

NOUVELLES SYNTHÈSES DU CHLOROPRACTOLOL : MARQUAGE AU ^{14}C , ^2H , ^3H .

Jean-François PILICHOWSKI et Denise GODENECHÉ,
Unité INSERM U 71, Etudes Métaboliques des Molécules Marquées,
B. P. 184, 63005 CLERMONT-FERRAND CEDEX FRANCE et,
Laboratoire de Biophysique, Faculté de Médecine, Université
Clermont 2, CLERMONT-FERRAND.

/ SUMMARY /

The exchange reaction between benzoyl chloride and $[1-^{14}\text{C}]$ chloroacetic acid produced $[1-^{14}\text{C}]$ -chloroacetic chloride in good yield. The reagent thus prepared reacted with 1-[(4-aminophenoxy)], 3-isopropylamino, 2-propanol to give $[1-^{14}\text{C}]$ chloropractolol (Specific activity : 230 $\mu\text{Ci}/\text{mmole}$). The synthesis of this deuterium and tritium labelled compound, by reduction of the corresponding carbonyl group with sodium borohydride is also described (Specific activity : 6,1 mCi/mmole).

/ RESUME /

Le chlorure de l'acide chloracétique $[1-^{14}\text{C}]$ a été obtenu, avec de bons rendements, par réaction d'échange entre le chlorure de benzoyle et l'acide chloracétique- $[1-^{14}\text{C}]$. L'acylation de 1'[(amino-4 phénoxy)-1, isopropylamino-3, propanol-2], par le réactif ainsi préparé a permis d'obtenir le Chloropractolol $[1-^{14}\text{C}]$ avec une activité spécifique de 230 $\mu\text{Ci}/\text{mmole}$. Nous décrivons également la synthèse du Chloropractolol deutérié et tritié (Activité Spécifique : 6,1 mCi/mmole) sur la position géminée avec le groupement hydroxyle.

/ INTRODUCTION /

L'abondante littérature relative aux drogues possédant des propriétés β -bloquantes montre l'intérêt que peuvent présenter ces produits tant sur le plan fondamental que pour leur utilisation en thérapeutique humaine. Parmi la variété des produits étudiés, une attention toute particulière a été accordée au practolol⁽¹⁾ ($\frac{1}{2}$ a).

Du point de vue structural, la mise en place d'un groupement chloracétamide sur une molécule dont on connaît l'action biologique permet généralement soit d'en renforcer les propriétés, soit d'induire un effet retard.

Les propriétés du chloropractolol ($\frac{1}{2}$) décrites par EREZ⁽³⁾, semblent confirmer cette affirmation : il présenterait la particularité de former des complexes drogue-récepteurs β_1 très stables et même beaucoup plus stables que ceux formés à partir du practolol lui-même.

Ces résultats n'ont pas été confirmés par les travaux de KENAKIN et BLACK⁽²⁾ qui mettent en évidence des propriétés tout à fait comparables pour les deux drogues.

En vue d'une étude pharmacocinétique, nous nous sommes proposés de marquer le chloropractolol par des émetteurs β dans différentes positions : cette étude entreprise au laboratoire pourra éventuellement permettre d'apporter un élément de réponse aux controverses dont ce produit fait l'objet quant à la sélectivité de son action et de sa fixation sur les récepteurs bêta-adrénergiques cardiaques. Elle contribuera, en outre, à une meilleure connaissance des mécanismes d'action des β -bloquants.

/ METHODE /

Nous avons choisi d'introduire un atome ^{14}C en position 1 du groupement chloracétamide : c'est en effet de cette fonction chimique particulière que dériveraient les propriétés spécifiques du produit.

