

ÉTUDE QUANTITATIVE DES
EFFETS POTENTIALISANTS DE DIVERSES AMINES AROMATIQUES
SUBSTITUÉES, VIS À VIS DE L'ACTION DE L'OXYTOCINE
SUR L'UTÉRUS DE COBAYE

par

HUBERT CLAUSER, HANNS MAIER-HÜSER* ET CLAUDE FROMAGEOT

Laboratoire de Chimie biologique de la Faculté des Sciences, Paris

et

** Services de Recherches des Etablissements Roussel, Paris (France)*

On a vu¹ que diverses amines aromatiques substituées possédant d'autre part une action antihistaminique, présentent un effet potentialisant très net vis à vis de l'action de l'ocytocine sur l'utérus isolé de cobaye. Une étude quantitative de l'effet potentialisant de l'une de ces amines, le Néoantergan, a montré² que la contraction produite par une quantité déterminée d'ocytocine, en présence d'une quantité déterminée de Néoantergan, est égale à la contraction produite par un multiple de cette quantité d'ocytocine utilisée seule; ce multiple, indépendant de la quantité d'ocytocine, est proportionnel à la quantité de Néoantergan. Il est donc possible de définir pour le Néoantergan, et vis à vis du phénomène qui nous occupe, un indice d'activité. Nous appelons ici *indice d'activité potentialisante* l'inverse multiplié par dix de la concentration en Néoantergan en $\mu\text{mol/litre}$, qui double l'action d'une dose quelconque d'ocytocine; cette dose doit néanmoins être telle que son action sur un utérus donné se manifeste par une contraction suffisamment inférieure à la contraction maximum de l'organe.

Il était intéressant de savoir si cette loi régit également l'effet potentialisant d'autres amines aromatiques cycliques. Sans avoir fait, pour chacune des substances dont il est question dans le présent travail, une étude quantitative aussi poussée que dans le cas du Néoantergan, nous avons néanmoins exécuté pour chacune d'elles, à diverses concentrations et sur plusieurs utérus (de trois à huit), et sur chacun des utérus, de nombreuses mesures en même temps que des mesures comparatives avec le Néoantergan. Ces mesures faites dans des conditions expérimentales analogues à celles décrites précédemment à propos du Néoantergan, et dans le détail desquelles il serait fastidieux d'entrer, nous ont montré de façon évidente que la même loi déterminant l'effet potentialisant du Néoantergan, s'applique à l'effet potentialisant de chacune des autres substances étudiées ici. Nous avons pu ainsi déterminer pour chacune d'elles un indice d'activité caractéristique.

Il était alors possible de comparer ces substances en ce qui concerne leur effet potentialisant sur l'action de l'ocytocine, de rechercher si cet effet potentialisant présente ou non un certain parallélisme avec les propriétés antihistaminiques des substances en question ou avec quelque autre de leurs propriétés pharmacodynamiques, et de recher-

cher comment l'effet potentialisant en question peut dépendre de la structure chimique de ces substances. Tel est le but du présent travail.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

L'ocytocine utilisée et la disposition des expériences ont été décrites précédemment². Les substances étudiées et leur origine sont indiquées dans le Tableau I, qui donne également les résultats des diverses déterminations. Celles-ci résultent de calculs exécutés comme dans le travail précédent³. Les chiffres du Tableau I représentent les moyennes de plusieurs expériences, dont le nombre n'est jamais inférieur à cinq, et dont la concordance est toujours satisfaisante.

