

Thérapie, 1960, XV, 448-458

Action protectrice de quelques amino-éthers alcooliques et phenoliques, $X-O-(CH_2)^n(R) (R')$, sur le bronchospasme provoqué chez le cobaye par des aérosols d'histamine et de sérotonine (*)

Par L. BUCHEL et JEANNE LEVY (**)
avec l'aide technique de P. ANGIBEAUD et L. LIBLAU

L'action bronchoconstrictive de la sérotonine a été reconnue par de nombreux auteurs, chez l'Homme et divers animaux, quelle que soit sa voie d'introduction dans l'organisme (voie intraveineuse, aérosol) et le mode expérimental utilisé (*in vivo* ou perfusion d'une préparation de poumons isolés).

Cependant, une intervention majeure de la sérotonine dans le choc anaphylactique n'a pu être démontrée. Les travaux effectués dans le but de fixer le rôle de la sérotonine dans ce phénomène sont en effet contradictoires. HERXHEIMER (1955) constate que LD_{50} , qui protège le Cobaye contre le bronchospasme provoqué par la sérotonine, est dénué d'activité vis-à-vis du choc anaphylactique. FISCHER et LECOMTE (1956) admettent que l'hyper-sécrétion urinaire d'acide 5-hydroxyindolacétique observée au cours du choc anaphylactique chez le Lapin n'a pas un caractère spécifique. INOUE et KURIKI (1957) n'attribuent à la sérotonine qu'un rôle mineur à la suite d'essais dans lesquels ils observent, cependant, des augmentations, statistiquement significatives, du taux de sérotonine dans le plasma de Cobaye lors du choc anaphylactique (INOUE, 1956).

Par contre, WEISSBACH, WAALKES et UDENFRIEND (1957), qui ont montré que la sérotonine est présente à une concentration élevée dans les poumons de Souris, de Rat et de Lapin, alors qu'elle est pratiquement absente dans ceux de Cobaye, suggèrent une relation entre les taux respectifs de sérotonine et d'histamine dans les poumons de différents animaux et le degré de protection des antihistaminiques vis-à-vis du choc anaphylactique. FINK et ROTHLAUF (1955) et FINK (1956) s'appuient sur les différences de sensibilité de l'utérus de Souris sensibilisé au blanc d'œuf vis-à-vis de la sérotonine et de l'histamine (celle-ci étant 1.000 fois moins active que celle-là) et sur l'antagonisme sérotonine- LD_{50} ou — réserpine pour suggérer que la réaction anaphylactique est, chez la Souris, en relation avec une mise en liberté de sérotonine. SANYAL et WEST (1958) admettent que la sérotonine est impliquée dans le choc anaphylactique du Cobaye, mais non dans celui du Rat.

(*) Travail présenté à la séance du 21 octobre 1959 de la Société Française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie.

(**) Laboratoire de Jeanne Levy subventionné par le C.N.R.S., Faculté de Médecine Paris.

Malgré l'incertitude concernant le rôle physiologique de la sérotonine dans les phénomènes anaphylactiques, quelques auteurs ont examiné l'influence de quelques substances vis-à-vis des bronchospasmes provoqués soit par la sérotonine soit par l'histamine. C'est ainsi que HERXHEIMER (1955-1956) souligne notamment l'effet protecteur spécifique de LSD_{25} sur le bronchospasme provoqué par la sérotonine, alors qu'il augmente toutes les autres actions bronchoconstrictrices, que BHATTACHARIA et ATANAROVIC (1956) signalent que la procaine n'agit pas sur le bronchospasme provoqué par la sérotonine, tandis qu'elle bloque les effets bronchiques de l'histamine, que BENDA et MIRAVET (1957) observent une protection complète vis-à-vis du bronchospasme provoqué par la sérotonine non seulement par LSD_{25} (0,1 mg/kg), mais aussi par la chlorpromazine et la lévopromazine (5 mg/kg), tandis que le procalmadiol est sans effet et que la réserpine sensibilise l'animal.

D'autre part, JAKES, BEIN et MEIER (1956) n'ont pu déduire de leurs essais comparatifs, *in vitro*, sur l'intestin isolé de Cobaye et, *in vivo*, sur le bronchospasme de Cobaye, aucune relation entre l'action protectrice vis-à-vis de la sérotonine de diverses substances et leurs autres activités pharmacologiques spécifiques.

