συμπεριφορᾶς, ὁ ἔλεγχος τῶν ἐνεργειῶν ἐπὶ τοῦ Κ.Ν.Σ., ὁ ἔλεγχος δι' ἀντιεπιληπτικὴν δρᾶσιν, ὁ ἔλεγχος ἐπὶ ἀπομονωθέντων ὀργάνων καὶ ὁ ἔλεγχος τοξικότητος.

Ὅλα τὰ παρασκευασθέντα προϊόντα παρουσίασαν κατασταλτικὴν ἐπὶ τοῦ Κ. Ν. Σ. ἐνέργειαν. Εἰς πέντε ἐξ αὐτῶν ἡ δρᾶσις αὕτη ἦτο σαφῆς καὶ χαρακτηριστικὴ ὑπενθυμίζουσα τὴν δρᾶσιν τῶν μεγάλης ἐνεργείας ἡρεμιστικῶν (τύπου Χλωροπρομαζίνης). Μία μόνον ἔνωση παρουσίασε μικροῦ βαθμοῦ ἀντιεπιληπτικὴν δρᾶσιν καὶ οὐδεμίαν δρᾶσιν ἐπὶ ἀπομονωθέντων ὀργάνων. Τέλος, ἡ τοξικότης ὄλων τῶν ἐνώσεων ἦτο σχετικῶς χαμηλὴ.

## B I B L I O G R A P H I E

1. Kushner - R I. Cassell - J. Morton et J. H. Williams, *J. Org. Chem.*, 1951, **16**, 1283.
2. B. K. Harned - R. W. Cunningham - M. C. Clark - C. H. Hine - M. M. Kane - F. H. Smith, - Jr., - R. E. Vessey - N. N. Yuda et F. W. Zabransky, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 1953, **107**, 403.
3. E Costakis et G. Tsatsas, *Ann. Pharm. Fr.*, Sous presse.
4. L. J. Bellamy, *The infra-red Spectra of Complex Molecules*, 3<sup>e</sup> ed, Chapman et Hall. London, 1975, 231.
5. S. Irwin, *Psychopharmacologia*, 1968, **13**, 222.
6. J. R. Boissier - P. Simon - J. M. Lwoff et J. F. Giudiceli, *Thérapie*, 1965, **20**, 895.
7. J. R. Boissier et P. Simon, *Thérapie*, 1962, **17**, 1225.
8. H. Van Riezen et L. Boersma, *Eur. J. Pharmacol.*, 1969, **6**, 353.

9. J. R. Boissier et P. Simon, *Trérapie*, 1960, **15**, 1170.
10. J. R. Boissier et P. Simon, *Trérapie*, 1963, **18**, 1257.
11. J. H. Barnes - M. V. A. Marguerite - O. O. Chapman - P. A. McCrea - P. G. Marshall et P. A. Malsh, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1961, **13**, 39.
12. T. L. Kerley - A. B. Richards - R. W. Begley - B. E. Abreu et L. C. Weaver, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 1961, **123**, 360.
13. Magnus, *Pflugers Arch. Ges. Physiol.*, 1904, **102**, 123.
14. E. J. Ariens, *Molecular Pharmacology*, Vol. 1, Ed. Academic Press, New York, 1964.
15. J. S. Buck et W. S. Ide, *Org. Synthesis*, 1943, Coll. Vol. II, 622.