TABLEAU I
INDICES D'ACTIVITÉ POTENTIALISANTE DE DIVERSES AMINES AROMATIQUES SUBSTITUÉES

Nom et Provenance	Formule et Nom chimique	P.M.*	I.**
I. Dérivés de l'aniline			
Antergan (Specia)	 N-dimethylaminoethyl-N-benzylaniline	254	5.0
2,360 RP (Specia)	 N-dimethylaminopropyl-N-benzylaniline	268	5.2
Antistine (Ciba)	 N-methylimidazolino-N-benzylaniline	265	3.5
2,325 RP (Specia)	 N-dimethylaminoethyl-N-ethylaniline	193	0.4
II. Dérivés de l'a-aminopyridine			
Pyribenzamine (Ciba)	 N-dimethylaminoethyl-N-benzyl-a-amino-pyridine	255	6.0

* Poids moléculaire de la base libre, ** Indice d'activité potentialisante

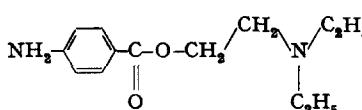
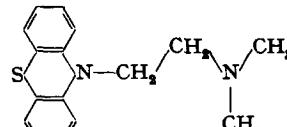
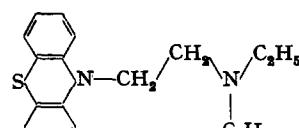
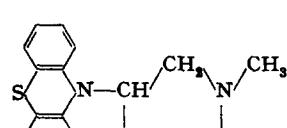
TABLEAU I (suite)

Nom et Provenance	Formule et Nom chimique	P.M.	I.
Néoantergan (Specia)	<p>N-diméthylaminoéthyl-N-<i>p</i>-aminophenoxybenzyl- <i>α</i>-aminopyridine</p>	285	3.8
o2.849 (Eli Lilly)	<p>N-diméthylaminoéthyl-N-(3,4)diméthoxybenzyl- <i>α</i>-aminopyridine</p>	315	2.3
o2.070 (Eli Lilly)	<p>N-diméthylaminoéthyl-N-méthylcyclohexyl- <i>α</i>-aminopyridine</p>	261	0.0
III. Dérivés du Thiophène			
o1.013 "Histadyl" Thényl (Eli Lilly)	<p>N-diméthylaminoéthyl-N-(2 thiényl)méthyl- <i>α</i>-aminopyridine</p>	262	18.0
o4.976 (Eli Lilly)	<p>N-(N'morpholine)éthyl-N-(2 thiényl)méthyl- <i>α</i>-aminopyridine</p>	304	60.0
o4.796 (Eli Lilly)	<p>N-diméthylaminoéthyl-N-(2 thiényl)méthyl- méthylamine</p>	199	0.0

TABLEAU I (suite)

Nom et Provenance	Formule et Nom chimique	P.M.	I.
IV. Dérivé de la pyrimidine			
Néo-Hétramine (Wyeth)	 N-diméthylaminoéthyl-N- <i>p</i> -paraméthoxybenzyl-(2)aminopyrimidine	286	2.6
V. Dérivés du diphenylméthane			
Trasentine (Ciba)	 Ester diéthylaminoéthylique de l'acide diphenylacétique	311	4.7
Bénadryl (Parke Davis)	 Ether diméthylaminoéthylique du diphenylméthyl	255	2.9
AH 876 (Parke Davis)	 Ether diméthylaminoéthylique du (2,4' diméthyl) diphenylméthyl	283	2.8
VI. Dérivé du Pyridindène			
Théphorine (Hoffmann-La-Roche)	 2-méthyl-9-phényl-tétrahydropyridindène	261	6.3

TABLEAU I (suite)

Nom et Provenance	Formule et Nom chimique	P.M.	I.
VII. Dérivé de l'acide paraminobenzoïque			
Novocaïne Procaina	 Ester diéthylaminoéthylique de l'acide paraaminobenzoïque	236	0.5
VIII. Dérivés de la Phénothiazine			
3.015 RP (Specia) 1.627 SC (G. D. Searle)	 N-diméthylaminoéthyl-phénothiazine	270	0.0
2.987 RP (Specia) 1.221 SC (G. D. Searle) Diparcol	 N-diéthylaminoéthyl-phénothiazine	298	0.0
3.277 RP Phénergan (Specia)	 N-diméthylaminoisopropyl-phénothiazine	284	0.0

DISCUSSION

Les résultats indiqués dans le Tableau I montrent que les diverses substances étudiées présentent des différences considérables d'activité. Pour étudier l'origine de ces différences, on peut se placer soit à un point de vue physiologique et comparer les effets potentialisants des substances en question avec diverses autres propriétés pharmacodynamiques, soit à un point de vue chimique et essayer de rattacher ces différences à des particularités de structure.

