

SOCIÉTÉ DES LABORATOIRES LABAZ — SERVICES DE RECHERCHE (1),
DIRECTEUR : DR. G. DELTOUR

LE CARBAMATE DE PROPYNILCYCLOHEXANOL

Étude pharmacologique et biologique

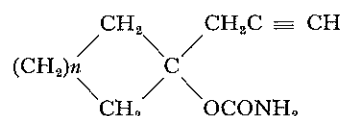
With Summary — Mit Zusammenfassung

PAR

R. CHARLIER, M. PROST, L. DIERICKX, J. M. GHUYSEN,
M. URBAIN ET J. SINGIER

(Travail reçu le 30-9-1958)

Au cours de recherches sur les dérivés propargyliques, nous avons préparé un certain nombre de carbinols et certains de leurs esters, parmi lesquels les carbamates ont manifesté des effets hypnotiques intéressants. Dans cette série, nous avons retenu pour une étude plus poussée, le carbamate de propynylcyclohexanol ou L.2103 (2) en raison des avantages qu'il présente par rapport à ses homologues de formule générale :



La position privilégiée du radical cyclohexyle se manifeste, comme il ressort du tableau I, par un index thérapeutique sensiblement supérieur à celui des termes cycloaliphatiques immédiatement voisins. Cet index passe par un maximum pour $n = 3$ (radical cyclohexyl) lorsque n s'accroît de 2 à 5.

En ce qui concerne l'importance de la configuration « propargylique » par rapport à la configuration « méthyl-acétylénique », signalons que le carbamate de méthyléthynyl-1-cyclohexanol-1 (isomère du L.2103) manifeste une action convulsivante lorsqu'on l'administre à la souris

(1) Adresse : Avenue de Béjar 3, Neder-over-Heembeek, Bruxelles 12.

(2) Merinax : Marque déposée par la Société des Laboratoires Labaz (Bruxelles).

Temps de narcose, LD₅₀, ED₅₀ de carbamates propargyliques cycloaliphatiques péritonéale, à la souris (LICHTFIELD et al.)

n	LD ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (mg/kg)
2	375	
3	450	
4	325	
5	550	

à la dose de 150 mg/kg, on ne note aucun effet.

Les détails chimiques seront publiés ailleurs.

Le présent travail a pour objet l'étude pharmacologique et biologique du carbamate de propynylcyclohexanol.

Nous avons rapporté les résultats obtenus chez les souris avec les carbamates du L.2103 chez VANDERSMISSEN, 1957.

Rappelons que l'index thérapeutique est favorable puisqu'il est supérieur à celui des autres carbamates par voie orale. De plus, le carbamate de propynylcyclohexanol ne déprime que très légèrement et il ne donne lieu qu'à une légère sédation.

Afin de compléter l'étude nous avons examiné son effet sur les barbituriques et les autres hypnotiques.

La technique et les résultats de nos travaux ont été adoptées pour les groupes de 5.

CYCLOHEXANOL

biologique

ammenfassung

CKX, J. M. GHUYSEN,
NGIER

(Travail reçu le 30-9-1958)

propargyliques, nous avons
certains de leurs esters, parmi
s hypnotiques intéressants.
ne étude plus poussée, le
g (2) en raison des avantages
s de formule générale :

EH

xyle se manifeste, comme
que sensiblement supérieur
tement voisins. Cet index
cal cyclohexyl) lorsque n

figuration « propargylique »
ylénique », signalons que
ol-1 (isomère du L.2103)
n l'administre à la souris

reek, Bruxelles 12.
boratoires Labaz (Bruxelles).

TABEAU I

Temps de narcose, LD₅₀, ED₅₀ et index thérapeutique de divers carbamates de carbinols propargyliques cycloaliphatiques homologues. Ces données sont obtenues par injection intrapéritonéale, à la souris champagne, selon les méthodes de calcul et de correction (LICHTFIELD et WILLCOXON, 1949) utilisées antérieurement

n	LD ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ narcotique (mg/kg)	Index thérapeutique	Temps de narcose en minutes pour la dose de 250 mg/kg
2	375	165	2,3	149 ± 3
3	450	85	5,3	458 ± 13
4	325	110	3,0	235 ± 39
5	550	550	1,0	0

à la dose de 150 mg/kg par voie intrapéritonéale. Lorsqu'on réduit la dose jusqu'à 50 mg/kg pour faire disparaître cette action convulsivante, on ne note aucun effet hypnotique.

