

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.—**γ-Lactones (2). Dérivés de γ-lactones avec intérêt Pharmacologique**, par E. Costakis - A. Lavidas - G. Fytas et G. Tsatsas*. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γεωργίου Τσατσᾶ.

Dans un recent travail nous avons généralisé la méthode de formation des γ-lactones de formule 1 par transposition intramoléculaire [1, 2].

A présent nous décrivons les transformations que nous avons effectuées à certaines γ-lactones en vue d'obtenir de nouvelles molécules qui pourraient présenter un intérêt pharmacologique.

Ces transformations concernent les structures 2, 5, 6, 8 - 10.

Ces nouvelles structures ont été imaginés en se basant sur de molécules classiques ayant des applications cliniques sur le système nerveux central [3, 4].

Pour la synthèse des poly-hydroxydérivés de formules 2, 5, 9 nous avons utilisé les résultats des relations entre structure et action d'un grand nombre d'alcools qui possèdent surtout de propriétés antispasmodiques et tranquillisantes [5, 6].

Quant aux dérivés α-méthylènes 8, cette structure a été basée, sur les preuves que nous possédons, que certaines sesquiterpène-lactones [7-9] ont de propriétés ongo-anastaltiques qui sont dues à la présence du groupe méthylénique qui possède de propriétés alkylotiques envers de groupes biologiques [9] avec action d'addition, type Michael (schéma I).

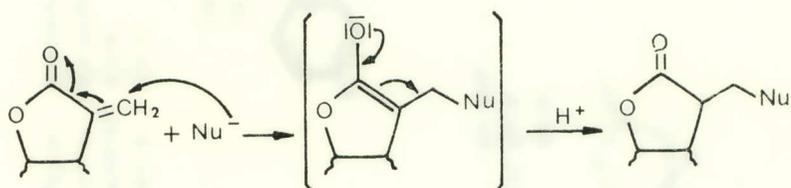
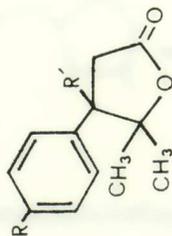


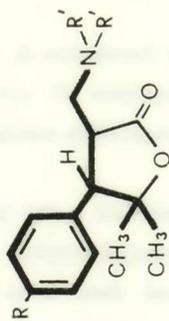
Schéma I.

Pourtant l'utilisation en thérapeutique de sesquiterpènelactones naturelles est très limitée à cause de leur grande toxicité [10] ce qui a conduit les chercheurs à la synthèse de produits analogues de synthèse [11-14].

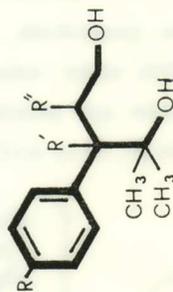
* Ε. ΚΩΣΤΑΚΗ - Α. ΛΑΒΙΔΑ - Γ. ΦΥΤΑ - Γ. ΤΣΑΤΣΑ, γ-Λακτόνια (2). Παράγωγα γ-λακτονών με φαρμακολογικόν ενδιαφέρον.



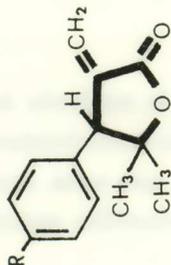
- 1 a. $R=H$ $R'=H$
 b. $R=OCH_3$ $R'=H$
 c. $R=H$ $R'=CH_3$



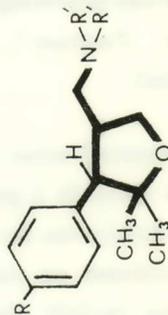
- 6 a. $R=H$ $NR'_2=N(CH_3)_2$
 b. $R=H$ $NR'_2=N(C_2H_5)_2$
 c. $R=OCH_3$ $NR'_2=N(CH_3)_2$
 d. $R=OCH_3$ $NR'_2=N(C_2H_5)_2$



- 2 a. $R=H$ $R'=H$ $R''=H$ $R'''=CH_2N(CH_3)_2$
 b. $R=H$ $R'=CH_3$ $R''=H$ $R'''=CH_2N(CH_3)_2$
 5 a. $R=H$ $R'=H$ $R''=CH_2OH$ $R'''=CH_2N(CH_3)_2$
 b. $R=OCH_3$ $R'=H$ $R''=CH_2OH$ $R'''=CH_2N(CH_3)_2$



- 8 a. $R=H$
 b. $R=OCH_3$



- 10 $R=H$ $NR'_2=N(CH_3)_2$

La route que nous avons suivie pour la synthèse de produits de formule 1, 2, 5, 6, 8, 10 est celle représentée au schéma II.

