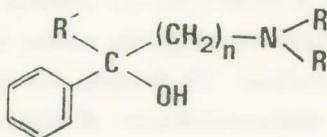








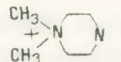



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.— **Synthèse et action pharmacologique de  $\beta$ -aminalcools ayant un groupe tert-butyle**, par G. Tsatsas - S. Garoufalia - G. B. Foscolos - E. Costakis - N. Galanopoulou - C. Karageorgiou - A. Petounis - D. Varonos \*. <sup>1</sup>Ανεκοινώθη ὑπὸ τοῦ <sup>2</sup>Ακαδημαϊκοῦ κ. Γ. Τσατσᾶ.

Comme il est connu, parmi les alcools parasympholytiques et antiparkinsoniens, il y a de produits qui sont utilisés couramment, comme p.ex. le Trihexyphénydyl [1-3] la Cycrimine [1, 4, 5] le Bipériden [6] la Procyclidine [7, 8], l'Héxocyclium [9] etc. et qui appartiennent à la formule générale ci-dessous.

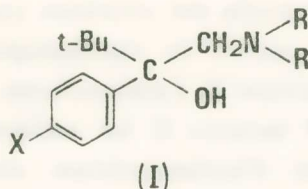


Trihexyphenidyl	$\text{R} \text{---} \text{N} = $		,	$\text{R}' = $		,	$n = 2$
Cycrimine	//		,	//		,	// 2
Biperiden	//		,	//		,	// 2
Procyclidine	//		,	//		,	// 2
Hexocyclium	//		,	//		,	// 1

Ainsi, l'introduction, de substituants R' alicycliques ou bicycliques, renforce l'empêchement stérique du carbone tertiaire carbinolique pour les médicaments précités.

\* Γ. ΤΣΑΤΣΑΣ - Σ. ΓΑΡΟΥΦΑΛΙΑ - Γ. Β. ΦΩΣΚΟΛΟΣ - Ε. ΚΩΣΤΑΚΗΣ - Π. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΥ - Κ. ΚΑΡΑΓΕΩΡΓΙΟΥ - Α. ΠΕΤΟΥΝΗΣ - Δ. ΒΑΡΩΝΟΣ, Σύνθεσις καὶ φαρμακολογικὴ δράσις  $\beta$ -αμιναλκοολῶν ἐνεχουσῶν τριτ.-βουτυλομάδα.

Ici, nous étudions la synthèse et l'activité pharmacologique d'une série de β-aminalcools de formule (I) dans le but de tirer de conclusions concernant l'introduction du groupe volumineux tert-butyle en remplacement des substituants R' cycliques.



Formule I.

**Chimie.** La synthèse des aminoalcools (I) a été effectuée par deux méthodes différentes. La méthode (A) (schéma 1) consiste à faire réagir le chlorure de tert-butyle magnésium sur les N,N-dialcoylphénylaminés (II). Selon cette réaction en dehors de la réaction normale d'addition, ont lieu les réactions connues de réduction et d'énolisation, ce qui a comme conséquence la baisse du rendement. La séparation des composants du mélange des réactions s'effectue par chromatographie sur colonne pendant laquelle la série d'élution est : alcool tertiaire (I), aminocétone (II), alcool secondaire (III). L'identification des alcools secondaires (III) a été faite par comparaison avec les alcools obtenus à partir des aminocétones correspondantes (II) soit par hydrogénation catalytique soit à l'aide d'hydruure de lithium-aluminium. Les rendements selon cette réaction de Grignard sont : a) addition : 20 - 30 % b) réduction 15 - 25 % c) énolisation 40 - 55 %.