Les détails chimiques et pharmacologiques ayant trait à cette série seront publiés ailleurs.

Le présent travail a pour but de compléter les données pharmacologiques et biologiques préliminaires relatives au carbamate de propynyloxy-cyclohexanol.

Activité hypnotique

Nous avons rapporté par ailleurs les propriétés hypnotiques et sédatives du L.2103 chez la souris, le rat, le lapin et le chien (CHARLIER et VANDERSMISSEN, 1957).

Rappelons que l'index thérapeutique du L.2103 sur la souris est très favorable puisqu'il est de 5,3 pour la voie parentérale et de 5,6 pour la voie orale. De plus, le L.2103 n'engendre pas d'excitation préhypnotique; il ne déprime que très peu les centres bulbaires de la vie végétative et il ne donne lieu qu'à une accoutumance négligeable.

Afin de compléter l'étude de l'action hypnotique du L.2103, nous avons examiné son effet synergique éventuel avec la chlorpromazine, les barbituriques et l'association prométhazine-péthidine.

La technique et les méthodes de calcul utilisées sont celles que nous avons adoptées pour nos premières expériences.

Des groupes de 50 souris « champagne » reçoivent, par voie intra-

péritonéale, la *chlorpromazine* ou le *barbiturique* seul et la durée moyenne de l'état de narcose est observée dans un dispositif thermostatique.

On effectue aussi l'essai sur des groupes identiques recevant, en plus de la chlorpromazine ou du barbiturique, une dose non narcotique de 50 mg/kg de L.2103 en une injection intrapéritonéale séparée faite une heure auparavant.

Dans le tableau II on voit que le L.2103 double la durée de l'effet narcoleptique de la chlorpromazine (10 mg/kg) et augmente à peu près dans les mêmes proportions l'activité hypnotique de l'hexobarbital (100 mg/kg) et du pentothal (50 mg/kg).

TABLEAU II

	Durée moyenne d'induction de la narcose (en minutes)	Durée moyenne de la narcose (en minutes)
L.2103 (50 mg/kg)	0	0
Chlorpromazine (10 mg/kg)	65	693
L.2103 + chlorpromazine	45	1259
Hexobarbital (100 mg/kg)	2	64
L.2103 + hexobarbital	2	115
Pentothal (50 mg/kg)	2	141
L.2103 + pentothal	2	267

Nous avons aussi cherché si le L.2103 potentialise les effets sédatifs provoqués par l'administration simultanée de *prométhazine* et de *péthidine*, médication préanesthésique fréquemment utilisée en clinique humaine.

Comme en clinique, les deux substances sont administrées dans le rapport de 1 à 2. Nous avons d'abord cherché la dose qui donne un effet pharmacologique objectif susceptible d'être éventuellement potentialisé par le L.2103 : 35 mg/kg de prométhazine associés à 70 mg/kg de péthidine entraînent chez la souris champagne un état de préanesthésie accompagné de légères convulsions dues probablement à la péthidine. C'est cet effet que nous avons retenu. Trois lots de 10 souris champagne reçoivent par voie intrapéritonéale : le premier l'association prométhazine-péthidine, le deuxième du L.2103 à la dose de 100 mg/kg et le troisième du L.2103 (100 mg/kg) suivi 30 minutes après par l'association prométhazine-péthidine.

Le Tableau III indique les temps de narcose observés.

On constate qu'il existe une synergie entre le L.2103 et l'association

prométhazine-péthidine
fortement augmentée p

L.2103
Prométhazine + péthidine

L.2103 + association
prométhazine-péthidine

Le L.2103 ayant à f
mes demandés s'il pos
qu'attribuent à ce ter

Selon ces auteurs,
intrapéritonéale d'amp
serait due en majorité
qu'elle engendre, les
« mourir de frayeur »
d'après la diminution
C'est ainsi que la ch
faibles doses (50 fois
mèmes d'excitation c
l'amphétamine seule.
ni la bénactyzine ad
de l'amphétamine ne
substance.