Pour la α -carboxylation qui a été le premier pas de transformation des γ -lactones à de produits pharmacologiquement actifs, nous avons utilisé le reactif «carbonate de méthylmagnésium» (MMC) ou reactif de Sti-

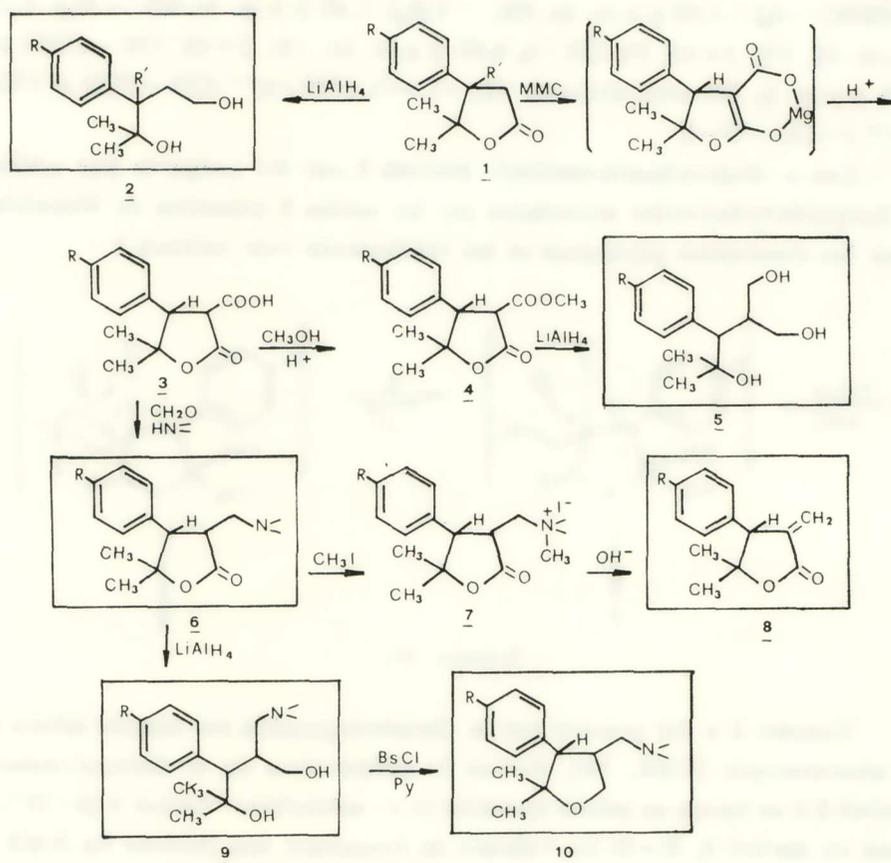


Schéma II.

les [15, 16] correspondant à la formule $\text{CH}_3\text{OMgOCOCH}_3$ et que l'on prépare par traitement de copeaux de magnésium pur avec du méthanol et dans une atmosphère de gaz carbonique dans DMF [16]. Pour la préparation de l'acide 3 la γ -lactone 1 $\text{R}'=\text{H}$ est soumise à l'ébullition dans un excès de MMC, et ensuite le mélange est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique à 30%. Les acides préparés avec leurs constantes

physiques et les rendements se trouvent sur le tableau I. De ces acides (3, R=H, OCH₃) ont été préparés les esters méthyliques par traitement au méthanol en présence d'acide chlorhydrique (tableau I).

La structure des acides (3) et des esters méthyliques (4) a été prouvée, en dehors des analyses élémentaires, par la spectroscopie NMR et IR. A titre d'exemple nous donnons les valeurs de l'acide 3, R=H dans δ (DMSO - d₆) : 1,02 p.p.m. (s, 3H, -CH₃), 1,45 p.p.m. (s, 3H, -H₃), 3,72 p.p.m. (d, 1H, J=13, Ph CH -), 4,65 p.p.m. (d, 1H, J=13, CH - COO) et 7,35 p.p.m. (s, 5H aromatiques). IR, ν C=O, 1780 cm⁻¹ (CO - OH) et 1765 cm⁻¹ (-CO - O -).