En ce qui concerne tout d'abord les relations susceptibles d'exister entre diverses

propriétés pharmacodynamiques et l'effet potentialisant, on constate que les substances ici actives se rencontrent parmi des groupes possédant d'autre part des activités pharmacodynamiques diverses: antihistaminiques (Néoantergan); spasmolytiques (Trasentine); anesthésiques locaux (Novocaïne); ou même sans autre activité bien caractéristique (2,360 RP).

Il convient ici de faire deux remarques: 1. La classification des diverses substances en les groupes pharmacodynamiques qui viennent d'être cités, ne correspond pas à quelque chose d'absolu. C'est ainsi, par exemple, que la Trasentine, spasmolytique, présente une activité antihistaminique faible, mais non négligeable: elle est en effet environ le cinquantième de celle du Bénadryl qui est lui-même, avec le Néoantergan, un des anti-histaminiques les plus énergiques³; l'action antiacétylcholine de nombreuses substances antihistaminiques est bien connue^{4, 5}; de même, la Novocaïne, essentiellement anesthésique local, est en outre capable d'exercer une certaine action antiacétylcholinique et spasmolytique^{6, 7, 8, 9, 10}. Indiquons à ce point de vue que l'on a récemment essayé¹¹ de ramener les manifestations pharmacodynamiques des anesthésiques locaux et des antihistaminiques, à un mécanisme fondamental commun qui correspondrait à une inhibition de la dépolarisation des membranes. 2. Le comportement de l'utérus, isolé ou *in situ*, en présence de ces diverses substances, manifeste souvent des anomalies par rapport à celui d'autres organes, l'intestin par exemple. Ainsi, l'antagonisme bien connu entre l'Antergan et l'histamine, antagonisme dont la mise en évidence n'offre aucune difficulté dans le cas de l'intestin, n'apparaît avec l'utérus que pour des concentrations en calcium du milieu physiologique bien définies¹².

En fait, il n'existe aucun parallélisme entre les propriétés pharmacodynamiques qui viennent d'être mentionnées et l'effet potentialisant. Par exemple, si on considère le caractère antihistaminique, le Phénergan, dont l'action antihistaminique est égale à celle de l'Antergan¹³ n'a pratiquement pas d'effet potentialisant alors que l'Antergan possède un tel effet sensiblement supérieur, même, à celui du Néoantergan; l'Histadyl possède une action antihistaminique environ moitié de celle du Néoantergan et de la Pyribenzamine¹⁴ alors que son effet potentialisant est quatre fois plus élevé. Il en est de même du caractère antiacétylcholine: l'atropine ne possède aucun effet potentialisant, alors que le Bénadryl et surtout la Trasentine en présentent un très net. Il en est de même encore du caractère anesthésique local: la Novocaïne, l'un des plus forts anesthésiques locaux, n'a qu'un effet potentialisant faible; etc.

