

99. Finn SANDBERG. (*) — Sintesi e proprietà farmacologiche di una serie di glicinammidi e β -alaninammidi derivate dalla 2-fenosietilammina.

Riassunto. — Sono stati sintetizzati 14 nuovi composti appartenenti a due tipi di glicinammidi e due tipi di β -alaninammidi derivati del radicale fenossietilico.

Sono state studiate su questi prodotti le seguenti proprietà farmacologiche: tossicità, effetti simpatolitici (inversione dell'ipertensione adrenergica sulla pressione del sangue nel cane, effetto antagonista verso l'adrenalina nell'utero di coniglia *in situ* e *in vitro*), l'effetto su preparazioni isolate di intestini, l'effetto sulla frequenza cardiaca nel cane normale, non anestetizzato e l'effetto sulla temperatura rettale nel ratto.

Sono risultati più attivi i derivati β -alaninammidi della formula I.

Résumé. — On a produit par synthèse 14 nouveaux composés appartenant à deux types de β -alaninamides et glycinamides dérivées du radical phénoxyéthylique.

On a étudié sur ces produits les propriétés pharmacologiques suivantes: toxicité, effets sympatholytiques (inversion de l'hypertension adrénalinique sur la pression sanguine du chien, effet antagoniste sur l'adrénaline dans l'utérus des lapins femelles, *in situ* et *in vitro*), effet sur des préparations isolées d'intestins, effet sur la fréquence cardiaque du chien normal non anesthésié, et effet sur la température rectale du rat.

Summary. — 14 new substances have been synthesized: two types of glycinamide and two types of β -alaninamide derivatives containing the phenoxyethyl radical. The following pharmacological properties have been investigated: toxicity, sympatholytic effects (adrenaline reversal of the blood pressure in dog, antagonistic effect against adrenaline in the rabbit uterus - *in situ* and *in vitro*), effect on the isolated intestine preparation, effect on heart rate in normal non-anaesthetized dog and the effect on rectal temperature in rats.

β -alaninamide derivatives with the formula I showed the greatest sympatholytic effect.

Zusammenfassung. — 14 neue Verbindungen, die zu den beiden Arten der β -alaninamide und glycinamide gehören, die ihrerseits Derivate der Phenoxyäthylradikale sind, wurden dargestellt.

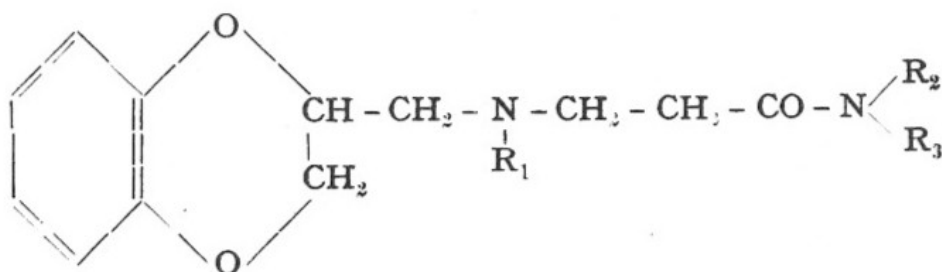
(*) Professore di Farmacognosia e Farmacologia presso il Reale Istituto di Farmacia di Stoccolma.

Folgende pharmakologische Eigenschaften dieser Verbindungen: Toxizität, sympatholytische Wirkungen (Inversion der Adrenalin-Hypertension auf den Blutdruck bei Hunden, adrenalinhemmende Wirkung auf den Uterus des Kaninchens in situ und in vitro), Wirkung auf isolierte Darmpräparaten, Wirkung auf den Herzrhythmus bei normalen Hunden ohne Anästhesie und Wirkung auf die Rektaltemperatur bei Ratten wurden untersucht.

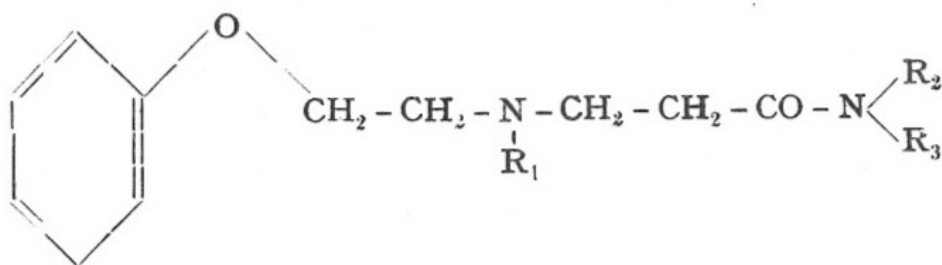
Die mit den Derivaten der β -alaninamide erzielten Ergebnisse liessen auf grössere Aktivität schliessen als die mit glycinamiden erhalten.

Precedenti ricerche di G. B. MARINI-BETTÒLO, R. LANDI-VITTORY e D. BOVET ⁽¹⁾ e di G. L. GATTI e D. BOVET ⁽²⁾ hanno messo in evidenza durante lo studio di una serie di derivati del 2-amino-metil-benzodiossano, contenenti una catena laterale della glicinammide e della β -alaninammide, che alcuni derivati della β -alaninammide dimostravano una spiccata attività simpatolitica.

Si è pertanto ritenuto interessante da un punto di vista strutturistico di paragonare l'attività farmacologica della serie summenzionata con quella di una serie di derivati analoghi ottenuti da una molecola di benzodiossano semplificata, ad esempio dalla fenossietilammina:



N-alkil-N-(2-metil-1,4-benzodiossano)-N',N'-dialchil- β -alaninammide



N-alkil-N-(2-fenossietil)-N',N'-dialchil- β -alaninammide.

⁽¹⁾ Gazz. Chim. Ital., 83: 144 (1953).

⁽²⁾ Rend. Accad. Lincei, [8], 14: 645 (1953).

PARTE SPERIMENTALE

PARTE CHIMICA.