Les α -dialcoylaminométhyl - dérivés 6 ont été préparés par action de formaldéhyde/rmine secondaire sur les acides 3 (réaction de Mannich). Pour les constantes physiques et les rendements voir tableau I.

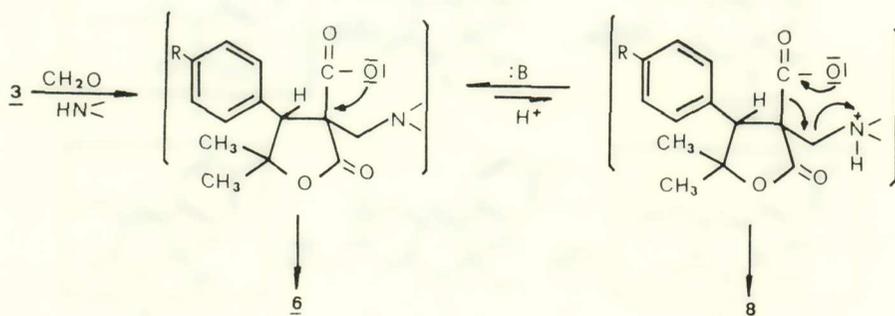
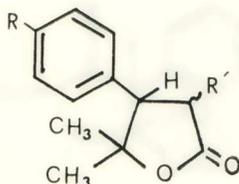


Schéma III.

Comme il a été prouvé par la chromatographie sur couche mince et la spectroscopie (NMR, IR), durant la préparation du α -dialcoylamino-dérivé 6 il se forme en petite quantité le α -méthylène-dérivé 8 (5 - 15 %). Pour ce dérivé 8, R=H les valeurs de fréquence des protons au NMR à δ (CDCl₃) sont. 0,98 p.p.m. (s, 3H - CH₃), 1,56 p.p.m. (s, 3H, -CH₃), 4,09 p.p.m. (t, 1H, J=3 Ph CH -), 5,53 p.p.m. (d, 1H, J=3, = CH), 6,43 p.p.m. (d, 1H, J=3, = CH) et 7,33 p.p.m. (br(m) 5H aromatiques). Les deux doubles sommets à δ 6,43 et δ 5,53 avec J=3 sont caractéristiques pour les deux protons méthyléniques [17, 18] et sont dus à une conjugaison avec le δ 4,09. Au spectre IR, ν C=O est 1752 cm⁻¹. Des spectres analogues (NMR, IR) possèdent aussi les dérivés 8, R=OCH₃.

Le mécanisme probable de la formation des dérivés α -dialcoylamino-méthyl - (6) et α -méthylène - (8) est donné au schéma III.

T A B L E A U I

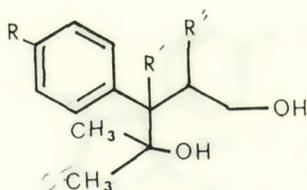


Ref.	R	R'	Rdt%	F°C	Solvent de recri- staln*	Formule molécu- laire **
3a	H	COOH	85	159-161	A	C ₁₃ H ₁₄ O ₄
b	OCH ₃	COOH	78	163-165	A	C ₁₄ H ₁₆ O ₅
4a	H	COOCH ₃	98	117-118	B	C ₁₄ H ₁₆ O ₄
b	OCH ₃	COOCH ₃	97	121-122	B	C ₁₅ H ₁₈ O ₅
6a	H	CH ₂ ⁺ NH(CH ₃) ₂ Cl ⁻	98	179-180	C	C ₁₅ H ₂₂ ClNO ₂
b	H	CH ₂ ⁺ NH(C ₂ H ₅) ₂ Cl ⁻	52	222-223	C	C ₁₇ H ₂₆ ClNO ₂
c	OCH ₃	CH ₂ ⁺ NH(CH ₃) ₂ Cl ⁻	91	166-167	C	C ₁₆ H ₂₄ ClNO ₃
d	OCH ₃	CH ₂ ⁺ NH(C ₂ H ₅) ₂ Cl ⁻	50	155-157	C	C ₁₈ H ₂₈ ClNO ₃

* A = Benzène, B = Benzène - éther de pétrole 40 - 60°, Éthanol absolu - éther anhydre.