Or, nous avons observé antérieurement (BUHEL, Jeanne LÉVY et MICHEL-BER, 1959) que certains amino-éthers alcooliques, préparés dans notre laboratoire, étaient capables de diminuer et même de supprimer les effets hypertenseurs exercés chez le Chien par la sérotonine; en outre, nous avons décrit les effets antihistaminiques de ces substances sur l'iléum isolé de Cobaye. Ayant encore à notre disposition quelques-uns de ces amino-éthers alcooliques ainsi que quelques autres de constitutions différentes et quelques amino-éthers phénoliques, il nous a paru intéressant d'examiner comparativement leur degré de protection vis-à-vis des bronchospasmes provoqués par des aérosols d'histamine, chez des Cobayes normaux, ou de sérotonine, chez des Cobayes normaux et résérpinés.

SUBSTANCES EXPERIMENTÉES

I. — Substances provoquant le bronchospasme.

Nous avons eu recours au bichlorhydrate d'histamine et au sulfate double de 5-hydroxytryptamine et de créatinine (5 HT) (1).

II. — Substance sensibilisant le bronchospasme provoqué par la sérotonine.

Nous avons utilisé la réserpine (1).

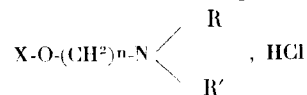
III. — Substances protectrices.

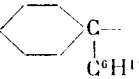
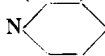
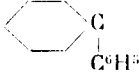
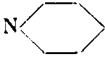
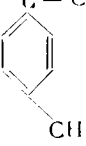
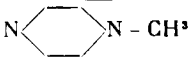
1° Nous avons examiné la prométhazine (phénergan) et la lysergamide (LSD_{25} , delyside) (1).

2° Les chlorhydrates d'amino-éthers alcooliques et phénoliques de formule générale $\text{X-O}-(\text{CH}_2)_n\text{-N(R)}(\text{R}')$, qui ont été examinés, ont été préparés dans la section de chimie organique du laboratoire de Jeanne LÉVY, sous la direction de B. TCHOUBAR, par M^{lle} M. VERRIER. Leurs formules et leurs numéros d'ordre sont consignés dans le tableau 1.

(1) Nous remercions les laboratoires Ciba, Sandoz et Spécia qui nous ont gracieusement offert la réserpine, LSD_{25} , la sérotonine et la prométhazine.

TABLEAU 1
Chlorhydrates d'amino-éthers alcooliques et phénoliques :



N° d'ordre	X	n	$\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R} \\ \diagdown \text{R}' \end{array}$
I Amino-éthers alcooliques			
A) Carbone lié à l'oxygène trisubstitué			
J.L. 1280		2	$\text{N (CH}_3\text{)}^2$
1276	—	—	$\text{N (C}^2\text{H}_5\text{)}^2$
1279	—	—	
1285	—	3	—
1297 (*)		2	$\text{N (CH}_3\text{)}^2$
1281 (*)	—	—	$\text{N (C}^2\text{H}_5\text{)}^2$
1289 (*)	—	—	
1287	—	3	—
B) Carbone lié à l'oxygène bisubstitué			
1286	$(\text{C}^6\text{H}_{11})^2\text{-CH-}$	2	
1288	C^6H_{11}	—	—
1295	C^6H_5	4	—
II Amino-éthers phénoliques			
916 (**)	$\text{C-CH (CH}_3\text{)}^2$ 	2	$\text{N (C}^2\text{H}_5\text{)}^2$
1312	—	2	
1313	—	2	

(*) Ces substances ont déjà été préparées par PROTIVA et JILEK (1948). Ces auteurs ont constaté que leurs propriétés antihistaminiques ne sont pas élevées.

(**) Cette substance a été préparée et étudiée au point de vue de ses propriétés sympatholytiques par ANAN (1929) et OKAZAKI (1932). Elle a été étudiée sous le numéro F.929 pour ses propriétés histaminolytiques, par BOVET et STAUB (1937), STAUB et BOVET (1937), STAUB (1939), LOEW, KAISER et MOORE (1945) et pour ses actions centrales par BUCHEL et Jeanne LÉVY (1958 a et b.).

TECHNIQUES

I. — *Matériel d'aérosolisation.*

Le matériel d'aérosolisation a été celui décrit par HALPERN (1942) pour l'étude de l'activité antihistaminique.