Dans un deuxième temps, nous avons introduit un autre émetteur β dans la partie amino-alcoolique de la molécule. A notre connaissance aucun marquage de ce groupement fonctionnel commun à toutes les drogues adrénolytiques n'a été publié à ce jour. La mise en place d'un atome de tritium dans cette position, outre l'avantage de se situer sur un site

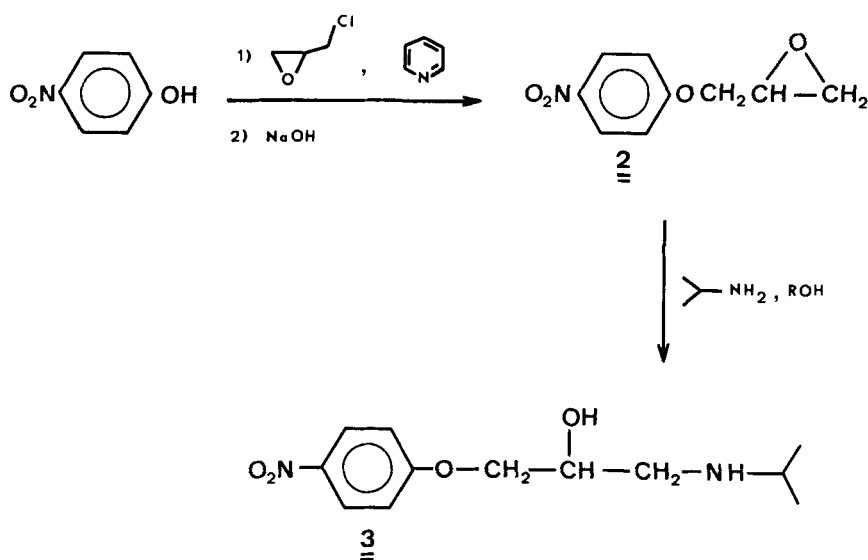
devant offrir le minimum d'échanges avec le milieu biologique permet d'atteindre de bonnes activités spécifiques.

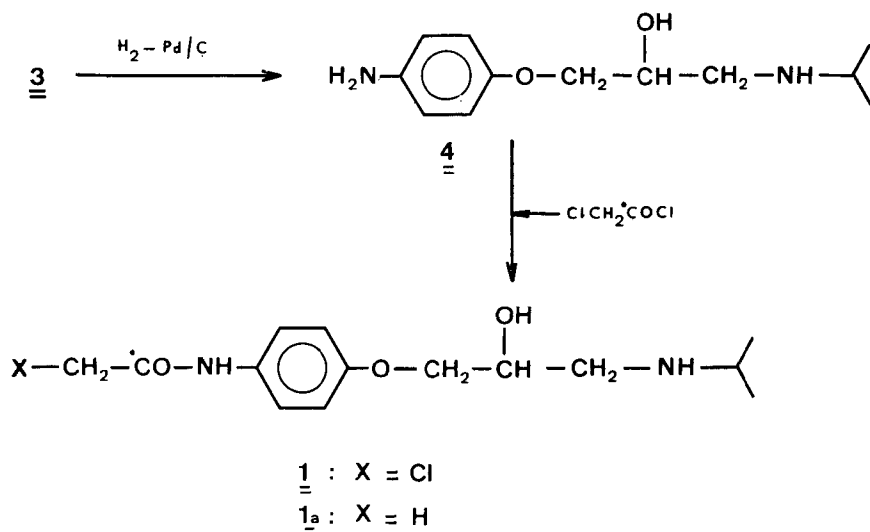
Bien que le mécanisme de réduction des cétones par les borohydrures alcalins soit connu et que l'on admette l'introduction d'un ion hydrure par addition sur le carbone du carbonyle, nous avons voulu vérifier la sélectivité de l'attaque du réactif en préparant l'homologue deutérié d'un intermédiaire de la synthèse.

SYNTHÈSE

1) - MARQUAGE AU CARBONE ^{14}C

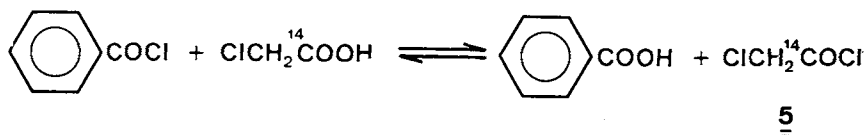
La méthode utilisée illustrée par le schéma A est calquée sur la préparation du propanolol par Gonzalès⁽⁴⁾. La condensation du nitro-4 phénol sur l'épichlorhydrine en présence d'une quantité catalytique de pyridine conduit à la chlorhydrine (1,2) qui, en milieu basique se cyclise en époxyde (2). L'action d'un large excès d'isopropylamine est nécessaire⁽⁵⁾ à l'obtention du seul amino-alcool attendu. La réduction du dérivé nitré(3) par hydrogénation catalytique est quantitative et permet d'obtenir l'amine(4) décrite par ailleurs⁽⁶⁾.