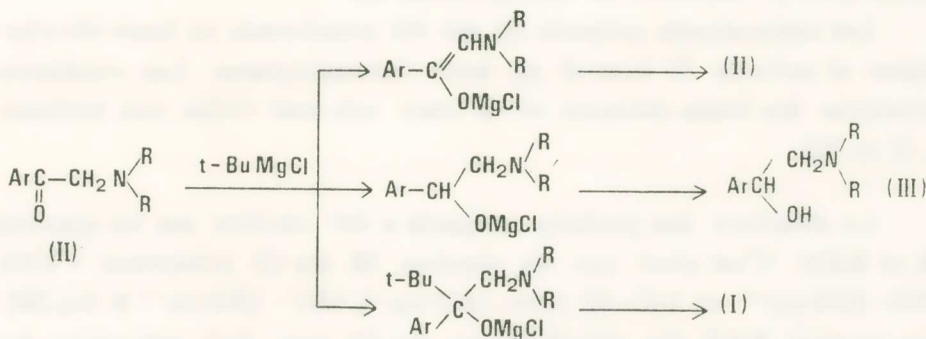
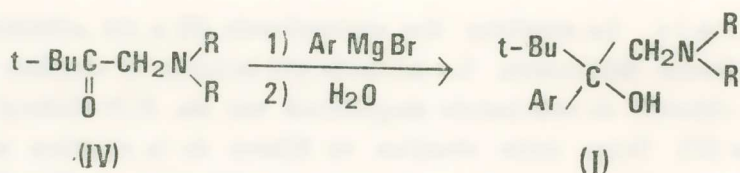


Schéma 1.

Dans le cas de la préparation de l'aminoalcool *II* (tableau I) il n'a pas été possible de séparer l'aminocétone du produit de réduction correspondant par chromatographie directe du mélange de la réaction. Aussi, après séparation de l'alcool tertiaire *II* la caractérisation de l'alcool secondaire (III) a-t-elle été effectuée par estérification à l'aide de chlorure de benzoyle suivie de chromatographie qui a permis la séparation de l'ester benzoïque de l'aminocétone.

Selon la méthode *B* (schéma 2) les aminoalcools (I) se préparent par action de bromures d'arylmagnésium sur les dialcoylamino-1 diméthyl-3,3 butanones-2 correspondantes (IV).



Shéma 2.

Selon la réaction ci-dessus, dans l'éther nous avons eu de mauvais rendements (15 - 20 %) qui sont néanmoins améliorés à 35 - 45 % par remplacement de l'éther par le dibutyléther et chauffage du mélange à 80 - 90°, sauf dans le cas du dérivé méthyl-4 pipérazinique *6* pour lequel le rendement n'a pas surpassé le 15 %.







En dehors de rendements meilleurs et l'absence de produits de réduction, la méthode *B* est supérieure, par le fait, aussi, que les produits obtenus se séparent aisément par distillation fractionnée en l'aminocétone (IV) et l'aminoalcool correspondant (I).

Les aminoalcools préparés (I) ont été transformés en leurs chlorhydrates et certains de ceux-ci en leurs iodométhylates. Les constantes physiques des bases obtenues et de leurs sels sont citées aux tableaux I, II et III.

La structure des produits préparés a été vérifiée par les spectres IR et RMN. C'est ainsi que les spectres IR des (I) présentent  $\bar{\nu}(\text{OH})$  3350 - 3250  $\text{cm}^{-1}$  et  $\delta(\text{C}-\text{H})$  1394 - 1372  $\text{cm}^{-1}$ , 1367 - 1362  $\text{cm}^{-1}$  (t-Bu) [10]. Les spectres RMN des chlorhydrates des (I) dans  $\text{D}_2\text{O}$  présentent des absorptions :