II. — *Détermination de l'activité antihistaminique.*

Nous avons utilisé la technique décrite par HALPERN (1942) : la solution d'histamine qui sert à engendrer l'aérosol est titrée à 0,2 p. 100 en bichlorhydrate d'histamine et à 20 p. 100 en glycérine ; en moins de 3 minutes d'aérosolisation, la plupart des animaux présentent un bronchospasme, à la suite duquel ils s'affalent sur le côté. Aussitôt sortis de la cage à aérosol, ils se rétablissent rapidement.

Les animaux qui résistent à quatre minutes d'aérosolisation sont éliminés.

Nous avons utilisé des Cobayes mâles et avons répété chaque expérience sur 4 à 7 animaux ; dans le tableau 2 figurent les moyennes des résultats obtenus.

Les substances supposées protectrices sont administrées par la voie sous-cutanée et la réaction des animaux à l'aérosol d'histamine est examinée 1, 2, 3, 4 et 24 heures après l'administration. Les animaux qui résistent pendant 10 minutes à l'aérosolisation sont considérés comme protégés.

Nous avons calculé séparément le pourcentage des animaux complètement protégés et celui des animaux partiellement protégés, c'est-à-dire ne présentant pas le bronchospasme typique, mais chez lesquels persiste de la dyspnée ou une gêne respiratoire. Nous avons déterminé les durées de protection complète et partielle.

III. — *Détermination de l'activité antisérotinique.*

Nous avons eu recours, avec quelques variantes, à la technique décrite par BENDA et MIRAVET (1957) inspirée elle-même de celle qui découle des expériences d'HERXHEIMER (1953 *a* et *b*, 1955).

Tandis que la prolongation de l'inhalation d'aérosol d'histamine amène la mort du Cobaye, celle de sérotonine n'est généralement pas toxique. Les convulsions et la chute du Cobaye ne sont même pas observées dans tous les cas. Les réactions sont variables suivant les individus. Pour discriminer les animaux nous avons conservé la notation de BENDA et MIRAVET (1957) : dyspnée (+) ; vacillement et dyspnée (++) ; apnée, chute, convulsions (+++).

HERXHEIMER (1955) a signalé une tolérance des Cobayes à 5 HT. Cependant, BENDA et MIRAVET (1958) ont montré que, dans les conditions expérimentales qu'ils utilisent (aérosolisation d'une durée de 5 minutes avec une solution de 5 HT à 0,25 p. 100), la résistance des Cobayes à 5 HT n'apparaît pas, même si la fréquence des aérosolisations est augmentée (toutes les deux heures ou toutes les heures). Nous avons confirmé leurs observations en utilisant une solution de 5 HT titrée à 1 p. 100.

Nous avons conduit nos essais de la façon suivante :

1° Nous avons toujours utilisé des Cobayes mâles ; la solution de 5 HT est titrée à 1 p. 100 en sulfate double de 5-hydroxytryptamine et de créatinine et à 20 p. 100 en glycérine ; la durée d'aérosolisation est de 5 minutes. Les animaux sont soumis à l'aérosolisation le matin. Ils sont traités l'après-midi (environ 4 heures après le premier test) par les substances protectrices administrées par la voie sous-cutanée et, 1, 3 et 24 heures après, ils sont à nouveau soumis à l'aérosol de sérotonine. Le nombre

d'animaux pour chaque substance examinée varie de 4 à 7. Les moyennes des résultats figurent dans le tableau 3.

Nous avons calculé séparément le pourcentage des animaux complètement protégés et le pourcentage des animaux chez lesquels persiste de la dyspnée (+) ou une gêne respiratoire (protection partielle). Nous avons déterminé approximativement la durée de protection complète ou partielle.

2° Nous avons contrôlé que la réserpine, administrée par la voie intrapéritonéale, soit à la dose de 3 $\mu\text{g/g}$ la veille de l'expérience, soit à la dose de 2 $\mu\text{g/g}$ quotidiennement les 3 jours qui précèdent l'expérience, sensibilise les animaux à l'aérosol de sérotonine. Dans ces conditions, tous les animaux expérimentés présentent successivement apnée, chute, convulsions (+++); les phénomènes se déroulent après 1 à 3 minutes d'aérolisation.

Les animaux préparés la veille par une injection de 3 $\mu\text{g/g}$ de réserpine ont été soumis le matin à l'aérosol de 5 HT; 4 heures après, la substance protectrice est administrée par la voie sous-cutanée; 1, 2, 3 heures après cette administration, les animaux sont à nouveau soumis à l'aérosol de 5 HT. Les moyennes des résultats figurent dans le tableau 4.