Nous avons utilisé
BURN (1958) des sou
lot de 30 souris req
intrapéritonéale. Un
tonéale à la dose de
dose de 20 mg/kg.

seul et la durée moyenne
positif thermostatique.
antiques recevant, en plus
dose non narcotique de
itronéale séparée faite une

double la durée de l'effet
) et augmente à peu près
otique de l'hexobarbital

Durée moyenne de la narcose (en minutes)
0
693
1259
64
115
141
267

tialise les effets sédatifs
rométhazine et de péthi-
utilisée en clinique hu-

nt administrées dans le
la dose qui donne un
éventuellement poten-
ne associés à 70 mg/kg
e un état de pré narcose
blement à la péthidine.
de 10 souris champagne
l'association prométhaz-
se de 100 mg/kg et le
s après par l'association

observés.

L.2103 et l'association

prométhazine-péthidine, puisque la durée de narcose de l'association est fortement augmentée par le L.2103.

TABLEAU III

	Durée moyenne d'induction de la narcose (en min)	Durée moyenne de la narcose (en min)	Remarques
L.2103	7	7	ED ₇₀
Prométhazine + péthidine	16	4	ED ₂₀ -légères convulsions
L.2103 + association prométhazine-péthidine	8	67	ED ₈₀ . Pas de convulsions

Activité sédatrice

Le L.2103 ayant à faibles doses une activité sédatrice, nous nous sommes demandés s'il possédait également une action tranquillisante au sens qu'attribuent à ce terme CHANCE (1946) et BURN et HOBBS (1958).

Selon ces auteurs, la mortalité de souris ayant reçu une injection intrapéritonéale d'amphétamine et replacées *ensemble* dans une seule cage serait due en majorité non à l'amphétamine elle-même mais à l'excitation qu'elle engendre, les animaux s'excitant mutuellement au point de « mourir de frayeur ». L'effet tranquillisant d'une substance est mesuré d'après la diminution du pourcentage de mortalité due à l'amphétamine. C'est ainsi que la chlorpromazine et la réserpine administrées à très faibles doses (50 fois moins que l'amphétamine) abolissent les phénomènes d'excitation et réduisent à 15-20 % de mortalité la LD₉₀ de l'amphétamine seule. Par contre, ni le méprobamate, ni le méthylpentinol ni la bémactazine administrés à une dose triple ou quadruple de celle de l'amphétamine ne réduisent la mortalité engendrée par cette dernière substance.

Nous avons utilisé cette méthode en choisissant comme le recommande BURN (1958) des souris blanches mâles d'un poids moyen de 20 g. Un lot de 30 souris reçoit 20 mg/kg de sulfate d'amphétamine par voie intrapéritonéale. Un deuxième lot reçoit du L.2103 par voie intrapéritonéale à la dose de 50 mg/kg puis, 1 heure après, l'amphétamine à la dose de 20 mg/kg.

Un 3^e lot est traité dans les mêmes conditions que le deuxième lot mais la dose de L.2103 est portée à 100 mg/kg.

Pour chaque lot, les souris sont replacées dans une seule cage après l'injection d'amphétamine.

Les résultats de cette expérience montrent que la mortalité est de 100 % dans le lot amphétamine. Elle est également de 100 % dans les deux lots traités au L.2103.

Le L.2103 ne réduit donc ni l'excitation due à l'amphétamine ni, par voie de conséquence, la mortalité. Le L.2103 ne possède donc pas la propriété qu'ont la chlorpromazine et la réserpine d'abolir l'excitation due à l'amphétamine. Par contre, le L.2103 se comporte de la même manière que le méprobamate, le méthylpentinol et la bényctazine dont l'action tranquillisante est largement utilisée en clinique humaine. L'extrapolation des résultats de ce test au domaine thérapeutique nous paraît de ce fait sujette à caution.

Activité anticonvulsivante

Ayant précédemment montré que le L.2103 s'oppose à l'action convulsivante et mortelle du métrazol, stimulant nerveux qui agit principalement au niveau des centres cérébraux supérieurs, nous avons étudié l'antagonisme éventuel du L.2103 avec la picrotoxine (qui agit surtout au niveau du bulbe) et avec la strychnine (qui agit préférentiellement au niveau de la moelle épinière).

Le L.2103 est injecté chez la souris champagne à la dose de 100 mg/kg par voie intrapéritonéale. Quinze minutes plus tard, le convulsivant est administré par la même voie, le sulfate de strychnine à la dose de 1,75 mg/kg, la picrotoxine à la dose de 10 mg/kg (CHEYMOL et THUILLIER, 1950). On opère sur 10 souris pour chaque lot. Un lot témoin est choisi tant pour la strychnine que pour la picrotoxine. On note le nombre des animaux qui présentent des convulsions et qui meurent.