TABLEAU I




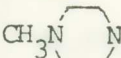


## Constantes Physiques des bases (I).

No	$\begin{array}{c} R \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R \end{array}$	X	Méthode	Rdt %	$Eh^{\circ}C/mm$ P.F. (solv. de recryst.)	Formule (a) brute
<u>1</u>	$(CH_3)_2N$	H	<u>A</u>	31	77/0,05	$C_{14}H_{23}NO$
			<u>B</u>	39		
<u>2</u>	$(C_2H_5)_2N$	H	<u>A</u>	32	80/0,01	$C_{16}H_{27}NO$
			<u>B</u>	41		
<u>3</u>		H	<u>A</u>	26	99-100/0,05	$C_{16}H_{25}NO$
					77-79 (n-C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> )	
<u>4</u>		H	<u>A</u>	31	100-101/0,03	$C_{17}H_{27}NO$
			<u>B</u>	44		
<u>5</u>		H	<u>A</u>	26	119-120/0,02	$C_{16}H_{25}NO_2$
					90-92 (n-C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> )	
<u>6</u>	$CH_3-N$ 	H	<u>B</u>	15	112-114/0,01	$C_{17}H_{28}N_2O$
<u>7</u>	$(CH_3)_2N$	CH <sub>3</sub>	<u>A</u>	21	86-88/0,03	$C_{15}H_{25}NO$
			<u>B</u>	30		
<u>8</u>	$(C_2H_5)_2N$	CH <sub>3</sub>	<u>A</u>	31	96/0,04	$C_{17}H_{29}NO$
			<u>B</u>	46		
<u>9</u>		CH <sub>3</sub>	<u>A</u>	32	120-122/0,1	$C_{18}H_{29}NO$
			<u>B</u>	43		
<u>10</u>	$(C_2H_5)_2N$	CH <sub>3</sub> O	<u>A</u>	24	122-124/0,1	$C_{17}H_{29}NO_2$
<u>11</u>		CH <sub>3</sub> O	<u>A</u>	28	132-134/0,07	$C_{18}H_{29}NO_2$

(a) Des analyses élémentaires correctes ont été obtenues  
pour C, H, N ( $\pm 0,4\%$ ).

TABLEAU II

Constantes Physiques des chlorhydrates des (I).

No	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R} \end{array}$	X	F(a)	Formule (b)
<u>12</u>	$(\text{CH}_3)_2\text{N}$	H	258-260	$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{ClNO}$
<u>13</u>	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$	H	180-181	$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{ClNO}$
<u>14</u>		H	292-294	$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClNO}$
<u>15</u>		H	223-225	$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{ClNO}$
<u>16</u>		H	286-288	$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$
<u>17</u>		H	296-298	$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (c)
<u>18</u>	$(\text{CH}_3)_2\text{N}$	$\text{CH}_3$	320-321	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{ClNO}$
<u>19</u>	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$	$\text{CH}_3$	238-240	$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{ClNO}$
<u>20</u>		$\text{CH}_3$	297-298	$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{ClNO}$
<u>21</u>	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$	$\text{CH}_3\text{O}$	212-213	$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{ClNO}_2$
<u>22</u>		$\text{CH}_3\text{O}$	285-287	$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{ClNO}_2$




(a) Recristallisation dans éthanol-éther.

(b) Des analyses élémentaires satisfaisantes ont été obtenues pour C, H, Cl, N ( $\pm 0,4\%$ ).

(c) Dichlorhydrate.

TABLEAU III

Constantes Physiques des iodométhylates des (I).

No	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R} \end{array}$	X	F <sup>O</sup> (a)	Formule (b)
<u>23</u>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	H	173-174	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> INO
<u>24</u>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	H	219-221	C <sub>17</sub> H <sub>30</sub> INO
<u>25</u>		H	297-299	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> INO
<u>26</u>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	CH <sub>3</sub>	240-241	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> INO
<u>27</u>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	CH <sub>3</sub>	256-257	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> INO
<u>28</u>		CH <sub>3</sub>	276-277	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> INO
<u>29</u>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	CH <sub>3</sub> O	233-235	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> INO
<u>30</u>		CH <sub>3</sub> O	249-250	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> INO <sub>2</sub>

(a) Recristallisation dans acétone-éther.

(b) Les analyses élémentaires (C, H, I, N) sont dans les limites ( $\pm 0,4\%$ ).