RÉSULTATS

I. — *Activité antihistaminique.*

Les amino-éthers examinés présentent vis-à-vis du bronchospasme provoqué par l'histamine chez le Cobaye une faible action protectrice. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 2.

Le plus actif, 916 (amino-éther phénolique), présente une activité qui est environ 400 fois plus faible que celle de la prométhazine (phénergan).

Nous avons confirmé, sur l'iléon isolé de Cobaye, l'activité décroissante des trois composés vis-à-vis de l'action contracturante de l'histamine: 916 ($1,25 \times 10^{-7}$), 1312 ($2,5 \times 10^{-7}$), 1313 ($1,5 \times 10^{-6}$) réduisent de 50 p. 100 la contraction provoquée par l'histamine.

II. — *Activité antisérotinique.*

1) Les amino-éthers examinés présentent vis-à-vis du bronchospasme provoqué par la sérotonine chez le Cobaye (tableau 3) une activité inférieure à celle de LSD₂₅ (500 fois) et même inférieure à celle de la prométhazine (50 fois).

2) Trois amino-éthers choisis parmi les plus actifs ont été administrés à des Cobayes sensibilisés antérieurement à la sérotonine par une injection préalable de réserpine. Ils protègent les animaux, soit complètement, soit partiellement (tableau 4), contre les accidents consécutifs à l'administration d'un aérosol de sérotonine aux doses auxquelles ils protègent les animaux non réserpinés.

TABLEAU 2
Activité antihistaminique

N° d'ordre	Doses administrées mg/g	Pourcentage d'animaux protégés		Durée de la protection (heures)	
		complètement	partiellement	complète	partielle
Prométhazine	0,05	50	50	4	4
LSD ₂₅	0,1	0	0		
I Amino-éthers alcooliques					
A) Carbone lié à l'oxygène trisubstitué					
J. L. 1280	50	0	0		
1276	50	0	0		
1279	50	0	33		2 à 3
1285	50	0	50		3 pour 33 %
					1 pour 17 %
1297	50	0	25		3
1281	50	50		2 à 3	
1289	50	86	14	2 à 4	2 à 4
1287 (*)	35	25	25	1	4
B) Carbone lié à l'oxygène bisubstitué					
1286	50	0	50		3
1288	50	50		2 à 3	
1295	50	0	25		1
II Amino-éthers phénoliques					
916	50	100		4	
	35	100		3 à 4	
	20	75	25	1 à 2 et > 4	
				pour 25 %	1
1312	50	50	25	1 à 2	1
1313	50	0	0		

La première détermination de l'activité antihistaminique a été effectuée une heure après l'administration des substances protectrices par la voie sous-cutanée.

(*) 1287 n'a pu être examiné à la dose de 50 mg/g, à cause de sa toxicité plus forte que celle des autres dérivés.

TABLEAU 3
Activité antisérotoninique

N° d'ordre	Doses administrées $\mu\text{g/g}$	Pourcentage d'animaux protégés		Durée de la protection (heures)	
		complètement	partiellement	complète	partielle
Prométhazine	0,05	0	0		
LSD ₂₅	1	25	25	3	3
	0,1	60	40	3	> 3
I Amino-éthers alcooliques					
A) Carbone lié à l'oxygène tri-substitué					
J.L. 1280	50	20	40	3	1 à 3
1276	50	0	60		1 à 3
1279	50	0	0		
1285	50	0	33		1 à 3
1297	50	83	17	3 et > 3 pour 33 %	1 à 3
1281	50	100		3 et > 3 pour 25 %	
1289	35	75	25	1 à 3	3
	50	75	25	3 pour 25 %	> 3
1287 (*)	35	20	60	et > 3	3
				1	
B) Carbone lié à l'oxygène di-substitué.					
1286	50	0	0		
1288	50	75	25	> 4	> 4
1295	50	0	25		3
II Amino-éthers phénoliques.					
916	50	60	0	3 et > 3 pour 20 %	
1312	50	75	25	1	2
1313	50	0	50		1

La première détermination de l'activité antisérotoninique a été effectuée une heure après l'administration des substances protectrices par la voie sous-cutanée.

(*) 1287 n'a pu être examiné à la dose de 50 $\mu\text{g/g}$, à cause de sa toxicité plus forte que celle des autres dérivés.