La sintesi dei prodotti riportati nella Tabella 1 è schematizzata a pag. 1057 (Fig. 1).

Il metodo di S. G. POWELL ⁽³⁾ nella preparazione dell'alcool β -fenossietilico si è dimostrato conveniente e ha dato un prodotto bollente a 128-131° a mm di Hg con resa del 86%. L'alcool viene trasformato nel cloruro corrispondente mediante la reazione di M. G. DARZEN ⁽⁴⁾ usando cioè una miscela di piridina e cloruro di tionile. Resa del 87%. P. eb. 108-112°C/21 mm.

L'amminazione del cloruro di β -fenossietile è stata effettuata con tre diverse ammine (R_1-NH_2 in cui $R_1 = H$; — CH_3 ; — C_2H_5) secondo i metodi seguenti:

β -fenossietilammina

60 g. di ammoniaca liquida disciolti in 150 cm³ di alcool assoluto a —20°C. vengono versati in autoclave raffreddato a —15°C. contenente 50 g. di cloruro di β -fenossietile. L'autoclave è stato quindi chiuso rapidamente e la sua temperatura portata gradualmente a 130°C. mantenendo questa temperatura per 18 ore.

Il prodotto di reazione viene filtrato dopo raffreddamento e il filtrato si distilla nel vuoto. Resa 14 g. p. eb. 98-102° a 6 mm. Il cloridrato fonde a 212°.

N-metil-(β -fenossietil)-ammina

47 g. di cloruro di β -fenossietile vengono aggiunti a una soluzione di 40 g. di metilammina anidra in 160 cm³ di benzolo anidro raffreddati a —20°C. La miscela fredda viene poi disposta in autoclave, immediatamente chiuso e quindi riscaldato per 20 ore a 135°C.


Dopo raffreddamento la soluzione benzenica è stata filtrata e il filtrato dibattuto con HCl al 12% fino a che la fase acquosa non sia diventata acida. La fase acquosa acida si rende poi alcalina con carbonato potassico e si estrae con cloroformio.

Lo strato cloroformico si disidrata, si evapora e si distilla il residuo nel vuoto. Resa 26 g., p. eb. 95-105° a 6 mm. Cloridrato p. f. 170-172°C.

⁽³⁾ J. Amer. chem. Soc. 45: 2709 (1923).

⁽⁴⁾ C. R. Acad. Sc. 152: 1314 (1911).

TABELLA 1.

Numero	FORMULA R =  O-CH ₂ -CH ₂ -	FORMULA GREZZA	P. eb.	ANALISI		LD ₅₀ per via i.p. nel topino espresso in mg kg	EFFETTO SIMPATOLITICO		
				N % teorico	N % trovato		Inversione del- l'adrenalina nel cane per via e.v. mg, kg	Antagonismo verso l'adrenalina nell'utero di coniglia	in situ mg kg
1316 I.S.	R-NH-CH ₂ -CH ₂ -CO-N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	C ₁₅ H ₂₄ O ₂ N ₂	163 - 165°/0.3 mm	10.60	10.94	135	5	5	10
1321 I.S.	R-NH-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-CH ₃	C ₁₂ H ₁₈ O ₂ N ₂	185 - 192°/0.2 mm	12.60	12.46	315	5	5	20
1311 I.S.	R-N-CH ₂ -CH ₂ -CO-N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	C ₁₆ H ₂₆ O ₂ N ₂	162 - 169°/0.3 mm	10.06	10.37	180	10	> 20	> 20
1312 I.S.	R-N-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-C ₂ H ₅ CH ₃	C ₁₄ H ₂₂ O ₂ N ₂	174 - 176°/0.3 mm	11.19	11.20	200	5	30	> 20
1313 I.S.	R-N-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-CH ₃ CH ₃	C ₁₃ H ₂₀ O ₂ N ₂	166 - 168°/0.3 mm	11.86	12.11	200	10	20	> 20
1317 I.S.	R-N-CH ₂ -CH ₂ -CO-N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	C ₁₇ H ₂₆ O ₂ N ₂	163 - 167°/0.15 mm	9.58	9.96	175	5	> 20*	20
1318 I.S.	R-N-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-C ₂ H ₅ C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₄ O ₂ N ₂	178 - 180°/0.15 mm	10.60	10.88	163	5	> 30	> 20
1319 I.S.	R-N-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-CH ₃ C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₂₂ O ₂ N ₂	180 - 183°/0.15 mm	11.19	11.54	175	10	20	> 20
1322 I.S.	R-N-CH ₂ -CH ₂ -CO-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	C ₁₅ H ₂₄ O ₂ N ₂	160 - 170°/0.2 mm	10.60	10,78	175	20	> 30	> 20
1315 I.S.	R-N-CH ₂ -CO-N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	C ₁₅ H ₂₄ O ₂ N ₂	155 - 160°/0.3 mm	10.60	10.54	250	20	> 20	20
1320 I.S.	R-N-CH ₂ -CO-N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	C ₁₆ H ₂₆ O ₂ N ₂	155 - 158°/0.15 mm	10.06	10.41	220	20	> 20*	20
1323 I.S.	R-N-CH ₂ -CO-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	C ₁₄ H ₂₂ O ₂ N ₂	169 - 173°/0.15 mm	11.19	11.43	250	20	> 20	> 20
1324 I.S.	R-N-CO-CH ₂ -CH ₂ -N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₂₆ O ₂ N ₂	172 - 178°/0.2 mm	9.58	9.82	175	> 20	> 10*	> 20
1325 I.S.	R-N-CO-CH ₂ -N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₂₆ O ₂ N ₂	160 - 162°/0.2 mm	10.06	10.34	150	> 20	> 30*	> 20

dopo questa dose si ha la morte senza effetto simpatolitico.

N-etil-(β -fenossietil)-ammina

Si prepara secondo quanto si è visto per l'*N*-metil-derivato da 47 g. di cloruro di β -fenossietile e 60 g. di etilammina disciolti in 150 g. di benzolo.