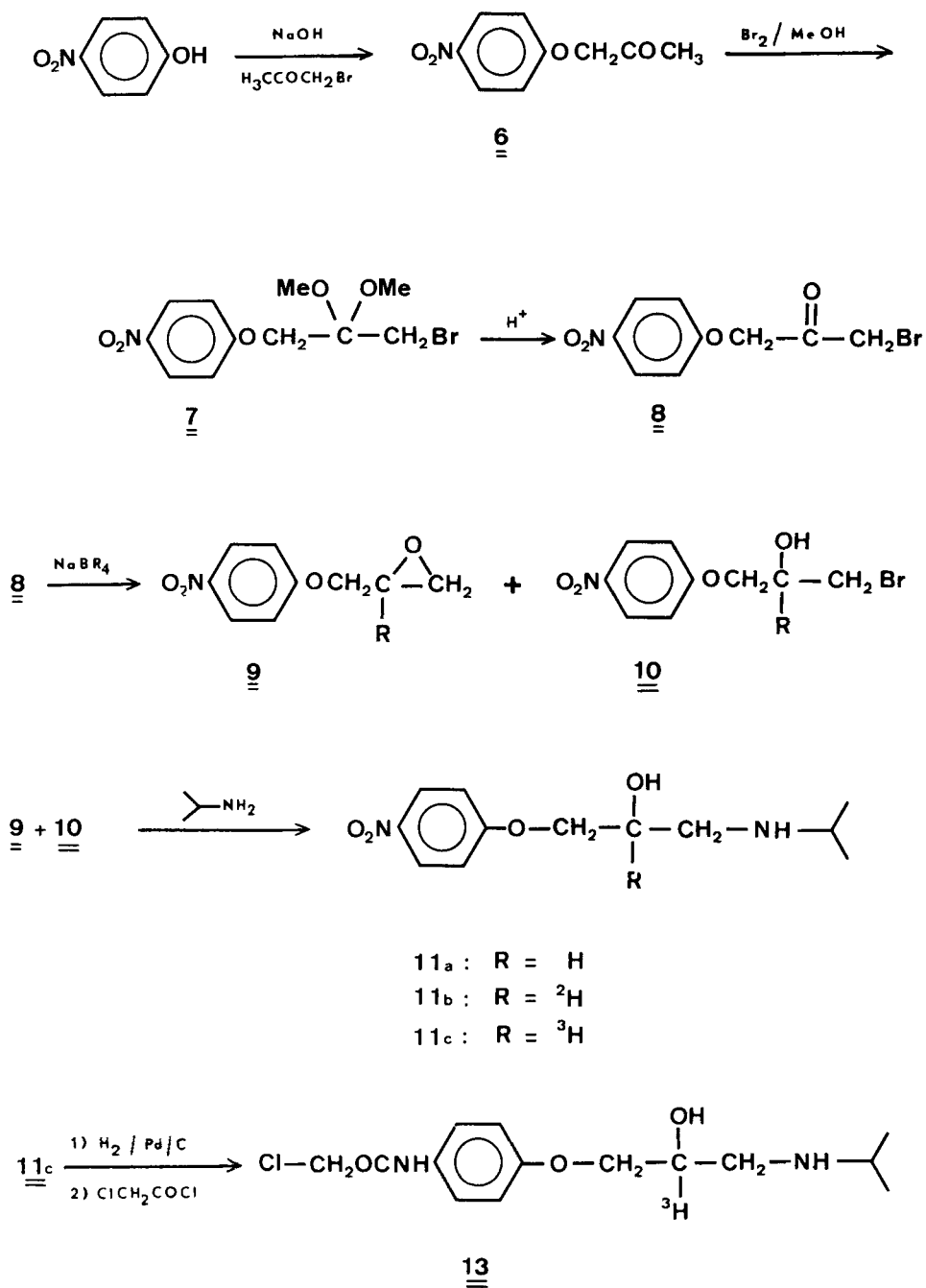
SCHEMA A

Aux méthodes classiques de synthèse des chlorures d'acides nous avons préféré celle de Brown⁽⁷⁾, pour la préparation de chlorure de l'acide chloracétique marqué au ^{14}C , à partir de l'acide correspondant : la réaction d'échange avec le chlorure de benzoyle en excès, (Schéma B) suivie d'une distillation permet d'obtenir un produit pur ($\underline{\underline{5}}$) avec de bons rendements.