Les résultats obtenus sont repris dans le tableau IV.

Le L.2103 n'empêche donc pas les convulsions dues à la picrotoxine mais il retarde leur apparition; il réduit la mortalité à 30 % tout en la retardant. Pour la strychnine, le L.2103 n'empêche ni ne retarde les convulsions; il réduit la mortalité à 50 % et retarde son apparition.

Signalons que le carbamate d'éthinylcyclohexanol (SWANSON et coll., 1956) fournit des résultats très semblables à ceux que donne le L.2103.

Le L.2103 se différencie donc des barbituriques en ce qu'il ne protège pas l'animal contre les effets de la strychnine. Par contre, comme les

	o anim con
Métrazol	
L.2103 + métrazol	
Picrotoxine	
L.2103 + picro- toxine	
Strychnine	
L.2103 + strychnine	

barbituriques, le L.2103 empêche les convulsions et réduit la mortalité.

Malgré la diversité des mises en œuvre, il ne semble pas que les effets du L.2103 au niveau du bulbe et MEIER (1954) ont été étudiés à des niveaux bien différents de ceux qu'ils engendrent par voie intrapéritonéale. Une éventuelle intervention possible d'un autre convulsivant ne permet pas une interprétation anticonvulsivante (E).

Le L.2103 administré par la même méthode ne manifeste pas d'effets anticonvulsivants.

De même le L.2103 administré par la même méthode l'on en juge par les résultats obtenus après injection intrapéritonéale d'une injection intrapéritonéale.

Le L.2103 a été

TABLEAU IV

	Convulsions		Mort	
	% des animaux qui convulsent	Délai d'apparition (en minutes)	% des animaux qui meurent	Délai d'apparition (en minutes)
Métrazol	100	2	100	4,6
L.2103 + métrazol	0	—	0	—
Picrotoxine	100	6,1	100	13
L.2103 + picrotoxine	100	30	30	100
Strychnine	100	3,4	100	8,4
L.2103 + strychnine	100	3,5	50	60

barbituriques, le L.2103 s'oppose aux convulsions métrazoliques et, sans empêcher les convulsions induites par la picrotoxine, retarde leur apparition et réduit la mortalité.

Malgré la diversité des lieux d'action des substances convulsivantes mises en œuvre, il ne paraît pas possible d'en déduire la localisation des effets du L.2103 au niveau du système nerveux central. TRIPOD, BEIN et MEIER (1954) ont en effet souligné que si ces convulsivants agissent à des niveaux bien déterminés du système nerveux central, la stimulation qu'ils engendrent peut se propager à d'autres centres. De plus, l'intervention possible d'un facteur vasculaire au niveau des centres nerveux ne permet pas une localisation spécifique de tel convulsivant ou de tel anticonvulsivant (EICHHOLTZ et coll., 1948).

* * *

Le L.2103 administré à la souris champagne par voie intrapéritonéale ne manifeste pas d'activité analgésique à la dose de 40 mg/kg selon la méthode de HAFNER (1929).

De même le L.2103 est dépourvu de propriétés hypothermisantes, si l'on en juge par les courbes thermiques rectales obtenues chez le lapin après injection intraveineuse de Propidon (0.25 cc/kg) suivie ou non d'une injection intraveineuse de 20 ou de 50 mg/kg de L.2103.

MÉTABOLISME

Le L.2103 a été administré à trois chiens mâles à la dose de 100 mg/kg,

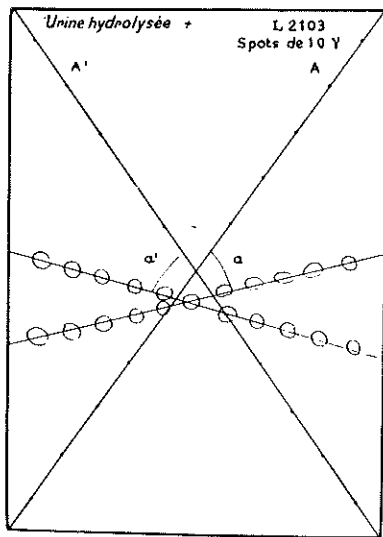


FIG. 1

Électrorhéophorèse — courant continu 400 à 275 V., 15 à 24 mA pendant quatre heures en tampon borax 0,1 M, pH 9,2. — du L.2103 (diagonale de départ : A) et d'un extrait urinaire hydrolysé provenant d'un chien ayant reçu du L.2103 (diagonale de départ : A') — dimensions originales de la feuille de papier : 28 × 20 cm.