Resa: 34 g., p. eb. 106-110° a 7 mm.

N-alchil-*N*-(β -fenossietil)-*N'*-alchil- β -alaninammide (formula I).

I composti corrispondenti a questa formula si possono dividere a seconda del tipo di sostituzione sull'atomo di azoto in:

- a) ammine secondarie con $R_1 = H$: 1316 I.S. e 1321 I.S.
- b) ammine terziarie con $R_1 = CH_3$: 1311 I.S., 1312 I.S., 1313 I.S.
- c) ammine terziarie con $R_1 = C_2H_5$: 1317 I.S., 1318 I.S., 1319 I.S., 1322 I.S.

Per la preparazione di queste sostanze 2/10 di grammomol. di β -fenossietilammina [o di alchil-(β -fenossietil)ammina] vengono mescolati con 1/10 di grammomol. di *N*-alchil-cloro- β -propionilammide in una beuta munita di tappo smerigliato e lasciati a 100° per 20 ore.

Il prodotto di reazione viene sospeso in acqua e reso alcalino con una soluzione al 25% di carbonato potassico ed estratto con cloroformio. Il cloroformio si disidrata e il residuo dopo aver evaporato il solvente si distilla nel vuoto.

I prodotti sono olii che bollono tra 160° e 192° a 0,2-0,3 mm (cfr. Tabella I).

Le *N*-alchil-cloro- β -propionilammidi usate per queste sintesi sono state preparate secondo G. B. MARINI-BETTÒLO, R. LANDY-VITTORY e D. BOVET (5).

N-alchil-*N*-(β -fenossietil)-*N'*-alchil-glicinammide (formula II).

Questo gruppo comprende ammine terziarie (1315 I.S., 1320 I.S., 1323 I.S.) con $R = -CH_3$ e $-C_2H_5$. I composti sono stati preparati dall'alchil-(β -fenossietil)-ammina e *N,N*-dialchil-cloroacetammide e purificati in modo analogo come i derivati sopracitati.

Le *N,N*-dialchilcloroacetammidi impiegate come intermedi sono state preparate secondo JACOBS e HEIDELBERGER (6).

(5) Rend. Ist. Sup. Sanità 13: 844 (1952).

(6) J. Biol. Chem. 21: 148 (1915).

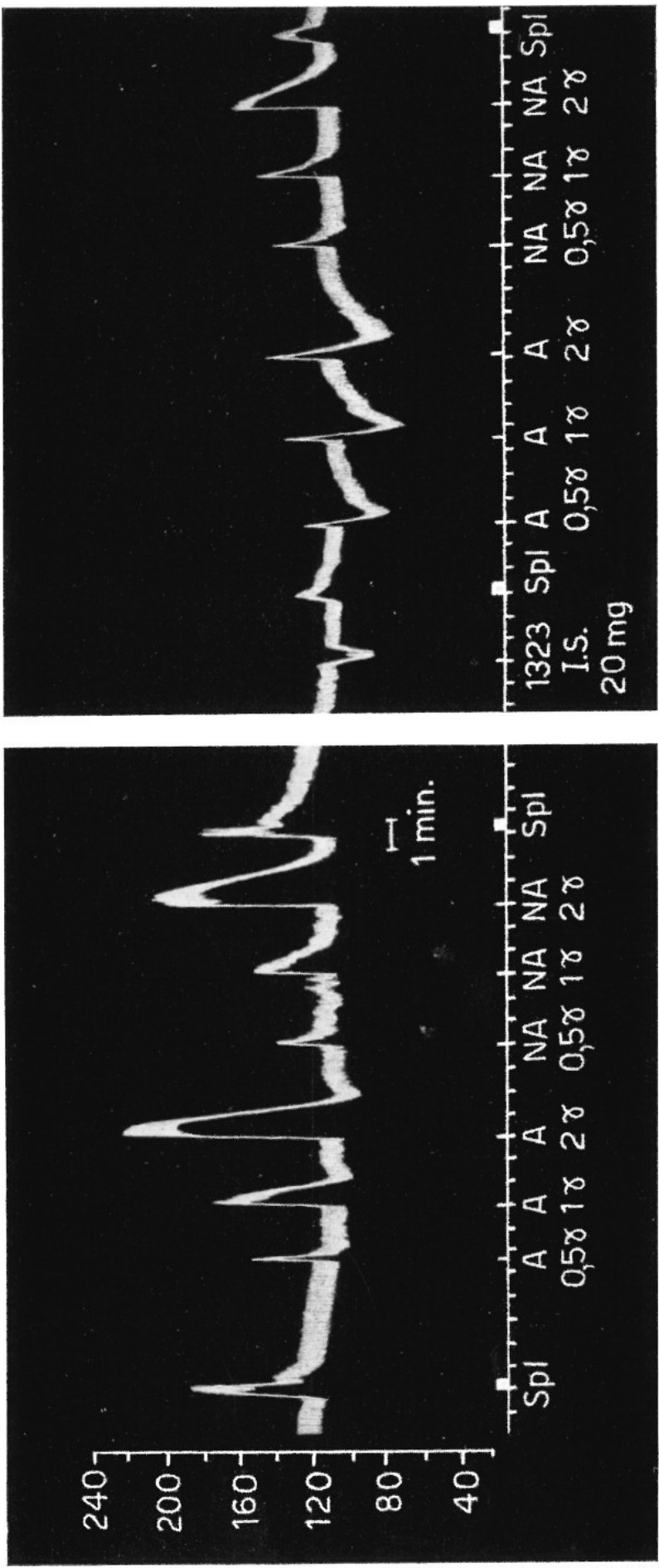


Fig. 2. - Inversione dell'adrenalina sulla pressione del sangue nel cane provocato da 20 mg/kg di 1323 I. S. A = adrenalina; NA = nor-adrenalina; Spl = eccitazione del nervo splancnico. Tutte le sostanze sono state somministrate per via endovenosa.