SCHEMA B

La condensation du chlorure d'acide ainsi préparé sur l'amine aromatique ($\underline{\underline{4}}$) (la fonction amine aliphatique est bloquée sous forme de chlorhydrate) est suffisamment rapide dans un mélange eau-acétone pour que la moitié environ seulement du réactif soit hydrolysée au cours de la réaction : ces pertes inévitables sont compensées par la facilité des manipulations et l'obtention rapide d'un produit pur cristallisé.



SCHEMA C

2) - MARQUAGE AU TRITIUM ET DEUTERIUM (Schéma C)

La cétone 6 est préparée par condensation du nitro-4 phénol sur la bromacétone dans le DMF.

L'orientation sélective de la bromation de cette cétone méthylée n'a lieu que dans des conditions réactionnelles très particulières : l'utilisation d'autres solvants que le méthanol (éther, dioxane, THF...) ou d'autres agents de bromation (PTT, Complexe Brome-dioxane) ne conduit qu'à des mélanges quelques fois fort complexes. Ce problème a été envisagé de manière approfondie par A. MARQUET⁽⁸⁾. L'hydrolyse de l'acétal (7), très stable, permet d'aboutir à la cétone bromée attendue (8).

L'emploi d'un excès relativement important de borohydrure de Na au cours de la réduction du carbonyle conduit à un mélange d'halohydrine et d'époxyde où le produit cyclisé est en forte proportion, comme le montre le spectre RMN. La présence de produit non cyclisé n'étant pas gênante pour la réaction suivante, nous avons travaillé sur le mélange. Après condensation de l'isopropylamine, on obtient le produit 11a dont les propriétés spectrales, le point de fusion, le comportement en chromatographie sont identiques à ceux du produit 3 obtenu dans le Schéma A.

L'introduction du deuterium s'effectue dans les mêmes conditions réactionnelles, en utilisant NaB D₄. Le mélange, (9 + 10), brut de réduction, ne permet pas une analyse précise. Par contre la comparaison des spectres de RMN, de 11a et 11b, permet de déterminer sans ambiguïté la position du deuterium. Seuls les massifs compris entre 4,3 - 3,8 ppm et 4,2 - 4 ppm respectivement pour 11a et 11b ne sont pas superposables. Le premier est un multiplet complexe intégrant pour 3 protons, attribuable au (-CH₂-O) et proton en α de l'hydroxyle tandis que le second est un singulet déformé (-CH₂-O-) intégrant pour 2 protons.

La préparation du produit tritié 11c s'effectue de manière légèrement différente (voir partie expérimentale), ceci afin d'obtenir une activité spécifique maximum.

La synthèse de chloropractolol tritié 13 se poursuit selon les conditions réactionnelles mises au point et décrites dans le Schéma A.

/ PARTIE EXPERIMENTALE /

Indications Générales :

Les points de fusion, non corrigés, ont été mesurés sur un appareil de type "tube capillaire" METTLER FPI. Les spectres Infra-Rouge (I. R) ont été enregistrés sur un appareil Perkin ELMER 257. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil JEOL C 60 H à 60 MHz : les déplacements chimiques sont donnés en ppm (TMS = 0), les couplages en Hertz.

L'évolution des réactions, la pureté des produits ont été déterminés en C. C. M. de Silice (Kieselgel 60 F 254 Merck) ou d'Alumine (Alumine oxyde neutral type E, F 254 Merck).

Les produits radioactifs ont été chromatographiés (20 cm) seuls et en mélange avec un échantillon authentique de produit froid : leur révélation a été réalisée grâce à un appareil de type PANAX équipé d'une sonde à cristal plat d'iodure de sodium activée au Thallium.

Les mesures de radioactivité spécifique ont été réalisées dans un scintillateur liquide MARK I Nuclear CHICAGO.

(Nitro-4' Phénoxy)-1, époxy-2,3, propane : 2

A une suspension de nitro-4 phénol (55,6 g. : 0,4 mole) dans l'épichlorhydrine (110 g : 1,19 mole), on ajoute une quantité catalytique de pyridine (800 mg : 1,01 mmole). Le mélange est chauffé à 90° C pendant 6 heures.