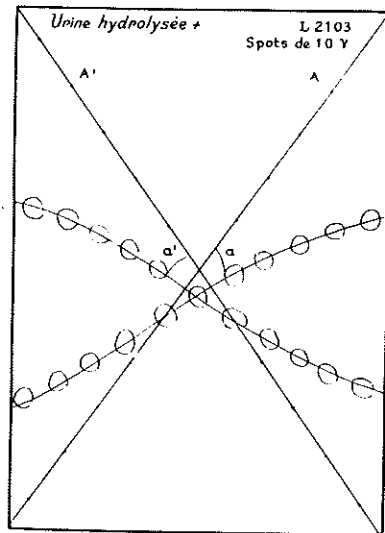


FIG. 2

Électrorhéophorèse — courant continu 220 V., 3,5 mA pendant quinze heures en tampon acide formique 0,2 N, pH 1,7 — du L.2103 (diagonale de départ : A) et d'un extrait urinaire hydrolysé provenant d'un chien ayant reçu du L.2103 (diagonale de départ : A') — dimensions originales de la feuille de papier : 28 × 20 cm.

per os, pour les chiens par voie intraveineuse,

Le L.2103 libre est de méthylène, par présence de ferricyanure présents dans l'urine. de façon identique, ma

La méthode, dont 0,5 mg par 50 ml d'ur modifications survenue n'affectent pas le radi arbitrairement exprim le tableau V.

Nous avons ensuite substances dosées glo L.2103. De très faib déposées sur papier fil réduit observable lors cale d'argent, le papi

Nous avons utilisé électrorhéophorétique aux deux pH extrême des préparations à an l'extrait urinaire renf phorétiques sont ider tions d'équilibre n'é vers la cathode, sont tralité électrique du l'extrait urinaire se coup plus intense vi par le réactif de Pa des pentoses et des

De ces essais no L.2103, le pourcent est très faible : c'es de 20 % après injec volume d'urine ém

La fin de l'élimin jour qui suit l'admi nul dès la trente-s a pas permis d'étu

per os, pour les chiens A et B, pesant 21 kg, et à la dose de 50 mg/kg par voie intraveineuse, pour le chien C d'un poids de 22 kg.

Le L.2103 libre est dosé dans les urines après extraction par le chlorure de méthylène, par précipitation sous forme de complexe argentique en présence de ferricyanure de potassium qui neutralise les réducteurs présents dans l'urine. Le L.2103 total présent dans les urines est dosé de façon identique, mais après hydrolyse par l'acide chlorhydrique.

La méthode, dont la limite de sensibilité se situe aux environs de 0,5 mg par 50 ml d'urine, est évidemment indifférente à d'éventuelles modifications survenues dans la structure du L.2103 pour autant qu'elles n'affectent pas le radical propargylique. La substance ainsi dosée est arbitrairement exprimée en L.2103. Les résultats sont consignés dans le tableau V.

Nous avons ensuite étudié le comportement électrorhéophorétique des substances dosées globalement dans les urines de chien traité par le L.2103. De très faibles quantités de L.2103, de l'ordre du gamma, déposées sur papier filtre peuvent être révélées par la formation d'argent réduit observable lorsque, après vaporisation par une solution ammoniacale d'argent, le papier est lavé à l'eau et maintenu en étuve à 100° C.

Nous avons utilisé cette propriété pour comparer le comportement électrorhéophorétique du L.2103 et de l'extrait d'urine de chien traité, aux deux pH extrêmes de 1,7 et 9,2 (FIG. 1 et 2) en disposant chacune des préparations à analyser suivant les diagonales A et A'. On voit que l'extrait urinaire renferme une substance dont les propriétés électrorhéophorétiques sont identiques à celles du L.2103; en particulier, les positions d'équilibre n'étant que légèrement déplacées du centre du papier vers la cathode, sont parfaitement compatibles avec le caractère de neutralité électrique du L.2103. Toutefois, la substance ainsi séparée de l'extrait urinaire se distingue du L.2103 par un pouvoir réducteur beaucoup plus intense vis-à-vis de l'argent et par la propriété d'être révélée par le réactif de Partridge, caractéristique des fonctions aldéhydiques des pentoses et des hexoses.