$\delta$  0,83 - 1,1 ppm (s, 9H, t-Bu)  $\delta$  3,5 - 4,35 ppm (q, 2H, AB, J 13 - 14 cps,  $>C(OH)CH_2NR_2$ ) et  $\delta$  7,0 - 7,9 ppm (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, ou q, 4H, AA'BB', J 8 - 9 cps, p - X - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

## PHARMACOLOGIE — CONCLUSIONS

Le contrôle de l'action antagoniste vis-à-vis de la trémorine, qui a été fait en fournissant par voie intrapéritonéale sur les souris blanches de poids  $20\text{g} \pm 5$ , a permis l'étude aussi bien de l'action antiparkinsonienne que de celle anticholinérgique périphérique [11, 12] des produits étudiés. Les résultats obtenus se trouvent au tableau IV.

TABLEAU IV

Toxicité et action antitremorifique (a) des sels des (I).

N <sup>o</sup>	LD <sub>50</sub> (b)	Dose fournie (b)	Tremble- ment %	Saliva- tion %	Diarrée %	Activité d'ensemble %
<u>12</u>	275	50	0	0	0	0
		100	0	0	0	0
<u>13</u>	340	50	12	4	8	8
		100	20	36	12	29
<u>14</u>	125	50	50	36	56	47
		100	64	84	80	76
<u>15</u>	240	50	12	20	8	13
		100	25	38	33	22
<u>16</u>	525	50	0	0	0	0
		100	0	0	0	0
<u>17</u>	300	50	100	100	100	100
		100	100	100	100	100
<u>18</u>	195	50	10	20	5	12
		100	35	80	84	66
<u>19</u>	175	50	0	0	0	0
<u>20</u>	175	50	23	15	22	20
<u>21</u>	170	50	10	10	10	10
		100	40	20	8	23
<u>22</u>	190	50	44	40	32	38
		100	90	44	48	60
<u>27</u>	60	50	35	25	9	23

(a) Dose fournie de tremorine 20 mg/kg.

(b) En mg/kg poids.

C'est ainsi que pour les produits sans substituants sur le noyau benzénique, la nature de la fonction dialcoylamine  $R_2N$ - influence l'action antitremorique. En passant du chlorhydrate *12* avec fonction diméthylamine aux sels des produits avec amines hétérocycliques, on constate une augmentation de l'action antitremorique, aussi bien de celle centrale (arrêt du tremblement) que de la périphérique (arrêt de la salivation-diarrée) avec, comme exception de dérivé morpholinique *16*, et cette action arrive au maximum pour le dérivé méthyl-4 piperazinique *17*. En ce qui concerne les dérivés p-substitués cette augmentation progressive de l'action est observée seulement vis-à-vis de l'action centrale et non pas vis-à-vis de l'action périphérique. La comparaison de l'action du chlorhydrate *19* qui, aux doses fournies se présente comme inactif et de l'iodométhylate correspondant *27*, on observe une augmentation de l'action antitremorique pour le sel d'ammonium quaternaire *27*, mais aussi une augmentation parallèle de sa toxicité.

L'essai de l'action anticataléptique [*13*] qui a été effectué sur les souris blanches pour les produits *27*, *19*, *20* et *17* à la dose de 20 mg/kg a montré pour les trois premiers, arrêt de la catalépsie à 35% tandis que celle-ci pour le *17* est de l'ordre de 100%. Ces essais montrent que les produits en question sont privés de l'action secondaire cataléptique des phénothiazines antiparkinsoniennes. Il est, d'ailleurs connu que le Trihécxyphénidyl exerce une action tremorolytique à la dose de 5 mg/kg. Par conséquent le *17* avec  $ED_{50}$  1,25 mg/kg présente une action comparable et peut-être supérieure de cette dernière. L'essai de l'action anticholinergique sur l'intestin isolé du lapin, a montré que tous les produits essayés du présent travail, freinent l'action de l'acétylcholine à de degrés divers. Une étude détaillée sur l'action compétitive-antagoniste envers l'acétylcholine du sel *18* a montré  $PA_2 \simeq 5$  et pente  $\simeq 1,26$ . Ces résultats conduisent à la conclusion que la substance *18* exerce une action antagoniste vis-à-vis de l'acétylcholine beaucoup plus faible que l'atropine.