** Les résultats analytiques (C, H et N) obtenus sont conformes aux normes exigées (± 0,4% de la valeur théorique).

TABLEAU II



Ref.	R	R'	R''	Rdt %	F° C	Solvent du recristal*	Formule moléculaire**
2a	H	H	H	96	83-84	D	C ₁₂ H ₁₈ O ₂
b	H	CH ₃	H	94	61-62	D	C ₁₃ H ₂₀ O ₂
5a	H	H	CH ₂ OH	90	125-126	A	C ₁₃ H ₂₀ O ₃
b	OCH ₃	H	CH ₂ OH	92	131-133	A	C ₁₄ H ₂₂ O ₄
9a	H	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂	92	117-118	D	C ₁₅ H ₂₅ NO ₂
b	H	H	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	96	102-103	D	C ₁₇ H ₂₉ NO ₂
c	OCH ₃	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂	96	108-109	D	C ₁₆ H ₂₇ NO ₃
d	OCH ₃	H	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	93	97-98	D	C ₁₈ H ₃₁ NO ₃

* A = Benzène, D = Éther-éther de pétrole 40-60°.

** Les résultats analytiques (C, H et N) obtenus sont conformes aux normes exigées ($\pm 0,4\%$ de la valeur théorique).

Les dérivés méthyleniques (8, R=H, OCH₃) ont été obtenus par transformation des produits α-dialcoylaminoethyles-(16), en sels d'ammonium quaternaire correspondants (7) (Schema II) et ensuite traitement de ces derniers par une solution de bicarbonate de sodium à 5 % (8, R=H, Rdt=98 %, F=93—94°, 8, R=OCH₃ Rdt=97 %, F=91—92°).

Les polyhydroxy-(2, 5) et polyhydroxyamino-dérivés (9) comme on peut voir au schema II, sont de produits de réduction des γ-lactones substituées 1, 4 et 6 à l'aide de LiAlH₄. Les réactions ont eu lieu dans l'éther à l'ébullition pendant 5h environ. Les constantes des dérivés préparés se trouvent au tableau II. Les structures des polyhydroxy- et polyhydroxy-amino-dérivés que nous avons préparés ont été établies, en dehors des analyses élémentaires, par les spectres NMR et IR.

Ci-dessous se trouvent les valeurs d'exemples représentatifs des groupes 2, 5 et 9.

NMR du composé 2a à δ(CDCl₃) = 1,15 p.p.m. [s, 6H(CH₃)₂-C—O] 1,80-2,30 p.p.m., (m, 2H—CH₂—O), 2,37-2,92 p.p.m. (m, 3H, —CH—C—OH, C—OH), 3,10-3,70 p.p.m. (m, 2H, —CH₂—) et 7,23 p.p.m. (s, 5H aromatiques). La présence et la position des groupes alcooliques aux fréquences 2,37-2,92 p.p.m. a été prouvée par l'addition de D₂O. I. R., νOH = 3200-3400 cm⁻¹.

NMR de la combinaison 5a dans le δ(DMSO-d₆) = 0,98 p.p.m. (s, 3H—CH₃), 1,15 p.p.m. (s, 3H, —CH₃), 2,23 p.p.m. (m, 1H, —CH—), 3,71 p.p.m. (d, 1H, PH—CH—), 3,22 p.p.m. [m, 4H, —C(CH₂O)₂], 4,58 p.p.m. (t, 1H, —OH), 5,01 p.p.m. (t, 1H—OH), 5,28 p.p.m. (s, 1H, —OH) et 7,21 p.p.m. (s, 5H, aromatiques). La position (4,58 p.p.m., 5,01 p.p.m. et 5,28 p.p.m.) des hydroxyles a été établie par addition de D₂O. I. R., νOH = 3150-3300 cm⁻¹.

NMR du composé 9a dans δ(CDCl₃) = 1,03 p.p.m. (s, 3H, —CH₃), 1,36 p.p.m. (s, 3H, —CH), 1,73-2,70 p.p.m. (m, 3H, —CH—CH₂—N), 2,30 p.p.m. s, 6H, —N(CH₃)₂, 2,83 p.p.m. (d, 1H, Ph—CH—), 3,30 p.p.m. (m, 2H, —CH₂O), 4,52-5,77 p.p.m. [br, 2H, 2(OH)] et 7,30 p.p.m. (m, 5H aromatiques).