De ces essais nous pouvons conclure qu'après administration du L.2103, le pourcentage de dérivé propargylique retrouvé dans les urines est très faible: c'est-à-dire moins de 10 % après ingestion, et moins de 20 % après injection. Le taux d'élimination paraît dépendre plus du volume d'urine émis que du mode d'administration.

La fin de l'élimination urinaire apparaît généralement vers le troisième jour qui suit l'administration du L.2103 quoique l'effet hypnotique soit nul dès la trente-sixième heure. La sensibilité de la méthode ne nous a pas permis d'étudier l'élimination de doses thérapeutiques, ces con-

mA pendant quatre heures
départ : A) et d'un extrait
L.2103 (diagonale de départ :
20 cm.

ndant quinze heures en
e de départ : A) et d'un
u L.2103 (diagonale de
28 × 20 cm.

TABLEAU V
Élimination urinaire du L.2103 chez le chien

Temps après administration du L.2103 (heures)	Quantité de L.2103 administrée et mode d'administration			Chien A			Chien B			Chien C		
	Volume d'urine émise (ml)			100 mg/kg per os			100 mg/kg per os			50 mg/kg I.V.		
	Dérivé acétylényque retrouvé dans le volume correspondant d'urine (exprimé en mg de L.2103)			L.2103 libre			L.2103 total					
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
0				0	0	0	0	0	0	0	0	0
3		265	130	1,9	1,9	1,0	0	4,8	2,4	0	4,8	2,4
5			115			7,1			20,4			20,4
6	110			0			0			0		
24	130	415	200	25,4	6,0	7,2	69,7	60,1	126,0			126,0
30			365			2,6			14,6			14,6
48		230	1000		2,5	3,6		27,5	21,8			21,8
53		335			3,6			37,6				37,6
72	185	140	100	2,7	1,0	0	16,8	11,2	0			0
96	230	200		2,5	0		3,3	3,6				
120	150			0			0					
Total	805	1585	1910	30,6	15,0	21,5	89,8	144,8	185,2	4,3	7	17

Pourcentage de dérivé acétylényque total, exprimé en L.2103 et retrouvé dans la somme des urines émises

clusions s'entendent pour l'a
10 à 20 fois plus fortes que

Le dérivé propargylique
fonction ionisable. Il est pa
soit qu'il manifeste lui-même
mination urinaire du L.2103
extractible au CH_2Cl_2 , élect
phorétique identique.

Le carbamate de propy
priétés hypnotiques et séc
thérapeutique que les carb
aliphatiques homologues.

L'action synergique du
turiques et l'association pr
ainsi que l'antagonisme d
à différents niveaux du sy

Bien que doué de propr
d'action tranquillisante su
BURN et HOBBS.

Le métabolisme de forte
et parentérale au chien a
réducteurs retrouvé dans l
que l'activité hypnotique.

Der Carbaminsäureester des
tische und sedative Eigenschaf
homologen cycloaliphatischen F

Es wird der Synergismus des
Kombination Promethazin-Pet
gegenüber den, an verschiede
wirkung gelangenden krampfer

Obschon L.2103 auch sedati
CHANCE, keine Tranquillizervi

Der Metabolismus starker, 1
wurde studiert. Der Gehalt d
diese Substanzen können läng
werden. Die Natur dieser Me

6	110	415	200	25,4	6,0	7,2	69,7	60,1	126,0
24	130	230	365		2,5	2,6		27,5	14,6
30		335	1000		3,6	3,6		37,6	21,8
48		140	100	2,7	1,0	0	16,8	11,2	0
53	185	200		2,5	0		0	3,6	
72	230			0			0		
96	150								
120									
Total	805	1585	1910	30,6	15,0	21,5	89,8	144,8	185,2
							4,3	7	17

Pourcentage de dérivé acétylénique total, exprimé en L.2103 et retrouvé dans la somme des urines émises

clusions s'entendent pour l'administration de doses proportionnellement 10 à 20 fois plus fortes que les doses utilisées en clinique humaine.

Le dérivé propargylique retrouvé dans les urines ne présente pas de fonction ionisable. Il est par contre révélabé au réactif de Partridge, soit qu'il manifeste lui-même des propriétés réductrices, soit que l'élimination urinaire du L.2103 soit liée à celle d'une substance réductrice, extractible au CH₂Cl₂, électriquement neutre et de comportement rhéoporphorique identique.