Après retour à température ambiante, on extrait au Chloroforme de la manière habituelle.

L'huile visqueuse obtenue est mise en suspension dans de la soude 5 N (150 ml) à laquelle on ajoute du méthanol (50 ml). Après une heure d'agitation vigoureuse, on filtre le solide obtenu, le lave à l'eau jusqu'à neutralité, puis au méthanol (3 x 50 ml). On peut recrystalliser dans l'éthanol. On obtient finalement 50 g (64 %) de 2 sous forme d'un précipité floconneux.

Fusion : 66 - 67° C Litt.⁽⁹⁾ : 67° C

IR_{CHCl₃} : 1600 cm⁻¹

RMN_{CDCl₃} : 8,30 : d(J = 9 Hz), 2H ; 7,05 : d(J = 9 Hz), 2H ;
4,48 : m, 1H ; 4,05 : m, 1H ; 3,7 à 3,3 : m, 1H ;
3,2 à 2,7 : m, 2H.

(Nitro-4' phénoxy)-1 isopropylamino-3, propanol-2 : 3

Une suspension de l'époxyde 2 (1,95 g : 1 mmole) dans le n-propanolol (20ml), est ajouté à l'excès d'isopropylamine (20 ml), refroidi à 0° C. Après une heure d'agitation et de réaction à cette température, on ramène à 20° C et laisse réagir pendant une nuit.

On évapore les solvants sous pression réduite et reprend le résidu huileux obtenu par un mélange d'HCl (20 ml, sol. aq. 0,5 N) et de CHCl₃ (20 ml). On lave la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle (2 x 10 ml) puis neutralise avec du carbonate de Na ; on répète le processus deux fois.

Le produit 3 est obtenu sous forme de précipité qui est filtré, lavé à l'eau, séché (1,52g, P = 60 %)

Anal : C₁₂H₁₈N₂O₄ : C. H. N

Fusion : 86-87,5° C

I.R._{CHCl₃} : 3600, 1600, 1590 cm⁻¹

R.M.N._{CDCl₃} : 8,02 : d(J = 9 Hz), 2H ; 6,83 : d(J = 9 Hz), 2H ;
4,3 à 3,8 : m, 3H ; 3,28 : s, 2 H ; 3,10 à 2,40 m,
3H ; 1,1 : d(J = 6 Hz).

Un échantillon est dissous dans l'éthanol. On rajoute une solution d'HCl dans l'éther : le chlorhydrate est recueilli sous forme de précipité : Fusion $157 - 158^\circ \text{C}$ (Litt. ⁽¹⁰⁾ : $160 - 161^\circ \text{C}$).

(Amino-4' phénoxy)-1, Isopropylamino-3, Propanol-2 : 4

On prépare une solution du dérivé nitré 3 ($1,03 \text{ g} : 4,06 \text{ mmoles}$) dans le méthanol (20 ml) et rajoute 10 mg. de palladium sur charbon.

On maintient une légère pression d'hydrogène au-dessus de la suspension fortement agitée, à température ordinaire, jusqu'à absorption du volume théorique (1 heure) : on laisse sous pression pendant 3 heures supplémentaires puis filtre et évapore le solvant.

On obtient l'amine 4 sous forme cristallisée, avec un rendement quantitatif.

Fusion : $129-130^\circ \text{C}$ Litt ⁽⁹⁾ : $125-126^\circ \text{C}$

I.R. CHCl_3 : $3560 ; 1610 \text{ cm}^{-1}$

RMN CDCl_3 : $7 \text{ à } 6,60 : \text{m}, 4 \text{ H} ; 4,2 \text{ à } 3,8 : \text{m}, 3 \text{ H} ; 3,4 \text{ à } 2,3 : \text{m}, 7 \text{ H} ; 1,1 : \text{d} (J = 6 \text{ Hz}), 6 \text{ H}.$

- Chlorure de l'acide $[1-^{14}\text{C}]$ chloracétique : 5

L'acide $[1-^{14}\text{C}]$ chloracétique ($4,72 \text{ mg} : 0,50 \text{ mmole}$; activité spécifique : 48 mCi/mmmole) (Amersham and Cie). est placé dans un appareil à microdistillations. On ajoute l'acide chloracétique froid ($929 \text{ mg} : 0,983 \text{ mmole}$) puis le chlorure de benzoyle ($4,2 \text{ ml} : 3,65 \text{ mmoles}$) fraîchement distillé.