Parmi les autres propriétés pharmacodynamiques des substances en question, l'une doit être considérée ici avec une attention particulière; c'est l'action contracturante propre éventuelle sur l'utérus isolé^{12, 15}. Les données de la bibliographie concernant cette action sont assez confuses, ce qui est dû pour une grande part à des différences dans les espèces animales et les solutions physiologiques utilisées par les divers auteurs; étant donné l'importance de cette action contracturante propre dans l'effet potentialisant, il nous a paru indispensable d'en faire une étude particulière dans les mêmes conditions expérimentales (utérus de cobaye, solution de JUNKMANN), que pour l'effet potentialisant. Les résultats obtenus (Tableau II) au cours d'une telle étude ne peuvent avoir qu'un caractère approximatif: les divers utérus manifestent en effet des différences quantitatives importantes dans leur réaction vis à vis des substances utilisées; les variations sont généralement parallèles à celles que l'on observe dans le comportement des mêmes utérus vis à vis de l'ocytocine. Malgré ces écarts, nous avons pu déterminer pour chacune des substances une concentration-seuil au-dessous de laquelle nous n'avons jamais observé de contraction d'un utérus quelconque; nous avons pu également constater qu'avec certaines substances, quelle que soit leur concentration, la contraction subie par l'utérus reste toujours faible alors qu'avec d'autres la contraction atteint le maximum possible.

TABLEAU II
ACTION CONTRACTURANTE PROPRE DES SUBSTANCES ÉTUDIÉES

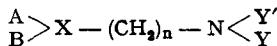
Substance	Seuil de l'action contracturante (mg/125 ml)	Ordre de grandeur de la contraction la plus grande obtenue + de 0 à 10% ++ de 10 à 30% +++ de 30 à 70% ++++ de 70 à 100% de la contraction max.
Antergan	0.5-1	+++
2,360 RP	0.5-1	++
Antistine	3-5	+
2,325 RP	2-3	+
Pyribenzamine	0.1-0.5	++++
Néoantergan	1-2	+
02.849 (Lilly)	2-3	+
02.070 (Lilly)	3	o
Histadyl	0.1-0.2	++++
04.976 (Lilly)	0.015-0.050	++++
04.796 (Lilly)	2	o
Néohétramine	0.5-1	+
Trasentine	0.5-1	++
Bénadryl	1-3	+
AH 876	1-3	+
Théphorine	0.5-1	++
Novocaine	2-3	+
3.015 RP	3-5	+
Diparcol	3-5	+
Phénergan	3-5	+

Malgré l'imprécision de la définition des activités contracturantes, la comparaison entre ces activités et les indices d'activité potentialisante révèle un certain parallélisme : les substances du groupe de la Phénothiazine, le Lilly 02.070 et le Lilly 04.796, qui n'ont guère d'activité contracturante, ne manifestent pas non plus d'effet potentialisant, alors que l'Histadyl et le Lilly 04.976, qui sont les substances les plus contracturantes parmi celles que nous avons étudiées, sont aussi celles dont les effets potentialisants sont les plus élevés. En ce qui concerne ces dernières substances, il convient de remarquer que leurs effets potentialisants sont bien réels, en ce sens qu'ils se manifestent pour des doses très inférieures aux seuils des concentrations où apparaissent leurs activités contracturantes propres.

Il convient de signaler d'autre part que nos expériences sur l'utérus de cobaye isolé montrent que les activités contracturantes des dérivés de l'aniline et de l' α -aminopyridine (Antergan, Néoantergan, etc.) ne présentent pas de différences fondamentales avec celles des spasmolytiques du type Bénadryl, alors que LOEW *et al.*^{16, 17}, opérant avec l'utérus de chienne *in situ*, ont constaté que contrairement aux dérivés de l'aniline et de l' α -aminopyridine, le Bénadryl n'exerce aucune action contracturante.

RELATIONS ENTRE L'ACTIVITÉ POTENTIALISANTE ET LA STRUCTURE

En ce qui concerne les relations susceptibles d'exister entre l'activité potentialisante et la structure, on constate que parmi les substances étudiées, celles qui sont nettement actives ont une structure correspondant au schéma :



où A et B = un des groupes, plus ou moins substitués, phényl, benzyl, pyridyl, pyrimidyl ou méthylène-thiéenyl*; X = N, CHO ou CH.COO; Y et Y' = H, CH₂, CH₃, ou C₂H₅; n = 1 à 3.