Enfin, l'essai de toutes les substances préparées, aussi bien in vivo que in vitro sur l'oeil du lapin a montré l'absence totale d'action mydriatique ainsi que l'absence d'action antagoniste vis-à-vis de la pilocarpine.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été pris dans de tubes capillaires à l'appareil de Büchi et ne sont pas corrigés. De même, les points d'ébullition ne sont pas corrigés. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur l'oxyde d'aluminium neutre selon Brockmann de Merck. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. (France). Les spectres I.R. ont été pris au spectrophotomètre Perkin-Elmer 177, soit sous forme de couche mince (film) pour les liquides soit sous forme de comprimés KBr pour les solides. Les spectres RMN, pris sur les chlorhydrates des (I) ont été mesurés dans un spectrophotomètre Bruker- Hx 90 dans  $D_2O$  en utilisant DSS comme étalon interne.

Les N,N-dialcoylphénacylamines [14-18] ont été préparées par action de deux molécules d'amines secondaires sur une solution des phénacylbromides correspondants avec un rendement 80-95 %.

Les alcools  $\alpha$ -(dialcoylaminométhyl)-benzyliques (III) [14, 18, 19] ont été obtenus presque quantitativement à partir des aminocétones correspondantes (II) soit par hydrogénation catalytique en présence de  $PtO_2$  dans l'éthanol sous pression de 60 lb/in<sup>2</sup> soit à l'aide de  $LiAlH_4$  dans le THF.

*Diméthylamino-1 diméthyl-3,3 butanone-2 (IV,  $R_2N = Me_2N$ ).*

On fait barboter de la diméthylamine pendant 2h dans une solution de 50 g (0,28 mole) de bromo-1 diméthyl-3,3 butanone-2 [20] dans 400 ml d'éther à une  $t^0$  de 0-5° et sous agitation. Cette agitation se poursuit pendant une nuit, on élimine le chlorhydrate de diméthylamine formé et la solution liquide est condensée jusqu'à petit volume et elle est soumise à la chromatographie à travers une colonne de 120g d'alumine neutre en se servant comme solvant d'élution de l'éther. Après élimination du solvant le résidu est fractionné. Rdt: 32g soit 80 %.  $E_{15mm} = 65-66^0$ . IR (film)  $\bar{\nu}$  (C=O) 1710  $cm^{-1}$   $\delta$ (C-H) 1392, 1365  $cm^{-1}$  (t-Bu). Chlorhydrate F 212-213° (éthanol-éther). Analyse  $C_8H_{18}ClNO$  (C, H, Cl, N).

*Diéthylamino-1 diméthyl-3,3 butanone-2 (IV,  $R_2N = Et_2N$ ) [21].*

Rendement 86 %  $E_{15\text{mm}} = 86 - 88^\circ$ .

*Pipéridyl-1 diméthyl-3,3 butanone (IV,  $R_2N = \text{pipéridyl}$ ) [22].*

Rendement 83 %  $E_{20\text{mm}} = 122 - 124^\circ$ .

*(Méthyl-4 pipérazinyl)-1 diméthyl-3,3 butanone-2 (IV,  $R_2N = CH_3-N<\square>N-$ ).*

Rendement 91 %,  $E_{11\text{m}} = 121 - 123^\circ$ . IR (film)  $\bar{\nu}$  (C=O)  $1712\text{ cm}^{-1}$ ,  $\delta$  (C-H)  $1392, 1368\text{ cm}^{-1}$  (t-Bu). Dichlorhydrate F =  $261 - 271^\circ$  (éthanol).

Anal y se  $C_{11}H_{24}Cl_2N_2O$  (C, H, Cl, N).