On porte progressivement la température jusqu'à 160°C . Le chlorure de l'acide $[1-^{14}\text{C}]$ chloracétique distille doucement. Après 5 h. de réaction à cette température, on recueille 658 mg ($5,82 \text{ mmole}$, $\text{r} = 60 \%$) de liquide limpide 5, que l'on utilise immédiatement.

- [(Isopropylamino-1, hydroxy-2) - propoxy] - 4', chloracetanilide (1-¹⁴C) :
Chloropractolol (1-¹⁴C) : 1

Une suspension de l'amine 4 (675 mg : 3,01 mmoles) dans un mélange d'eau (3,2 ml) et d'acétone (3,2 ml) est maintenue à 0° C. On amène doucement le mélange à pH 6 avec HCl concentré.

Après addition de quelques gouttes de la solution du chlorure préparé précédemment, dans l'acétone (2 ml), le pH diminue jusqu'à une valeur comprise entre 3,5 et 4,5. On laisse trois minutes à cette valeur puis ramène le pH à 6 par addition de soude normale. On recommence le processus jusqu'à addition complète du réactif et laisse à pH 4 une heure supplémentaire.

On filtre, refroidit à 0° C puis neutralise avec KHCO₃ (pH > 10). Le précipité floconneux, est filtré, lavé à l'eau (3 x 5 ml) et à l'acétone (1 x 5 ml) puis, séché.

On recueille 700 mg (η : 77 %) de chloropractolol [1-¹⁴C] (1) sous forme de poudre blanche, homogène en CCM.

Fusion : 120-122° C

IR_{CHCl₃} : 3400, 1680 cm⁻¹

RMN_{CDCl₃} : 8,5 à 8,2 : m, 1 H ; 7,54 : d(J = 9 Hz) ;
 6,94 : d(J = 9 Hz), 2 H ; 4,20 : s, 2 H ;
 4,18 à 3,8 : m, 3 H ; 3,20 à 2,6 : m, 5 H ;
 1,10 : d(J = 6 Hz), 6 H.

CCM _{Silice}	Et OH 95	} Rf = 0,66	EtOH 50	} Rf = 0,80
	H ₂ O 4		AcOH 50	
	NH ₃ 1			

Le produit est dissous dans l'éthanol (5 ml) et refroidi à 0° C. On rajoute une solution (3 mmoles) d'HCl dans l'éther, puis de l'éther anhydre.

Le précipité obtenu, filtré, séché, est redissous dans l'éthanol chaud (50° C). Après refroidissement, on ajoute de l'éther, puis filtre.

On obtient le chloropractolol [1-¹⁴C] (720 mg : 2,14 mmoles) pur, chimiquement et radiochimiquement (> 98 %) sous forme de chlorhydrate hydrosoluble.

Activité spécifique : 230 μ Ci/mmmole

CCM _{Alumine}	n BuOH	60	} Rf = 0,80
	Ac OH	25	
	H ₂ O	15	

Fusion : 148-149° C

Litt. (11) 147-149° C

(Nitro-4, phénoxy)-1 propanone : 6

Une solution de paranitrophénol (27,8 g : 0,2 moles) dans le DMF (250 ml) est agitée mécaniquement. On rajoute le carbonate de sodium (42,4 g : 0,1 mmole) puis la solution de la Bromacétone (27,54 g, 0,2 mole) dans le DMF (75 ml), en une heure environ. La température est élevée à 60° C (température int.). Après deux heures de réaction, on refroidit et verse l'ensemble dans l'eau (500 ml), puis extrait au chloroforme. On lave la phase organique de nombreuses fois avec une solution de soude 0,5 N (10 x 50 ml) et évapore ; on dissout le produit obtenu dans de l'éthanol à chaud, filtre, refroidit.