Il apparaît en effet que les substances suivantes: 2.325 RP, Lilly 04.796, Novocaïne, qui ne contiennent qu'un seul cycle, n'ont qu'une activité faible ou nulle**; Lilly 02.070, dont un des cycles est totalement hydrogéné, n'a aucune activité; les dérivés de la Phénothiazine dont les deux cycles réunis par S et par N constituent un système tricyclique, sont également inactifs.

Il serait prématuré de définir dès maintenant les nécessités structurales correspondant à l'activité potentialisante; néanmoins, l'étude des répercussions sur cette activité des modifications apportées à chacun des groupes A, B, X et Y, permet des observations intéressantes:

Groupes A et B

La Pyribenzamine, qui à côté d'un radical benzyl, contient un radical pyridyl, est légèrement plus active que l'Antergan qui, à côté d'un radical benzyl, contient un radical phényl; par contre, la Néohétramine qui, à côté d'un radical benzyl, contient un radical pyrimidyl, est moins active que le Néoantergan qui, à côté du même radical benzyl, contient un radical pyridyl. L'Histadyl et le Lilly 04.976, qui tous deux contiennent un radical pyridyl et un radical méthylénethiéenyl ont une activité très supérieure à celle de toutes les autres substances.

La pyribenzamine, dont le noyau phényl n'est pas substitué, le Néoantergan et le Lilly 02.849, dont les radicaux phényl portent respectivement 1 et 2 radicaux méthoxy, ont des activités qui décroissent régulièrement lorsque croît le nombre de ces radicaux. Par contre, le AH 876 dont chacun des radicaux phényl porte un radical méthyl, possède à peu près la même activité que le Bénadryl dont les radicaux phényl ne sont pas substitués.

Valeur de n

Le 2.360 RP chez lequel n = 3, a pratiquement la même activité potentialisante que l'Antergan où n = 2.

Groupes Y

L'Antistine dont l'un des groupes terminaux est constitué par H et dont l'autre peut être considéré comme relié au deuxième atome de C de la chaîne intermédiaire par un autre atome d'azote (Imidazol), présente une activité légèrement inférieure à celle de l'Antergan où les deux groupes terminaux sont deux radicaux méthyl. Par contre, le Lilly 04.976, dans lequel les groupes terminaux sont reliés entre eux par un atome

* On sait que les cycles dont il s'agit ici sont isostères.

** Remarque concernant l'effet potentialisant de la Novocaïne. Dans le cas de l'utérus isolé de cobaye, la Novocaïne présente un effet potentialisant vis à vis de l'action de l'ocytocine qui est faible mais néanmoins bien net. Il est intéressant de rapprocher cette observation des résultats obtenus récemment par MALDONADO DEL CASTILLO et al.^{18, 19}: Ces auteurs ont constaté une potentialisation de l'action de l'ocytocine par la Novocaïne sur l'utérus de la femme, au cours de l'accouchement. Cette constatation permet de prévoir que l'effet potentialisant étudié ici doit être général, encore que probablement quantitativement différent selon les espèces animales et les conditions physiologiques.

d'oxygène (Morpholine), est la substance la plus active que nous ayons rencontrée; son activité est quatre fois supérieure à celle de l'Histadyl où les groupes terminaux sont des radicaux méthyl.

Cyclisation

Le cas de la Théphorine, joint à celui de l'Antistine, montre que des cyclisations auxquelles participent les groupes terminaux, la chaîne intermédiaire et l'un des groupes A ou B, n'empêchent pas l'activité potentialisante.