*Ester benzoïque de l'alcool p-méthoxy- $\alpha$ -(pipéridinylméthyl)-benzylique, (IV).*

Dans une solution agitée de 7g (0,03 mole) d'alcool p-méthoxy- $\alpha$ -(pipéridinylméthyl) benzylique (III,  $R_2N = \text{pipéridinyl}$ ,  $Ar = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ) et de 9,1g (0,09 mole) de triéthylamine dans 100 ml d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte et en refroidissant 4,2g (0,03 mole) de chlorure de benzoyle dans 10 ml d'éther anhydre. Après agitation pendant une nuit, le chlorhydrate de triméthylamine précipité est essoré et le solvant est éliminé sous vide. On fractionne le résidu et on obtient 9,1g d'ester (Rdt: 89%).  $E_{0,03\text{mm}} = 182 - 184^\circ$ . F =  $42^\circ$  (n-pentane). IR (film)  $\bar{\nu}$  (C=O)  $1720 - 1715\text{ cm}^{-1}$ ,  $\bar{\nu}$  (C=C)  $1612, 1604\text{ cm}^{-1}$  (du Ph)  $\delta$  (C-H)  $835\text{ cm}^{-1}$  (du  $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ).

Anal y se  $C_{21}H_{25}NO_3$  (C, H, N). Chlorhydrate F  $201 - 203^\circ$  (éthanol-éther). Anal y se  $C_{21}H_{26}ClNO_3$  (C, H, Cl, N).

*Alcools - $\alpha$  tert-butyl- $\alpha$  (dialcoylaminométhyl) benzyliques (I).*

Méthode A. Dans 200 ml d'une solution étherée de 1 M de chlorure tert-butyl-magnésium, titrée au préalable selon Gilman, on ajoute goutte à goutte et en refroidissant à  $0 - 5^\circ$ , sous une atmosphère d'azote et en agitant 0,1 mole de l'aminocétone correspondante (II) dissoute dans 200 ml d'éther anhydre. Le mélange est agité pendant une nuit et il est hydrolysé

par l'eau. Après élimination de la magnésie par décantation, la solution étherée est séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et évaporée. Le résidu est soumis à la chromatographie sur colonne et par élution à l'aide de n-pentane on obtient l'alcool tertiaire (I) qui est purifié par fractionnement. En poursuivant l'élution par un mélange de n-pentane-éther 3:1 on obtient l'aminocétone (II) et enfin par n-pentane-éther 1:1 l'alcool secondaire. (III).

Pendant la séparation des composants du mélange de réaction du t-BuMgCl sur la N-(p-méthoxyphénacyl)-pipéridine (II,  $\text{R}_2\text{N}$ ; pipéridinyl,  $\text{Ar} = \text{p} - \text{MeOC}_6\text{H}_4$ ), après l'isolement de la colonne de l'alcool tertiaire *II* on obtient un mélange d'alcool secondaire (III) et de l'aminocétone correspondante (II). Ce mélange est soumis à l'esterification à l'aide de chlorure de benzoyle, dans les mêmes conditions que pour l'ester (V) et le mélange est soumis à la chromatographie. Par élution avec n-pentane-éther 3:1 on sépare l'ester benzoïque (V) avec un rendement de 16%.

**Méthode B.** Dans 200 ml d'une solution étherée de 1 M de bromure d'arylmagnésium, préalablement titrée selon Gilman on ajoute goutte à goutte, en refroidissant et sous atmosphère d'azote, 0,14 mole d'aminocétone (IV) dans 250 ml de dibutyléther anhydre. Par chauffage progressif on distille l'éther jusqu'à ce que la  $t^0$  du mélange arrive à  $90^0$ . Ensuite on poursuit le chauffage pendant 8 h à  $80^0$ . Après hydrolyse et élimination du minéral, la couche organique est séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et le solvant est éliminé sous vide. Le résidu est fractionné et on obtient tout d'abord l'aminocétone (IV) et ensuite l'aminoalcool (I).