TABLEAU 4

Activité antisérotoninique chez des Cobayes réserpinés (*)

N° d'ordre	Doses administrées $\mu\text{g/g}$	Pourcentage d'animaux protégés		Durée de la protection	
		complètement	partiellement	complète	partielle
1289	50	100		2 à 3	
1297	50	33	66	> 3	> 3
916	35	0	100		> 3
	50	75	25	2 à > 3	> 3

(*) La réserpine a été administrée par la voie intrapéritonéale à la dose de $3\frac{1}{2}$ g/g la veille de l'expérimentation. Nous avons vérifié que les Cobayes, choisis parmi les animaux très peu sensibles à l'aérosol de sérotonine, étaient tous devenus très sensibles (généralement ++++) après le traitement à la réserpine.

La première détermination de l'activité antisérotoninique a été effectuée une heure après l'administration des substances protectrices par la voie sous-cutanée.

DISCUSSION

Nous avons renoncé à utiliser le Rat, car cet animal insensible à l'aérosol d'histamine est également insensible à l'aérosol de sérotonine, même lorsqu'il a été traité préalablement soit avec de l'iproniazide, soit avec de la réserpine.

Bien que les amino-éthers alcooliques et phénoliques examinés ne présentent qu'une faible activité protectrice vis-à-vis du bronchospasme provoqué chez le Cobaye par des aérosols d'histamine ou de sérotonine, quelques conclusions ressortent, néanmoins, des faits observés.

I. — *Activité antihistaminique.*

1° Les résultats obtenus (tableau 2) confirment les expériences effectuées sur l'intestin isolé (BUHEL, Jeanne LÉVY et MICHEL-BER, 1959), qui avaient montré la faible activité antihistaminique des amino-éthers alcooliques dont le carbone lié à l'oxygène est trisubstitué. Cependant, tandis que ces essais antérieurs n'avaient pas permis de discriminer l'influence respective des radicaux 1-phénylcyclohexyle et 1-cyclohexylcyclohexyle dans les composés aminés, leurs effets protecteurs vis-à-vis du bronchospasme histaminique ont permis de mettre en évidence l'action favorable du radical 1-phénylcyclohexyle.

Dans la série des amino-éthers porteurs du radical 1-phénylcyclohexyle, la longueur de la chaîne qui lie l'oxygène à la fonction amine tertiaire (2 chaînons dans le 1289 sont plus favorables que 3 chaînons dans le 1287) et la nature des substituants de la fonction amine tertiaire (le dérivé pipéridino, 1289, est le plus actif) influencent l'activité antihistaminique. Dans cette série, le dérivé diméthylé (1297) s'est montré très faiblement actif, contrairement aux résultats obtenus dans la série de la mépyramine (HALPERN, 1942) et de la diphénhydramine (LOEW, KAISER et MOORE, 1945).

2° Les composés amino-éthers alcooliques dont le carbone lié à l'oxygène est disubstitué sont plutôt un peu moins antihistaminiques que les composés

de la série précédente, bien que leur structure puisse être comparée à celle de la diphenhydramine (bénadryl), dont les propriétés antihistaminiques sont importantes (LOEW, KAISER et MOORE, 1946 ; LOEW, McMILLAN et KAISER, 1946).

Le dérivé le plus actif, 1288, se différencie de la diphenhydramine par la nature des substituants du carbone lié à l'oxygène (phényle et cyclohexyle pour 1288, deux phényles pour la diphenhydramine) et par la nature de la fonction amine tertiaire (pipéridino pour 1288, diméthylamino pour la diphenhydramine).

3° Les amino-éthers phénoliques examinés sont plus histaminiques que les amino-éthers alcooliques examinés. Le dérivé diéthylamino (916), dont les propriétés antihistaminiques sont connues, est plus actif que le dérivé pipéridino (1312) et surtout que le dérivé pipérazino (1313).

II. — Action antisérotoninique.

Aux doses expérimentées, certaines des substances étudiées se sont montrées inactives ou facilement protectrices vis-à-vis du bronchospasme provoqué chez le Cobaye par la sérotonine.

Celles d'entre elles qui se sont montrées actives présentent également un certain degré d'activité sur les animaux sensibilisés à la sérotonine par la résérpine (tableaux 3 et 4).