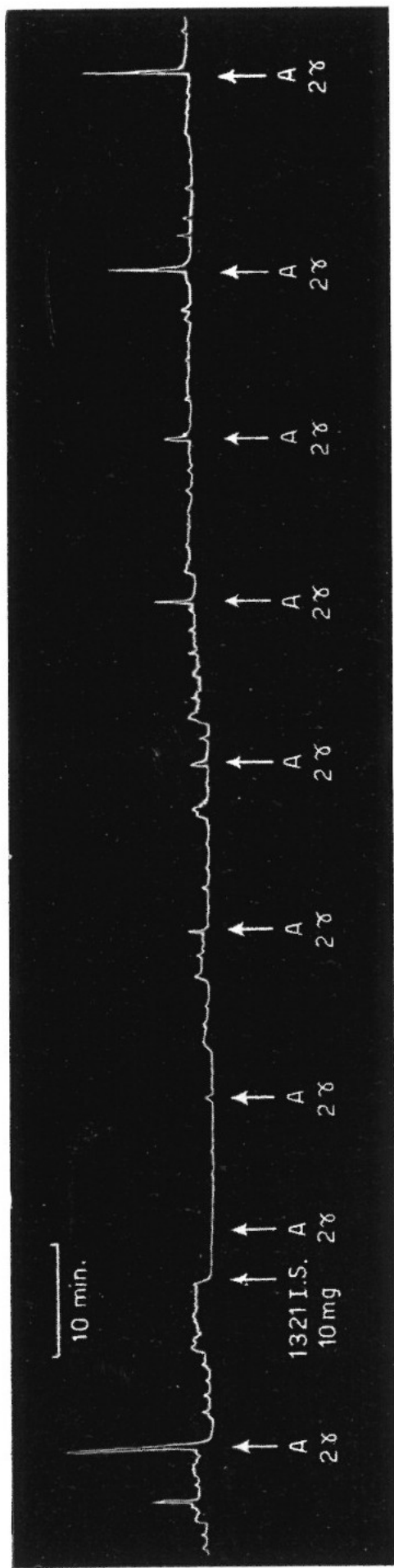
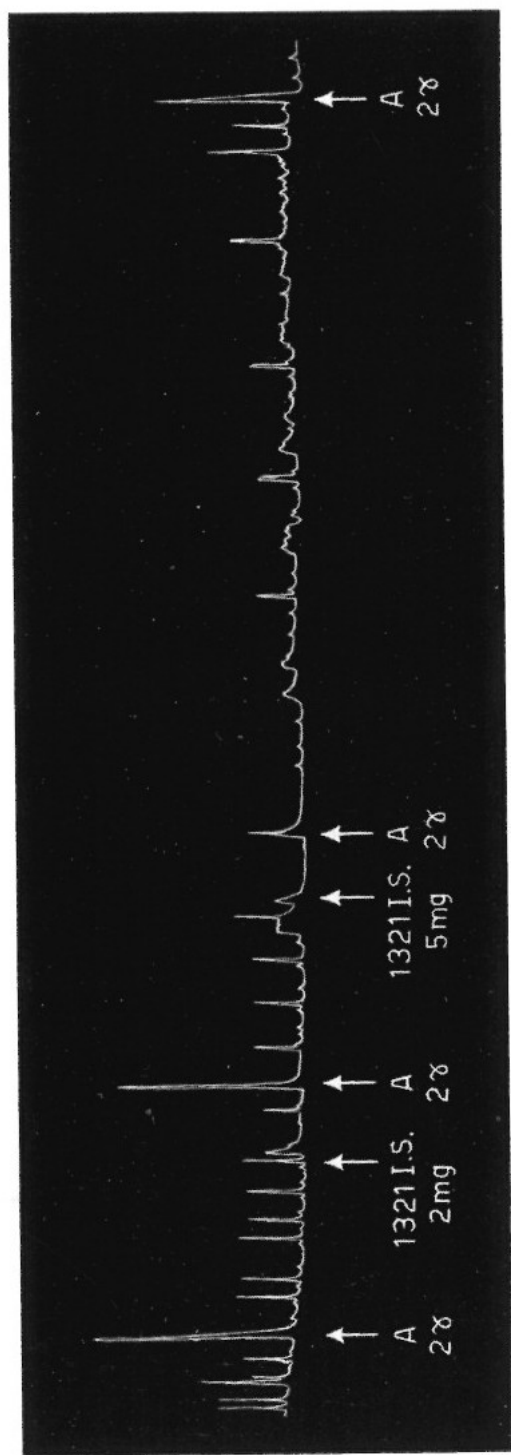


Fig. 3. - Effetto antagonista di 2 mg, 5 mg e 10 mg/kg 1321 I. S. sulla risposta dell'adrenalina (A) sull'utero di coniglia *in situ*.
Le sostanze sono state somministrate per via endovenosa.