*Contrôle Pharmacologique.* La toxicité a été déterminée par augmentation progressive des doses intrapéritonéales à des groupes de 10 souris blanches. L'action antitrémorique a été déterminée par la méthode de l'An [23] tandis que l'action anticataléptique par la méthode de Pizzenburz [13]. L'activité anticholinergique sur l'intestin isolé du lapin a été étudiée par la formation de courbes sigmoïdes Ach avant et après l'administration de doses progressivement augmentées du produit à examiner. L'examen de l'action sur le diamètre de la cornée de l'oeil a été effectué par instillation de 50  $\mu\text{l}$  1% d'une solution

aqueuse de la substance sur la cornée ou par injection de 0,5 ml dans le conjonctivite des yeux d'un groupe de 5 lapins pour l'examen *in vivo* ou de 5 yeux de lapins récemment arrachés pour l'examen *in vitro*.

## Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ι Σ

Εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν περιγράφεται ἡ σύνθεσις σειρᾶς α-tert-βουτυλο-α-(διαλκυλαμινομεθυλο)-βενζυλικῶν ἀλκοολῶν. Ἡ γενομένη φαρμακολογικὴ μελέτη κατέδειξε, ἀναλόγως τοῦ εἴδους τῶν ὑποκαταστατῶν, ἀσθενῇ μέχρι ἰσχυρὰν ἀντι-παρκινσονικὴν δράσιν διὰ τὰ ἐν λόγῳ παράγωγα.

## BIBLIOGRAPHIE

1. J. J. Denton - W. B. Neier and V. A. Lauson, J. Am. Chem. Soc. **71**, 2053 (1949).
2. O. D. Priddle and Y. T. Oester, J. Am. Pharm. Assoc. **42**, 609 (1953).
3. B. Berkowitz and F. Elvermann, Arch. Neurol. Psychiat. **67**, 462, (1952).
4. K. R. Magee and R. N. De Jong, J. Am. Med. Assoc. **153**, 715, (1953).
5. A. Zier and L. J. Doshi, Neurology **4**, 682, (1954).
6. G. J. Salzberger, Clin. Med. **73**, 71, (1966).
7. D. W. Adamson - P. A. Barret and S. Wilkinson, J. Chem. Soc. **52**, (1951).
8. E. Montuschi - J. Phillips - F. Prescott and A. F. Green, Lancet, **1**, 583, (1952).
9. M. H. Alp and A. K. Grant, Med. J. Aust., **447**, (1969).
10. L. J. Bellamy, «The infra-red spectra of Complex Molecules», Chapman and Hall, London 1975, p. 14-36.
11. G. M. Everett - L. E. Blockus and I. M. Shepperd, Science **124**, 79, (1956).
12. I. L. Kerley - A. G. Richards - R. W. Begly - B. E. Abreu and L. C. Weaver, J. Pharmacol. Exp. Ther. **132**, 360, (1961).
13. A. Z. Z. Piznenburg - W. M. M. Honing and Z. M. Van Ros-sung, Phycopharmacologia, **45**, 65, (1975).
14. F. F. Blicke and E. S. Blake, J. Am. Chem. Soc. **52**, 235, (1930).
15. W. Heffe, Helv. Chim. Acta **47** (5), 1289, (1964).
16. H. Mörle and R. Feil, Arch. Pharm. **301**, 904, (1968).

17. R. Nathan and R. D. Allan, J. Org. Chem. **5**, 54, (1940).
  18. N. B. Chapman and D. J. Triggie, J. Chem. Soc. 1385, (1963).
  19. S. L. Shapiro - M. Soloway and L. Freedman, J. Am. Chem. Soc. **80**, 6060, (1958).
  20. O. Widman and E. Wahlberg, Ber. **44**, 2065, (1911).
  21. H. Bouget, Bull. Soc. Chim. Fr. 2082, (1965).
  22. N. J. Leonard and S. Gellfand, J. Am. Chem. Soc. **77**, 3272, (1955).
  23. S. Y. P'AN - R. Carioto - E. Timmens and J. E. Garpoeki, Arch. Intern. Pharmacodynamie, **120**, 222, (1959).
-