1° Dans la série des amino-éthers alcooliques, dont le carbone lié à l'oxygène est trisubstitué, les composés porteurs du radical 1-phénylcyclohexyle sont plus actifs que ceux porteurs du radical 1-cyclohexylecyclohexyle (1). Le degré d'activité des amino-éthers alcooliques porteurs du radical 1-phénylcyclohexyle est influencé par la longueur de la chaîne qui sépare la fonction éther de la fonction amine tertiaire (le nombre de chaînons carbonés le plus favorable est égal à 2) ; il est peu influencé par la nature des substituants de la fonction amine tertiaire (cependant, le dérivé diéthylamino, 1281, s'est montré le plus actif).

2° Les amino-éthers alcooliques, dont le carbone lié à l'oxygène est disubstitué, présentent la même activité que les amino-éthers alcooliques dont le carbone lié à l'oxygène est trisubstitué, qui ne s'en différencient que par le radical X de poids moléculaire voisin (1276 et 1286 sont inactifs, 1288 a une activité égale à 1289).

La nature des substituants du carbone disubstitué lié à l'oxygène (1288 porteur du 1-phénylcyclohexylméthane est plus actif que 1286 porteur du 1-1-dicyclohexylméthane) et la longueur de la chaîne qui lie l'oxygène à la fonction amine tertiaire (1288 qui possède 2 chaînons est plus actif que 1295 qui en possède 4) influencent l'activité de ces dérivés.

3° Parmi les 3 homologues amino-éthers phénoliques examinés, le dérivé pipéridino (1312) est plus actif que le dérivé diéthylamino (916), lui-même plus actif que le dérivé pipérazino (1313).

III. — Relations entre les activités antihistaminiques et antisérotoniniques.

Sur le bronchospasme expérimental de Cobaye, la prométhazine se montre au moins 20 fois plus antagoniste vis-à-vis de l'histamine que vis-à-vis de la sérotonine ; LSD₂₅ est spécifiquement antagoniste vis-à-vis de la séro-

(1) Cette observation n'est pas confirmée par l'étude effectuée par BUCHEL, Jeanne LÉVY et MICHEL-BERT (1959) sur les propriétés antagonistes que manifestent ces composés vis-à-vis de l'action hypertensive de la sérotonine.

tonine ; la plupart des amino-éthers alcooliques sont meilleurs antagonistes vis-à-vis de la sérotonine que vis-à-vis de l'histamine avec de faibles différences dans les degrés d'activité ; 916, amino-éther phénolique, est meilleur antagoniste vis-à-vis de l'histamine que vis-à-vis de la sérotonine.

CONCLUSIONS

Nous avons examiné comparativement les effets exercés par quelques amino-éthers alcooliques et phénoliques, $X-O-(CH_2)^n-N(R)(R')$, vis-à-vis du bronchospasme du Cobaye provoqué par des aérosols d'histamine ou de sérotonine. Leurs effets protecteurs ne s'exercent qu'à doses élevées.

1° Les amino-éthers alcooliques, dont le carbone lié à l'oxygène est trisubstitué, se sont montrés meilleurs antagonistes vis-à-vis de la sérotonine que vis-à-vis de l'histamine ; un seul des amino-éthers phénoliques étudiés s'est montré meilleur antagoniste vis-à-vis de l'histamine que vis-à-vis de la sérotonine.

2° Les amino-éthers alcooliques présentent le même degré d'activité anti-sérotoninique que le carbone lié à l'oxygène soit di- ou trisubstitué, si X est de même poids moléculaire et que le reste de la molécule demeure identique.

3° Le radical 1-phénylcyclohexyle favorise plus l'action protectrice vis-à-vis de l'histamine ou de la sérotonine que le radical 1-cyclohexylcyclohexyle.

4° La longueur de la chaîne qui sépare l'oxygène de la fonction amine tertiaire influence l'activité des amino-éthers alcooliques : deux chaînons sont plus favorables que 3 et 4.

5° La nature des substituants de l'amine tertiaire influence plus l'activité antihistaminique que l'activité antisérotoninique des amino-éthers alcooliques et phénoliques.