On obtient la cétone 7 que l'on peut recristalliser dans AcOEt (ρ = 80 %)

Fusion : 81-82° C Litt⁽¹²⁾ 81° C

Anal : $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_4$: C, H, N

$\text{IR}_{\text{CHCl}_3}$: 1725 cm^{-1}

$\text{RMN}_{\text{CDCl}_3}$: 8,30 : d(J = 9 Hz), 2 H ; 7,02 : d(J = 9 Hz), 2 H ;
4, 80 s, 2 H ; 2,25 s, 3 H

(Nitro-4, phénoxy)-1, Bromo-3, propanone diméthyl acétal : 7

On prépare une solution de cétone 6 (2,80 g : 1,34 mmole) dans le méthanol (40 ml). On rajoute rapidement, le brome (4,1 ml : 8 mmoles) en une fois.

On laisse la solution à 40° C (Ext.) pendant 6 h, puis refroidit et ajoute une solution N de bisulfite de Na dans l'eau (10 ml). On verse dans l'eau (150 ml) et filtre le précipité obtenu. Après lavages à l'eau (3 X 30 ml), on recristallise dans l'éthanol aqueux (90 %) : on obtient finalement 2,70 g (ρ = 63 %) de produit 8

Fusion : 100-101° C

I R : 2820, 1595, 1340 cm^{-1}
 CHCl_3

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Br NO}_5$: C, H, N.

$\text{RMN}_{\text{CDCl}_3}$: 8,30 : d(J = 9 Hz), 2 H ; 7,08 : d(J = 9 Hz), 2 H
4,22 : s, 2 H ; 3,62 : s, 2 H ; 3,32 : s, 6 H.

(Nitro-4, phénoxy)-1, Bromo-3, propanone : 8

On agite vigoureusement une suspension d'acétal 7 (5,5 g : 1,72 mmole) dans l'acide sulfurique 5 N (100 ml) à 80 ° C pendant 24 Heures.

On filtre et lave à l'eau jusqu'à neutralité ; on recristallise dans l'éthanol aqueux (80 %). Après séchage, on obtient (3,85 g : ϵ = 82 %) la cétone bromée 8.

Fusion : 103-104° C

IR_{CHCl₃} : 1735, 1595, 1345 cm⁻¹

C₉H₉Br NO₄ : C H N

RMN_{CDCl₃} : 8,28 : d(J = 9 Hz), 2 H : 7,02 : d(J = 9 Hz), 2 H ;
4,96 : s, 2 H ; 4,10 : s : 2 H.

Réduction de la cétone 8 par NaBH₄ : 11 a

A une solution de borohydrure de sodium (80 mg : 2,22 mmoles) dans l'éthanol (6ml) refroidie à 0° C, on ajoute goutte à goutte la solution de cétone 8 (1,096 mg : 4 mmoles) dans le même solvant. Après addition, on laisse revenir à 25° C et laisse à cette température pendant 3 heures. On rajoute 2 ml d'eau et agite pendant 15 mn.

On évapore la plus grande partie des solvants : reprend par CHCl₃ (50 ml) et lave à l'eau (3 x 20 ml). On sèche (Mg SO₄) et évapore. On obtient une huile visqueuse (850 mg) dont le spectre RMN montre la présence d'un mélange 9 et de la bromhydrine correspondante 10.

La condensation de l'isopropylamine sur ce mélange conduit au dérivé 11 a (identique à 2 - schéma A) avec un ρ de 60 %.

Réduction par $\text{Na B}^2\text{H}_4$: 11 b

Les mêmes conditions réactionnelles que pour l'obtention de 11a sont reproduites, en utilisant du borohydrure de sodium deutérié. Le produit 11 b est préparé avec un rendement comparable ($\epsilon = 60\%$). IR, Fusion, C.C.M. identiques à 11 a et à 3.

$\text{RMN}_{\text{CDCl}_3}$: 8,02 : d(J = 9 Hz), 2 H ; 6,85 : d(J = 9 Hz), 2 H
 4,1 : s, 2 H ; 3,2 à 2,35 : m, 3 H
 1,1 : d(J = 6 Hz)

(Nitro-4', phénoxy)-1, isopropylamino-3, (^3H)-2, propanol-2 : 11c

. 1) Une suspension de la cétone 8 (512 mg : 1,86 mmoles) dans l'éthanol (10 ml) est ajoutée au borohydrure de Na tritié (activité totale 30 mCi environ) en défaut (< 1 mg).