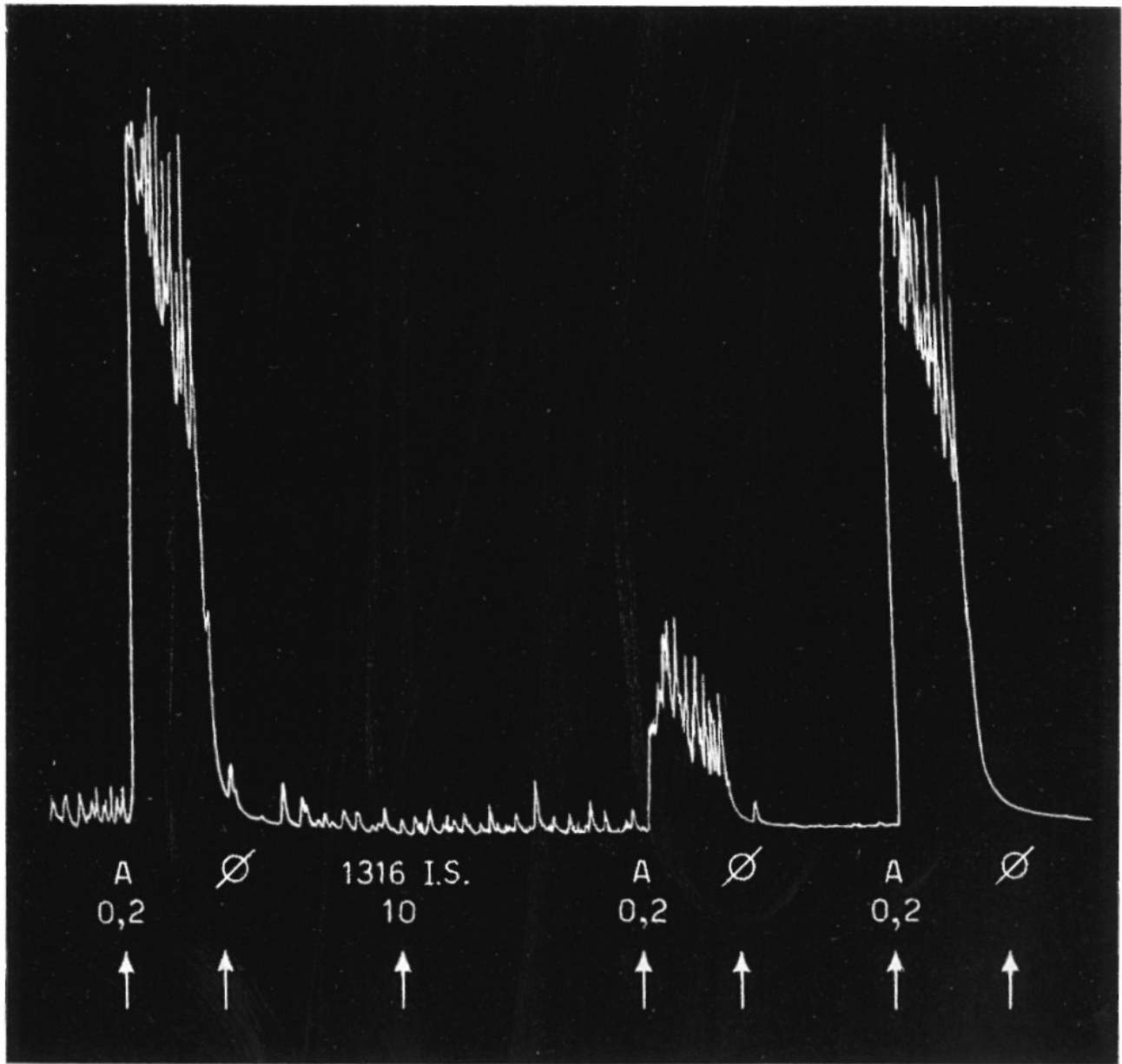


Fig. 4. - Effetto antagonista di 10 mg/l di 1316 I. S. sull'effetto di 0,2 mg/l di adrenalina. (A) su una preparazione isolata di utero di coniglia.