INTENSITÉS COMPARÉES DE L'ACTION PROPRE DE L'OXYTOCINE ET DE L'EFFET POTENTIALISANT DES AMINES AROMATIQUES

D'après DU VIGNEAUD *et al.*^{20, 21}, l'ocytocine pure de formule Gly. Leu. Ileu. (Cy. S)₂. Pro. Tyr. Asp. Glu. (NH₂)₃ = 1.026 contient environ 850 U.I./mg. En admettant que, dans les conditions du présent travail, une contraction "moyenne" d'un utérus "moyen" soit obtenue par $2 \cdot 10^{-8}$ U.I. ocytocine dans 125 ml de solution, on voit que la concentration moléculaire de l'ocytocine est alors voisine de $2 \cdot 10^{-10} M$. Les chiffres du Tableau I montrent que pour doubler l'action de l'ocytocine, il faut des concentrations en amines aromatiques de l'ordre de $2.7 \cdot 10^{-6} M$ (Néoantergan) à $1.8 \cdot 10^{-7} M$ au minimum (Lilly 04.976), soit 1000 à 10,000 molécules de substance potentialisante pour une molécule d'ocytocine.

REMERCIEMENTS

Nous sommes heureux de remercier ici JANINE POTTIER dont l'aide nous a été précieuse au cours des nombreuses mesures physiologiques exécutées.

Nous adressons également nos remerciements au Dr PAUL, Specia Paris; aux Etablissements Eli Lilly Indianapolis; Parke, Davis & Co Detroit; G. D. Searle & Co Chicago; Ciba, Bâle; Hoffmann La Roche, Paris, et Wyeth Inc., Philadelphie, qui nous ont aimablement procuré les substances étudiées ici.

RÉSUMÉ

L'étude d'une vingtaine d'amines aromatiques substituées, en ce qui concerne leur effet potentialisant vis à vis de l'action de l'ocytocine sur l'utérus isolé de cobaye, montre qu'un grand nombre de ces substances exerce un tel effet d'une façon quantitativement définie. Il est proposé d'appeler *indice d'activité potentialisante* l'inverse multiplié par 10 de la concentration en une amine aromatique déterminée, en $\mu\text{mol}/\text{litre}$, qui double l'action d'une dose quelconque d'ocytocine, étant bien entendu que cette dose doit néanmoins être telle que son action sur un utérus donné se manifeste par une contraction suffisamment inférieure à la contraction maximum de l'organe.

L'intensité de l'effet potentialisant est indépendante de celle de la plupart des autres propriétés pharmacodynamiques des substances expérimentées; toutefois, l'effet potentialisant est parfois associé à une action contracturante propre de ces substances; mais, de toute façon, cette action contracturante ne se manifeste que pour des doses toujours très supérieures à celles où apparaît l'effet potentialisant.

D'autre part, l'intensité de cet effet potentialisant dépend de la structure chimique d'une façon qui a pu être précisée sur certains points.

SUMMARY

The investigation of about twenty substituted aromatic amines concerning their potentializing effect on the action of oxytocin on the isolated guinea-pig uterus shows that a large number of these

Bibliographie p. 438.

substances exert such an effect in a quantitatively defined way. It is proposed to call the *Index of potentializing activity* the reciprocal multiplied by 10 of the concentration (in $\mu\text{mol/l}$) of a particular amine which doubles the action of any dose of oxytocin, this dose being, of course, such that its action on the uterus is manifested by a contraction sufficiently below the maximum contraction of the organ.

The intensity of the potentializing effect is independent of most of the other pharmacodynamic properties of the experimental substances; nevertheless, the potentializing effect sometimes goes parallel with their own contracting action. However, this contracting action is in any case only shown by doses which are very much higher than those at which the potentializing effect occurs.

On the other hand, the potentializing is dependent on the chemical structure in a way which could be established in certain respects.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchung von etwa 20 aromatischen substituierten Aminen betreffs ihres potentialisierenden Einflusses auf die Wirkung von Ocytocin auf den isolierten Uterus des Meerschweinchens, zeigt, dass eine grosse Zahl dieser Substanzen einen solchen Einfluss in quantitativ bestimmter Weise ausübt. Es wird vorgeschlagen, als *Index der potentialisierenden Aktivität* den zehnfachen umgekehrten Wert derjenigen Konzentration (in $\mu\text{mol/l}$) eines bestimmten aromatischen Amins zu bezeichnen, welche die Wirkung irgend einer Ocytocindosis verdoppelt, wobei diese Dosis aber wohlverstanden so sein muss, dass ihre Wirkung auf einem gegebenen Uterus sich durch eine Kontraktion äussert, welche in genügendem Masse kleiner ist als die maximale Kontraktion des Organs.