La position des hydroxyles dans la région 4,52-5,77 p.p.m. a été établie par l'addition de D₂O. I. R., νOH = 3.300 cm⁻¹.

Pour la préparation enfin (19) du dérivé tetrahydrofurannique (10) a été utilisé le dihydroxyamino-dérivé 9a. Dans une solution du 9a dans

CH_2Cl_2 en présence de pyridine, on ajoute avec agitation et refroidissement en quantité équimoléculaire une solution de BsCl (p-bromobenzenesulfochlorure). Après l'addition le mélange est soumis à l'ébullition pendant 10 h. La base, sans purification ultérieure, est transformé en bromométhylate (Rdt = 79%, F = 219 - 220°).

RÉSULTATS PHARMACOLOGIQUES

Presque tous les produits, dérivés de transformation des lactones ont été soumis à un examen pharmacologique. En dehors de la toxicité par voie intrapéritonéale ou per os, ils ont été examinés pour l'action psychotrope [20], analgésique [21], anti-inflammatoire [22] antihistaminique [23] et spasmolytique [24, 25].

Cette étude pharmacologique n'a pas montré des actions intéressantes, sauf celles qui sont signalées au tableau III.

Plus intéressants sont les composés 6a et 6b qui ont montré une action papavérinique (10 mg/kg).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris dans l'appareil de Büchi et ne sont pas corrigés. De même, ne sont pas corrigés les points d'ébullition.

Les spectres NMR ont été enregistrés dans un appareil Varian EM-360 ou A-60 en utilisant la TMS comme référence interne.

Les spectres IR sont pris dans un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257 ou 521 dans le Nujol. Les analyses ont été faites dans les Laboratoires de Microanalyse du C.N.R.S. (France) et de Ciba-Geigy (Suisse). Pour les chromatographies sur couche mince et sur colonne, nous avons utilisé l'Aluminiumoxid G et Aluminiumoxid Standardisiert Ac II - III Absorption (Merk). Le développement a été fait dans une atmosphère d'iode.

T A B L E A U III
ACTIVITÉ BIOLOGIQUE

Ref.	LD ₅₀ mg/kg I. P. (P. O.)	Action Psychotrope DE ₅₀ mg/kg	Action Analgégique DE ₅₀ mg/kg	Action Spasmolytique De ₅₀ Papave- rine = 5 mg/kg
6a	300 (750)	inactif 30	14	10 (1/2)
6b	300 (600)	inactif 60	15	10 (1/2)
10	100	stimulant > 10	inactif > 10	inactif > 50
2a	300	inactif 100	100	100 (1/20)
5a	> 800 (> 2000)	stimulant 80	inactif 80	50 (1/10)
9a	175	inactif 40	20	50 (1/10)
9b	150	inactif 15	inactif 15	25 (1/5)

α -carboxylation des γ -lactones 1a et 1b (Préparation des lactone-acides 3a et 3b).

0,05 mole de γ -lactone 1a ou 1b est mélangé avec 100 ml d'une solution de carbonate de méthylmagnésium (MMC) et le mélange est chauffé à léger pendant 8h dans une atmosphère de CO_2 . Après refroidissement, le mélange est versé sous agitation dans 300 ml d'eau glacée et acidifiée avec une solution de HCl à 20%. Le produit solide est filtré, lavé à l'eau et traité avec une solution à 10% de carbonate de sodium. La solution est filtrée, acidifiée par l'acide chlorhydrique à 10% et laissée pendant une nuit.

Le produit solide qui se forme, est essoré, lavé à l'eau et séché. Les solvants de cristallisation, les constantes et les rendements se trouvent au tableau I.

Méthylesters des γ -lactone-acides 3a et 3b (Préparation des α -méthoxy-carbonyl- γ -lactones 4a et 4b).

Dans 50 ml de méthanol anhydre on fait passer sous refroidissement 5g de gaz chlorhydrique et on ajoute 0,03 mole de γ -lactone-acide 3a ou 3b. Le mélange est agité pendant une heure et ensuite l'excès de méthanol est éliminé en chauffant et sous vide. Les méthylesters préparés se trouvent au tableau I.