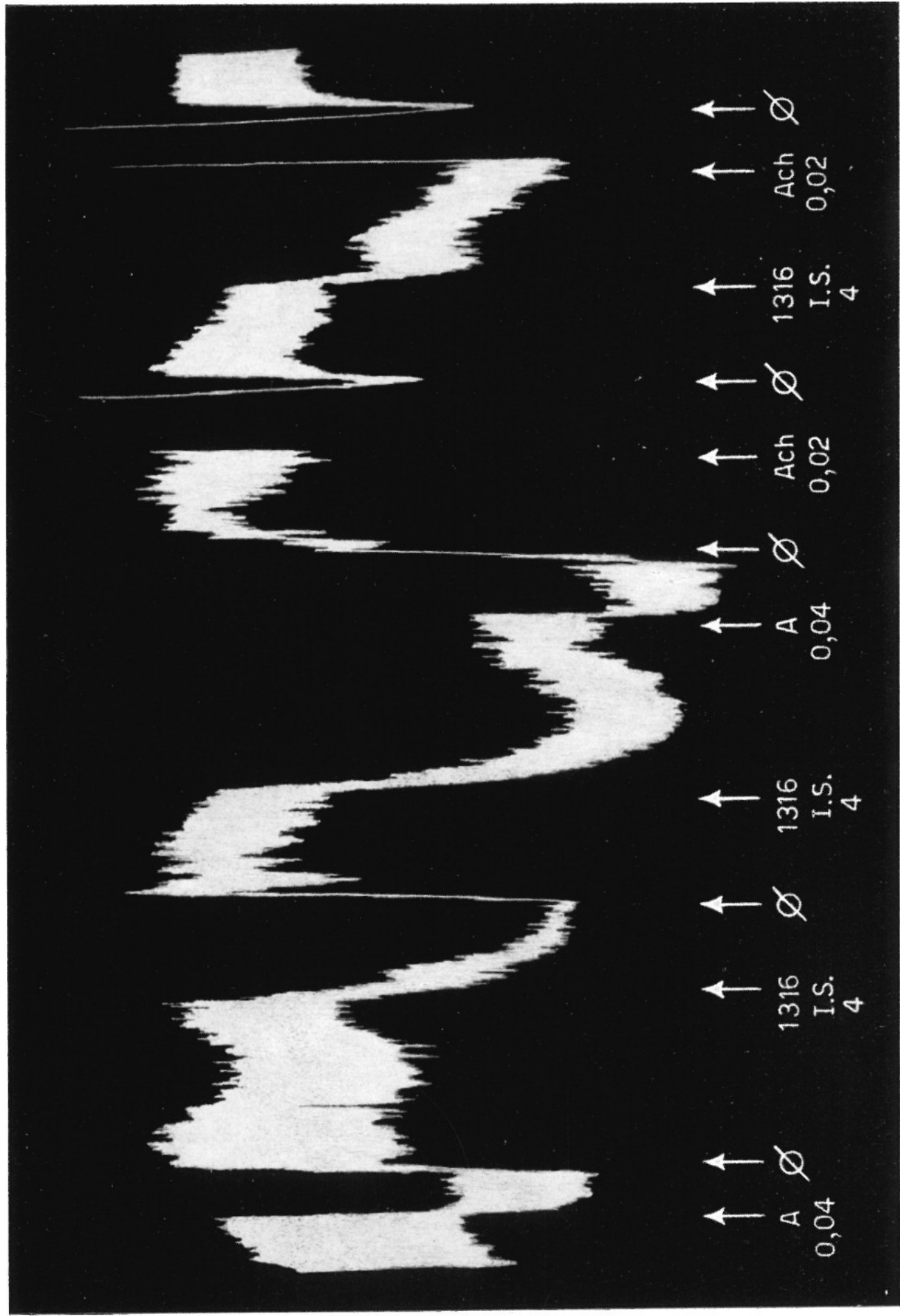


Fig. 5. - Effetto di 10 mg/1 di 1316 I. S. su una preparazione di intestino isolato di coniglio e l'assenza di effetto antagonista verso l'adrenalina (A) e l'acetilcolina (Ach). Le dosi sono espresse in mg/l.

N'-etil-*N'*-(β -fenossietil)-*N,N*-dietil- β -alaninammide (formula III).

(1924 I.S. : $R_1 = R_2 = R_3 = -C_2H_5$) 13 g. di etil-(β -fenossietil)ammina vengono disciolti in 40 cm³ di idrato sodico 2 N e raffreddando energicamente si aggiungono 10 g. di cloruro di β -cloro-propionile goccia a goccia e agitando. Quando la reazione è terminata, si forma una massa oleosa, che si estrae con cloroformio. La soluzione cloroformica si lava con acqua e si secca. Si evapora quasi tutto il solvente e il residuo si fa reagire con un eccesso di dietilammina in tubo chiuso a 100° per 24 ore.

Il prodotto si sospende in acqua e la soluzione alcalinizzata si estrae con cloroformio e si purifica per distillazione a pressione ridotta.

N'-etil-*N'*-(β -fenossietil)-*N,N*-dietil-glicinammide (formula IV).

(1325 I.S. : $R_1 = R_2 = R_3 = -C_2H_5$). Questa sostanza è stata preparata da 13 g. di etil-(β -fenossietil)-ammina e 9 g. di cloruro di cloracetile e un eccesso di dietilammina. Il composto si purifica nello stesso modo del prodotto precedente.

PARTE FARMACOLOGICA.

Come è stato detto sopra i prodotti riportati nella Tabella 1 si possono riunire in quattro gruppi a seconda della loro struttura: due tipi di derivati da glicinammidi e due tipi da derivati di β -alaninammidi.

In base ai risultati di precedenti ricerche condotte in questo laboratorio si poteva prevedere che i derivati della β -alaninammide (formula I) possedessero la maggiore attività simpatolitica.

Scopo della ricerca farmacologica era appunto di dimostrare questa ipotesi.

METODI.

Tossicità: LD₅₀ è stata determinata dopo l'iniezione intraperitoneale nel topino di almeno tre dosi di ogni derivato. Per ogni dose sono stati impiegati 5-7 animali.

Effetti simpatolitici:

a) *Effetti vaso-pressori nel cane cloralosato*. — Le sostanze sono state somministrate per via endovena alla dose di 1, 2, 3, 10 e 20 mg/kg fino alla dose utile per una netta inversione dell'ipertensione provocata da 1, 2, 3 γ /kg di adrenalina. Contemporaneamente è stata osservata la

diminuzione dell'ipertensione dopo la noradrenalina e l'eccitazione del nervo splanchnico.

b) *Utero di coniglia in situ*. — I composti sono stati somministrati per via endovena alle dosi di 1, 2, 5, 10, 20 e 30 mg/kg. Sono stati osservati gli effetti antagonistici in confronto a 2 γ /kg di adrenalina. Nella Tab. 1 è riportata la dose per ogni composto, che dà una netta diminuzione della risposta all'adrenalina e cioè una diminuzione almeno pari alla metà delle precedenti risposte.

c) *Utero di una coniglia in vitro*. — Si aggiungono le dosi di 0, 4, 1, 2, 3, 4, 10 e 20 mg/l di ogni composto al bagno di Tyrode. Si osserva l'antagonismo nei riguardi di 0,2 mg/l di adrenalina. Nella Tabella 1 sono riportate le dosi che danno una netta diminuzione della risposta all'adrenalina, cioè una risposta per lo meno pari alla metà delle precedenti.

d) *Intestino di coniglio in vitro*. — Viene osservato l'effetto antagonista nei confronti di 0,04 mg/l di adrenalina.

Effetto sulla frequenza cardiaca: E' stato studiato attraverso l'elettrocardiogramma di cani normali non anestetizzati.

Effetto sulla temperatura corporea: Questo effetto è stato studiato su ratti misurando la temperatura rettale: 6 ratti sono stati usati per ogni derivato e per controllo.

In ogni saggio i derivati sono stati somministrati come cloridrati.

RISULTATI.

Tossicità: I valori trovati per LD₅₀ sono riportati nella Tabella I. Dato che sono stati impiegati solo pochi animali per ogni dose, non è stato calcolato l'errore standard.

Si vede dalla tabella che ci sono solo piccole differenze tra i diversi composti rispetto alla tossicità acuta.

D'altra parte è interessante notare che il prodotto più tossico (1316 I.S.) e il meno tossico (1321 I.S.) si trovano entrambi tra le ammine secondarie.

Effetti simpatolitici: La dose necessaria per una netta inversione adrenalinica non è stata mai inferiore ai 5 mg/kg (Tab. 1).