Die Intensität des potentialisierenden Effektes ist unabhängig von den meisten anderen pharmakodynamischen Eigenschaften der geprüften Substanzen; allerdings geht der potentialisierende Effekt manchmal mit einer eigenen kontrahierenden Wirkung dieser Substanzen zusammen; aber auf jeden Fall zeigt sich diese kontrahierende Wirkung immer erst für Dosen, die sehr viel höher sind als jene, bei denen der potentialisierende Effekt auftritt.

Andererseits ist die Intensität des potentialisierenden Effektes von der chemischen Struktur abhängig und zwar auf eine Art, die in gewissen Punkten festgestellt werden konnte.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ H. CLAUSER, H. MAIER-HÜSER ET C. FROMAGEOT, *Compt. rend.*, 230 (1950) 879.
- ² H. CLAUSER, H. MAIER-HÜSER ET C. FROMAGEOT, *Biochim. Biophys. Acta*, 7 (1951) 278.
- ³ E. R. LOEW, R. MACMILLAN ET M. E. KAISER, *J. Pharmacol. exptl Therap.*, 86 (1946) 229.
- ⁴ O. SCHILD, *British J. Pharmacol.*, 2 (1947) 189.
- ⁵ J. REUSE, *Ann. Bull. Soc. Roy. Sc. Med. Bruxelles*, 2 (1949) 93.
- ⁶ R. HUNT, *Amer. J. Physiol.*, 45 (1918) 250.
- ⁷ F. SCHNEELLER, *Arch. exp. Path.*, 108 (1925) 78.
- ⁸ F. LASCH, *Arch. exp. Path.*, 110 (1925) 142.
- ⁹ C. H. THIENES, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 31 (1926) 447.
- ¹⁰ R. HAZARD, *C. R. Soc. Biol.*, 137 (1943) 657.
- ¹¹ A. FLECKENSTEIN ET A. M. HARDT, *Klin. Wochenschr.*, 27 (1949) 360.
- ¹² B. N. HALPERN ET F. WALTHERT, *C. R. Soc. Biol.*, 139 (1945) 402.
- ¹³ D. BOVET ET F. BOVET-NITTI, *Médicaments du système nerveux végétatif*, Karger, Bâle 1948, p. 775.
- ¹⁴ J. T. LICHFIELD Jr., M. R. ADAMS, L. GODDARD, M. S. JÄGER ET L. ALONZO, *Bull. John Hopkins Hosp.*, 81 (1947) 55.
- ¹⁵ R. L. MAYER, *J. Allergy*, 17 (1946) 153.
- ¹⁶ T. R. SHERROD, E. R. LOEW ET H. F. SCHLOEMER, *J. Pharm. exptl Therap.*, 89 (1947) 247.
- ¹⁷ M. R. LAST ET E. R. LOEW, *J. Pharm. exptl Therap.*, 89 (1947) 81.
- ¹⁸ A. MALDONADO DEL CASTILLO, *Farmacoterap. actual. Madrid*, 4 (1947) 85.
- ¹⁹ J. BOTELLA LLUSIÀ ET A. MALDONADO DEL CASTILLO, *Obstetr. y Ginecol. latino-amer.*, 6 (1948) 307.
- ²⁰ J. G. PIERCE ET V. DU VIGNEAUD, *J. Biol. Chem.*, 182 (1950) 359.
- ²¹ A. H. LIVERMORE ET V. DU VIGNEAUD, *J. Biol. Chem.*, 180 (1949) 365.

Reçu le 15 Janvier 1951