RÉSUMÉ

Le carbamate de propynylcyclohexanol (L.2103) possède des propriétés hypnotiques et sédatives plus intenses et un meilleur index thérapeutique que les carbamates des carbinols propargyliques cycloaliphatiques homologues.

L'action synergique du L.2103 avec la chlorpromazine, les barbituriques et l'association prométhazine-péthidine est mise en évidence, ainsi que l'antagonisme du L.2103 vis-à-vis de convulsivants agissant à différents niveaux du système nerveux central.

Bien que doué de propriétés sédatives, le L.2103 ne semble pas avoir d'action tranquillisante sur la souris d'après le test de CHANCE et de BURN et HOBBS.

Le métabolisme de fortes doses de L.2103 administrées par voie orale et parentérale au chien a été étudié. Le pourcentage de métabolites réducteurs retrouvé dans les urines est faible et persiste plus longuement que l'activité hypnotique. La nature de ces métabolites est discutée.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Carbaminsäureester des Propynyl-cyclohexanols (L.2103) besitzt stärkere hypnotische und sedative Eigenschaften und einen besseren therapeutischen Index als die homologen cycloaliphatischen Propargyl-Carbamate.

Es wird der Synergismus der L.2103 mit Chlorpromazine, den Barbituraten und der Kombination Promethazin-Pethidin gezeigt; wie auch der Antagonismus des L.2103 gegenüber den, an verschiedenen Angriffsregionen der Zentralnervensystems zur Auswirkung gelangenden krampferzeugenden Substanzen, bewiesen.

Obschon L.2103 auch sedative Eigenschaften aufweist, kann, nach der Methode von CHANCE, keine Tranquillizerwirkung an der Maus festgestellt werden.

Der Metabolismus starker, peroral oder parenteral verabreichter, Dosen von L.2103 wurde studiert. Der Gehalt des Urins, an reduzierenden Metaboliten ist gering und diese Substanzen können länger, wie die hypnotische Wirkung anhält, nachgewiesen werden. Die Natur dieser Metabolite wird diskutiert.

SUMMARY

Propynylcyclohexanol carbamate (L.2103) has more intense hypnotic and sedative properties, and a better therapeutic index than the carbamates of homologous propargylic cycloaliphatic carbinols.

The synergy between L.2103 and chlorpromazine, barbiturates, and the promethazine-pethidine association is demonstrated, as well as the antagonism of L.2103 in regard to some convulsant drugs acting at various levels of the central nervous system.

Although having sedative properties, L.2103 does not seem to have any tranquillizing action on mice, following the test of CHANCE and of BURN and HOBBS.

The metabolism of high doses of L.2103 administered by oral and parenteral routes to the dog, has been studied. The percentage of reducing metabolites found in the urines is small and persists longer than hypnotic activity.

The nature of these metabolites is discussed.

BIBLIOGRAPHIE

- BURN, J. H. et HOBBS, R. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1958, 113, 290.
 CHANCE, M. R. A. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1946, 87, 214.
 CHARLIER, R. et VANDERSMISSEN, L. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1957, 112, 463.
 CHEYMOL, J. et THUILLIER, J. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1950, 83, 593.
 EICHHOLTZ, F., VEIGEL, H. et SEEMAN, J. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1948, 77, 127.
 HAFFNER, F. *Dtsch. med. Wschr.*, 1929, 55, 731.
 LICHTFIELD, J. T. et WILLCOXON, F. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1949, 96, 99 et 1949, 97, 399.
 SWANSON, E. E., ANDERSON, R. C. et GIBSON, W. R. *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 1956, 45, 40.
 TRIPOD, J., BEIN, H. J. et MEIER, R. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1954, 96, 406.

DRUG ADMINIS

Bo HC

The inhalation of hemp has been used for therapeutic purposes. Thus, hemp and opium stramonium leaves were used before they became popular (1954).

The introduction of the manufacture of cigarettes that substantial amount of sidestream smoke which results *i.e.* when the smoke from the burning of a cigarette is not ordinarily inhaled, is logically the main reason for the

Cigarette smoke has become a decisive important factor in Aerosol therapy. In the last 15 years has been much work has been done. Principally they consist of condensation (preferably by breathing apparatus) or by breathing of a nozzle in which compressed