Come è stato notato in precedenza, i derivati della β -alaninammide dalla formula I mostrano la più alta attività simpatolitica.

E' in questo gruppo di composti che noi troviamo i termini più attivi

sia tra le ammine secondarie (1316 I.S. e 1321 I.S.) che tra le ammine terziarie (1312 I.S., 1317 I.S., 1318 I.S.).

Le ammine terziarie (1311 I.S., 1313 I.S., 1319 I.S.) mostrano un effetto medio e un composto (1322 I.S.) presentava un'attività piuttosto bassa. Tutti i tre derivati della glicinammide (1315 I.S., 1320 I.S., 1323 I.S.) della formula II mostrano un effetto simpatolitico basso ma netto. Alla dose di 20 mg/kg producono inversione della adrenalina (Fig. 2).

Il derivato della β -alaninammide con la formula III (1324 I.S.) e il derivato della glicinammide dalla formula IV (1325 I.S.) si sono dimostrati inattivi.

Nelle preparazioni *in situ* di utero di coniglia vi era una marcata differenza rispetto all'attività simpatolitica tra i composti secondari della β -alaninammide (1316 I.S. e 1321 I.S.) (Fig. 3) e altre sostanze con scarsa (1312 I.S., 1313 I.S., 1319 I.S.) o senza attività.

Nelle preparazioni *in vitro* di utero di coniglia il derivato secondario della β -alaninammide (1316 I.S.) ha l'effetto più marcato, sebbene la sua attività sia poco evidente in questa prova (Fig. 4). Due altri derivati della β -alaninammide (1321 I.S. e 1317 I.S.) e due derivati della glicinammide (1315 I.S., 1320 I.S.) mostrano un potere simpatolitico basso; gli altri derivati sono inattivi.

Sull'intestino isolato di coniglio (Fig. 5) i derivati non presentano

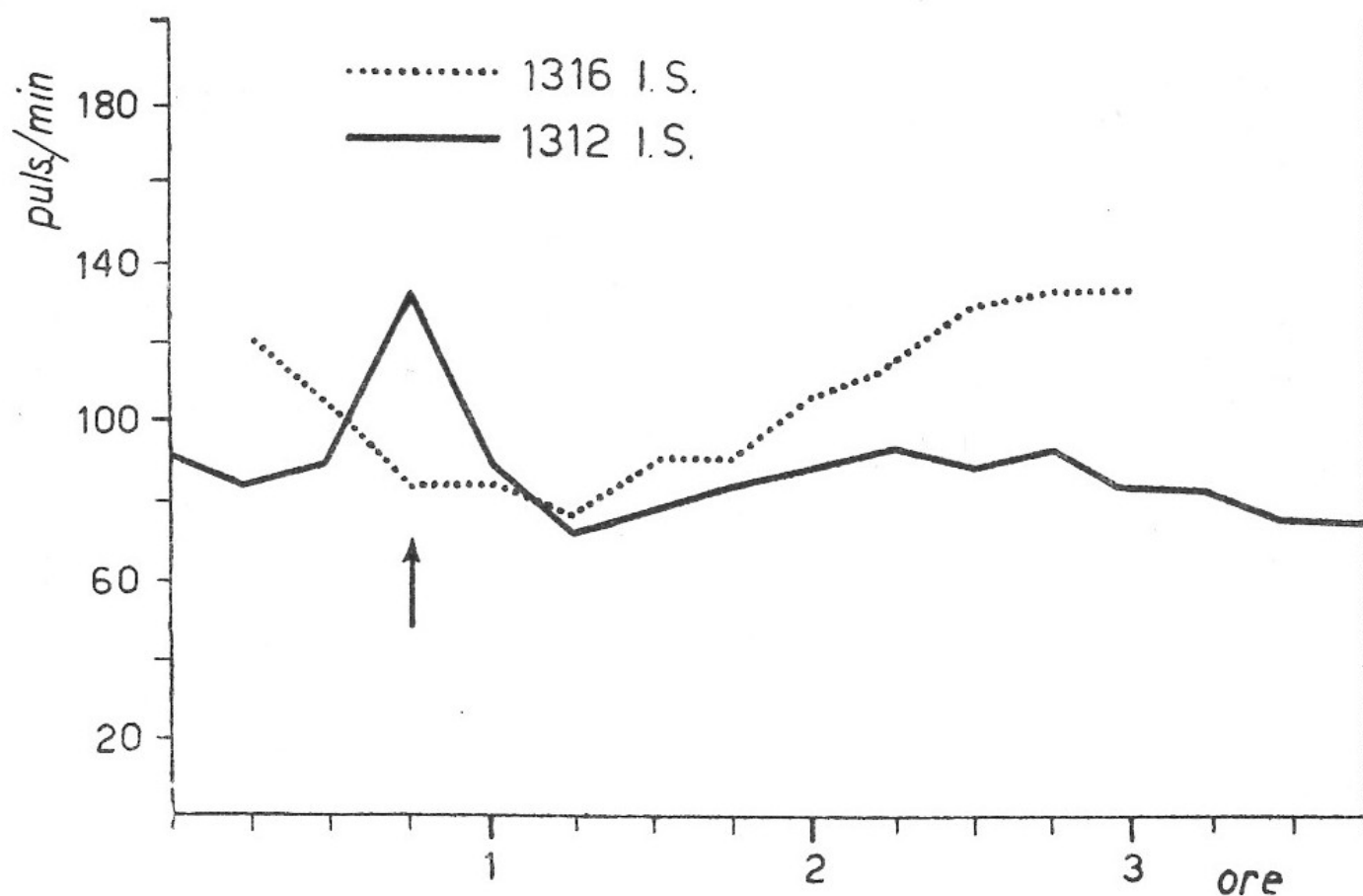


Fig. 6. - Effetto di 5 mg/kg per via sottocutanea di 1312 I.S. e di 1316 I.S. sulla frequenza cardiaca sul cane non anestetizzato.