α -dialcylamino-méthyl- γ -lactones 6a-6b.

0,02 mole de γ -lactone-acide 3a ou 3b est traité avec 0,1 mole d'une solution de diméthylamine ou diéthylamine dans 20 ml d'éthanol. On y ajoute goutte à goutte 5 ml d'une solution de formaldéhyde à 35%, en refroidissant. Le mélange est agité à la t^0 ambiante pendant 24h. (La marche de la réaction est contrôlé par chromatographie sur couche mince). On concentre le mélange, on traite le résidu à l'eau et on extrait à l'éther. Les couches éthérées sont lavées à l'eau, séchées et le solvant est éliminé. Le résidu huileux est dissous dans l'éther anhydre et aci-

difié par une solution étherée de gaz chlorhydrique. Le solide est essoré, lavé à l'éther et séché. Les solvants de cristallisation et les constantes physiques se trouvent au tableau I.

A partir des solutions étherées après élimination du sel chlorhydrique, par passage à travers une petite colonne d'oxyde neutre d'aluminium et élimination de l'éther on obtient l' α -méthyl- γ -lactone 8a ou 8b, suivant la matière première utilisée, avec un rendement de 5 - 15 %.

α -méthylène- γ -lactones 8a et 8b.

On prépare l'iodométhylate de l' α -diéthylamino-méthyl- γ -lactones 6a ou 6d à partir de 0,01 mole de base. Le sel est mis en suspension dans 50 ml de méthylènechlorure (CH_2Cl_2), on ajoute 20 ml d'une solution de bicarbonate de sodium à 5% et le mélange est chauffé avec agitation dans un b. marie pendant 1 heure. Ensuite il est extrait à l'éther et la couche organique est passée à travers une colonne d'oxyde d'aluminium. Après élimination du solvant le résidu est recristallisé dans un mélange d'éther-n-pentane.

α -méthylène- γ -lactone 8a. Rdt = 98 %, F = 93 - 94°.

A n a l y s e	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$
Calc. %	C 77,20 H 6,98
Tr. %	C 77,37 H 7,05

α -méthylène- γ -lactone 8b. Rdt = 97 %, F = 91 - 92°.

A n a l y s e	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$
Calc. %	C 72,39 H 6,94
Tr. %	C 72,49 H 6,97

Reduction des γ -lactones substituées (1a, b, 4a, b et 6a - d). Préparation des polyxydroxy (2a, b et 5a, b) et polyhydroxy-amino-derivés (9a - d).

0,04 mole de LiAlH_4 sont suspendus dans 100 ml d'éther anhydre (ou mélange éther anhydre - THF) et sous agitation on ajoute goutte à

goutte 0,03 mole de γ -lactone substituée, dissoute dans 100 ml d'éther anhydre. Après l'addition le mélange est soumis à l'ébullition avec agitation pendant 5 h. Le mélange est hydrolysé, au debut par l'eau et ensuite avec NaOH à 10%, essoré et lavé avec THF. Les solutions organiques sont sechées (Na_2SO_4), les solvants sont distillés et le résidu est recristallisé. Les solvants de cristallisation, les constantes physiques et les rendements se trouvent au tableau II.

Bromométhylate du diméthyl-5,5 phényl-4 diméthylaminométhyl-3 tetrahydrofurane (10).

0,03 mole de dihydroxy-1,4 diméthylaminométhyl-2 méthyl-4 phényl-3 pentace (9a) (ou méthyl-4 phényl-3 diméthylaminométhyl-2 pentanediol-1,4) sont dissous dans 25 ml de CH_2Cl_2 et additionnés de 9,6 g de pyridine. En refroidissant et sous agitation on ajoutent goutte à goutte 0,03 mole de p-bromobenzenesulfonylchloride dissous dans 30 ml de CH_2Cl_2 . Après la fin de l'addition du réactif le mélange sous agitation est soumis à l'ébullition pendant 24 heures. Ensuite il est traité à l'eau, extrait à l'éther, les solutions étherées sechées (Na_2SO_4) et ensuite passées à travers une petite colonne d'oxyde d'aluminium. Après l'élimination des solvants le résidu est dissous dans 50 ml d'acétone anhydre. On fait barboter dans la solution du bromure de méthyle. Le mélange est laissé pendant 24 heures à la t^0 ambiante, on ajoute un grand volume d'éther et le résidu qui se forme est essoré.