On laisse sous agitation pendant une nuit (atmosphère d' N_2), puis rajoute 50 mg de borohydrure de Na froid et laisse reposer 3 heures.

On ajoute de l'eau (2 ml) puis évapore la majeure partie des solvants. On reprend par du chloroforme (50 ml), lave à l'eau (2 x 10 ml), sèche, évapore. On obtient le mélange 9 + 10. (420 mg).

. 2) Une solution du mélange ci-dessus dans l'éthanol (10 ml) est amenée à 0°C . On ajoute l'isopropylamine (10 ml) laisse revenir à 25°C et maintient cette température pendant 15 heures. On évapore les solvants et dissout le produit pâteux obtenu dans HCl 0,5 N (7 ml). On lave avec AcOEt (2 x 3 ml) puis neutralise la phase aqueuse (0°C) par K_2CO_3 .

Le précipité blanc-jaune est filtré, lavé à l'eau, séché sous vide (P_2O_5).

On obtient le produit 11 c (300 mg) avec un rendement de 64 %.

Pureté radiochimique > 98 %

Activité spécifique : 12 mCi/mmmole

Fusion : $86-87^\circ\text{C}$

C.C.M. Silice	: EtOH	95	} Rf : 0,6	MeOH	85	} Rf : 0,3
	H_2O	4		CHCl_3	15	
	NH_3	1				

(Isopropylamine-1, hydroxy-2, ^3H -2) - propoxy)-4', chloracétanilide :
Chloropractolol - ^3H : 13

. a) Un mélange du dérivé nitré 11 et du produit froid 3 (290mg) est mis en solution dans le méthanol (10 ml).

On ajoute 10 mg de catalyseur (Pd/c) et maintient une légère pression d' H_2 en dessus de la suspension fortement agitée. Après 3 heures de réaction, on filtre et évapore le solvant.

On obtient 600 mg de produit réduit 12

. b) L'amine ainsi préparée est placée, à 0° C, en suspension dans un mélange d'eau (3,2 ml) et d'acétone (3 ml).

La réaction avec le chlorure de l'acide chloracétique (600 mg : 5,3 mmole) s'effectue ensuite de la manière décrite plus haut pour préparer le chloropractolol [$^1\text{-}^{14}\text{C}$]. Les propriétés du précipité obtenu (330 mg) sont identiques à celles de 1. On prépare le chlorhydrate et purifie de la manière déjà décrite.

Le produit 13 (360 mg : 1,07 mmole) est obtenu sous forme de sel soluble dans l'eau, avec un rendement global (à partir de la cétone 8) de l'ordre de 30 %.

Pureté radiochimique >99 %

Activité spécifique : 18 μ Ci/mg (6,1 mCi/mmmole).

/ BIBLIOGRAPHIE /

- 1 : DUNLOP, SHANKS : Br. J. Pharmacol. Chemother.
32, 201 (1968).
SCALES, COSGROVE, J. Pharmacol. Exp. Ther.
175, 338 (1970).
G. BODEM, and C.A. CHIDSEY
El. Pharmacol. Therap., 14 (1), 26 (1973).
- 2 : T.P. KENAKIN, J.W. BLACK. Nature 265, 365 (1977).
- 3 : M. EREZ, M. WEINSTOCK, S. COHEN, G. SHTACHER
Nature : 255, 635 (1975).
- 4 : C.G. GONZALEZ, E.E. FERRER, Dr. F.M. GONZALEZ, T. KERESZTES
Revue. Cub. Farm. 7, 135 (1973).
- 5 : A. F. CROWTHER, R. MOVE and L. H. SMITH, J. Med. Chem.
14, 511 (1971).
- 6 : Thomas LEIGH C. A. 73, 35046 d, 1970
- 7 : Herbert C. BROWN : J. amer. Chem. Soc. 60, 1325 (1938).
- 8 : M. GAUDRY et A. MARQUET : Tetrahedron 26, 5611 (1970).
- 9 : E.R. MARLE : J. Chem. Soc. 305, (1912).
- 10 : C.A. 63 : 9870 h (1965).
- 11 : G. SMTACHER, M. EREZ, S. COHEN. J. Labelled Compounds
13 (1) 59 (1977).
- 12 : BEILSTEIN'S 6 (2), 233.