REFERENCES

- ANAN (1929). — *Fol. Jap. Pharmacol.*, **9**, 53.
BENDA (P.) et MIRAVET (L. F.) (1957). — *C. R. Soc. Biol.*, **151**, 2064-2068.
BENDA (P.) et MIRAVET (L. F.) (1958). — *C. R. Soc. Biol.*, **152**, 1481-1485.
BHATTACHARYA (B. K.) et ATANACKOVIC (D.) (1956). — *Arch. intern. Pharmacodyn.*, **104**, 275-284.
BOVET (D.) et STAUB (A. M.) (1937). — *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 547-549.
BUCHÉL (L.) et LÉVY (Jeanne) (1958). — a) *C. R. Ac. Sci.*, **246**, 3293-3295 ;
b) *Anesth., Analg., Réanim.*, **45**, 451-473.
BUCHÉL (L.), LÉVY (Jeanne) et MICHEL-BER (E.) (1959). — *Thérapie*, **15**, 237-267.
FINK (M. A.) (1956). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med. U.S.A.*, **92**, 673-675.
FINK (M. A.) et ROTHLAUF (M. V.) (1955). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med. U.S.A.*, **90**, 477-480.
FISCHER (P.) et LECOMTE (J.). (1956). — *C. R. Soc. Biol.*, **150**, 1643-1650.
HALPERN (B. N.) (1942). — *Arch. intern. Pharmacol.*, **68**, 339-409.
HERXHEIMER (H.) (1953). — *J. Physiol. (Londres)*, a) **120**, 65 P, b) **122**, 49-50 P.
HERXHEIMER (H.) (1955). — *J. Physiol. (Londres)*, **128**, 135-145.

- HERXHEIMER (H.) (1956). — *Arch. intern. Pharmacol.*, **106**, 371-380.
 INOUE (T.) (1956). — *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **52**, 851-853, d'après *Chem. Abstr.* (1958), **52**, 3148.
 INOUE (T.) et KURIAKI (K.) (1957). — *C. R. Soc. Biol.*, **151**, 1470-1471.
 JAKES (R.), BEIN (H. J.) et MEIER (R.) (1956). — *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, **14**, 269-278.
 LOEW (E. R.), KAISER (M. E.) et MOORE (V.) (1945). — *J. Pharmacol.*, **83**, 120-129.
 LOEW (E. R.), KAISER (M. E.) et MOORE (V.) (1946). — *J. Pharmacol.*, **86**, 1-6.
 LOEW (E. R.), McMILLAN (R.) et KAISER (M. E.) (1946). — *J. Pharmacol.*, **86**, 229-238.
 OKAZAKI (T.) (1932). — *J. Jap. med. Sc.*, **6**, 133-149.
 PROTIVA (M.) et JILEK (J.) (1948). *Separatni Otisk. Chemické Listy*, **42**, 175-177.
 SANYAL (R. K.) et WEST (G. B.) (1958). — *J. Physiol. (Londres)*, **144**, 525-531.
 STAUB (A. M.) (1939). — *Ann. Inst. Pasteur*, **63**, 400-436 et 485-524.
 STAUB (A. M.) et BOVET (D.) (1937). — *C. S. Soc. Biol.*, **125**, 818-821.
 WEISSBACH (H.), WAALKES (T. P.) et UDENFRIEND (S.) (1957). — *Science*, **125**, 235-236.

RÉSUMÉ

Les effets exercés par 14 amino-éthers alcooliques ou phénoliques, de formule générale $X-O-(CH_2)^n-N(R)(R')$, sur le bronchospasme expérimental de Cobaye provoqué par des aérosols d'histamine ou de sérotonine, ont permis d'établir quelques relations entre constitution et activité protectrice et, notamment, de souligner l'influence exercée par la nature du radical X, par la longueur de la chaîne qui relie les fonctions éther et amine et par la nature des substituants (R)(R').

SUMMARY

The effect of fourteen alcoholic or phenolic amino-ethers, with a general formula $X-O-(CH_2)^n-N(R)(R')$, on experimental bronchospasm in guinea-pigs brought about by histamine aerosols or serotonin aerosols has made it possible to establish one or two relationship between constitution and protective activity, and particularly to stress the influence exerted by the nature of the radical X, through the length of the chain that links the ether and amine functions and through the nature of the substitutes (R)(R').

RESUMEN

Los efectos ejercidos por 14 amino-éteres alcohólicos o fenólicos de fórmula general $X-O-(CH_2)^n-N(R)(R')$, sobre el bronquiospasmo experimental del cobayo, provocado por aerosoles de histamina o de serotonina, han permitido establecer algunas relaciones entre constitución y actividad protectora y, especialmente, destacar la influencia ejercida por la naturaleza del radical X, por la longitud de la cadena que enlaza las funciones éter y amina y por la naturaleza de los sustituyentes (R) (R').