Il est recristallisé dans un mélange alcool absolu-éther anhydre. Rdt = 79%, F = 219 - 220°.

A n a l y s e $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{BrNO}$

Calc. % C 58,54 H 7,93 N 4,27 Br 24,35

Tr. % C 58,39 H 7,86 N 4,42 Br 24,65

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ι Σ

*Η παρούσα εργασία περιλαμβάνει την σχεδίασιν, την σύνθεσιν και τὸν φαρμακολογικὸν ἔλεγχον μιᾶς νέας σειρᾶς παραγῶγων γ -λακτονῶν. Ἀπὸ συνθε-

τικῆς πλευρᾶς περιλαμβάνει τὴν παρασκευὴν α-διαλκυλαμινομεθυλο-(6), α-μεθυλενο-(8), πολυυδροξυ-(2-5), φουρανικά (10) καὶ πολυυδροξυαμινο-(9), παράγωγα ὠρισμένων γ-λακτονῶν (1). Ὅλα σχεδὸν τὰ παράγωγα ὑπεβλήθησαν εἰς φαρμακολογικὸν screening. Ἐνδιαφέρον παρουσίασαν ὠρισμένα παράγωγα (6a, b) μὲ σπασμολυτικὴν δρᾶσιν.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tsatsas, Ann. Chim., I, 342 (1946).
2. E. Costakis - A. Lavidas et G. Tsatsas (en cours de publication).
3. M. Martin - Smith - G. A. Smail et J. B. Stenlake, J. Pharm. Pharmacol., **19**, 561 (1967).
4. A. Burger, «Medicinal Chemistry», 3d ed., Vol. 2, Wiley - Interscience, New York, p. 1926 (1970).
5. —, «Medicinal Chemistry», 3d, ed., Vol. 2, Wiley - Interscience, New York, p. 1397 (1970).
6. W. J. Close et M. A. Spielman, «Medicinal Chemistry». W. H. Hartung, ed., Vol. 5, Wiley, New York, p. 1 (1961).
7. S. M. Kupchan - M. A. Eakin et A. M. Thomas, J. Med. Chem. **14**, 1147 (1971).
8. —, T. J. Giacobbe - I. K. Krull - A. M. Thomas - M. A. Eakin et D. C. Fessler, J. Org. Chem. **35**, 3539 (1970).
9. —, D. C. Fessler, M. A. Eakin et T. J. Giacobbe, Science, **168**, 376 (1970).
10. G. A. Howie - P. E. Manni et J. M. Cassady, J. Med. Chem., **17**, 840 (1974) and references therein.
11. A. Grieco, Synthesis, 67 (1975), and references therein.
12. —, A. Noguez - Y. Masaki - K. Hiroi - M. Nishizawa, J. Med. Chem., **20**, 71, (1977).
13. K. - H. Lee - Y. - S. Wu - I. S. Hall, J. Med. Chem. **20**, 911 (1977).
14. S. S. Dehal - B. A. Marples - R. J. Stretton - J. R. Traynor, J. Med. Chem., **23**, 90 (1980).
15. M. Stilles et H. Finkbeiner, J. Amer. Chem. Soc., **81**, 505, (1959).
16. H. Finkbeiner, J. Org. Chem., **30**, 3414 (1965).
17. W. Hertz - O. S. Subramanian et J. A. Geissman, J. Org. Chem., **33**, 3743, (1968).

18. W. Hertz - Y. Sumi - W. Sudarsanam et D. Raulais, *J. Org. Chem.* **32**, 3658 (1967).
19. D. D. Reynolds et W. O. Kenyon, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1593 (1950).
20. S. Courvoisier, *J. Clin. Exp. Psychopath.*, **17**, 25 (1956).
21. E. Siegmund - R. Cadmus et G. Lu, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **95**, 729 (1957).
22. C. A. Winter - E. A. Risley et G. W. Nuss, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **iii**, 544 (1962).
23. R. Magnus, *Arch. Ges. Physiol.*, **102**, 123 (1904).
24. J. C. Pomaret - M. Sergand - ody - B. Pourrias et G. Huguet, *Thérapie*, **24**, 109 (1969).
25. G. M. Everett et R. M. Richards, *J. Pharmacol.*, **81**, 402 (1944).