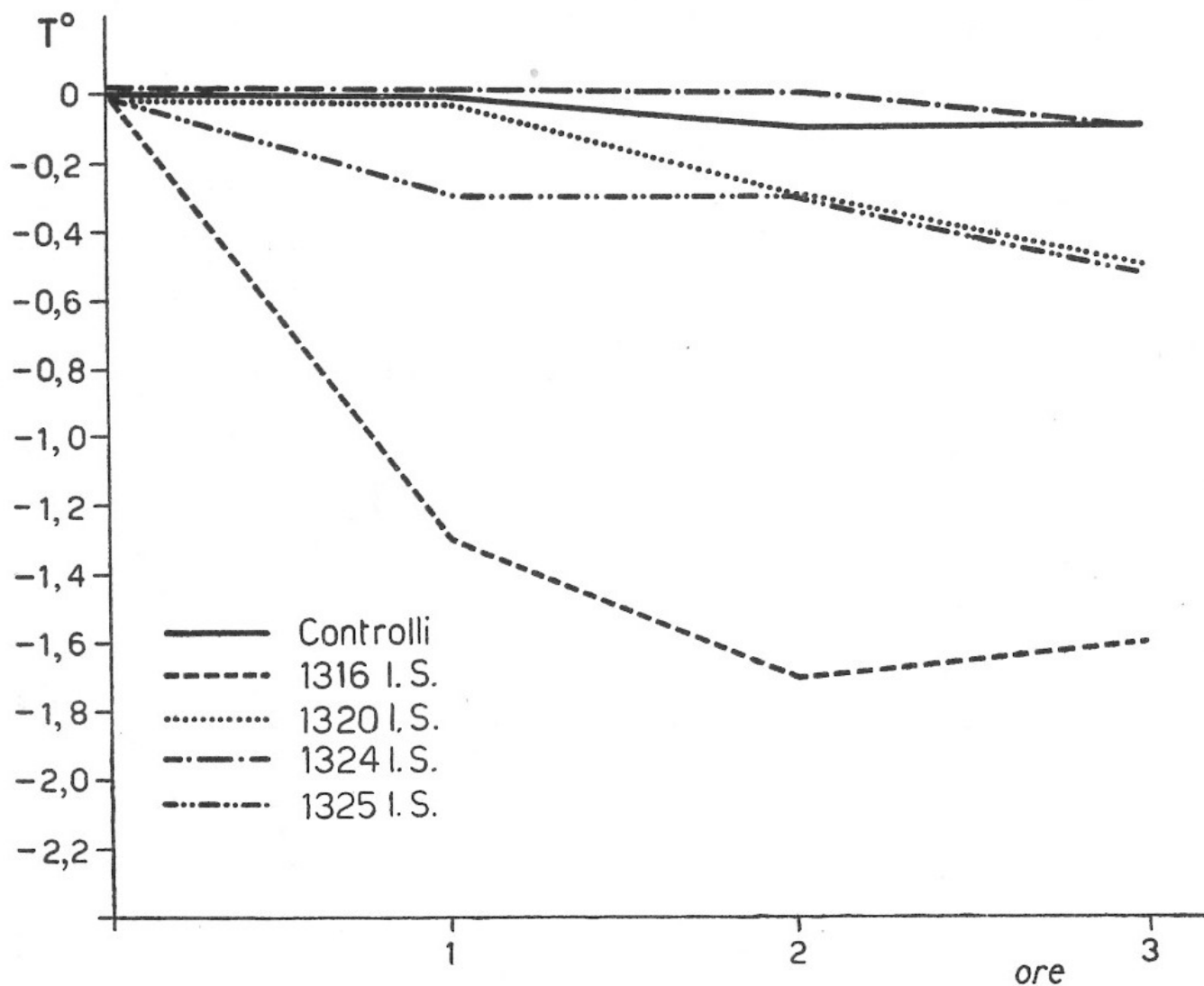


Fig. 7. - Effetto di 100 mg/kg per via sottocutanea del 1316 I.S., 1320 I.S. 1324 I.S. e 1325 I.S. sulla temperatura rettale dei ratti. Le curve mostrano l'effetto medio su sei animali per ogni composto e per i controlli.

per sè alcun effetto (1312 I.S.) oppure manifestano (1316 I.S.) un'azione inibitrice sulla motilità spontanea. In nessun caso in ogni modo era possibile ridurre o fare scomparire l'azione inibente della adrenalina o quella stimolante dell'acetilcolina.

Frequenza cardiaca. — L'effetto di 5-10 mg/kg per via sottocutanea del prodotto sulla frequenza cardiaca del cane è stata in complesso minima. La fig. 6 mostra curve tipiche. La tachicardia, in ogni caso, si è dimostrata poco importante.

Temperatura del corpo. — La fig. 7 mostra l'effetto di un rappresentante per ogni tipo di composto (formule I, II, III, IV) sulla temperatura rettale del ratto. Si vede dalla figura che il derivato della β -alaninammide (1316 I.S.) produce una netta diminuzione della temperatura rettale, mentre gli altri derivati sono senza effetto.

DISCUSSIONE

Nella serie di 14 nuovi derivati della glicinammide e della β -alaninammide contenenti il gruppo fenossietilico, è stato riscontrato che la più alta attività simpaticolitica si trova tra le β -alaninammidi della formula I.

Questo è in accordo con quanto è stato trovato da D. BOVET, F. BOVET-NITTI e V. G. LONGO ⁽⁷⁾ sui derivati della 2-ammino-tetralina e da GATTI e BOVET ⁽²⁾ su quelli del 2-ammino-metil-benzodiossano.

Nei derivati del benzodiossano le ammine secondarie si sono dimostrate rispetto all'attività simpaticolitica, superiori a quelle terziarie.

Nella serie studiata non è stata osservata una differenza così marcata nell'effetto simpaticolitico delle ammine secondarie e terziarie riguardo alla dose che provoca l'inversione dell'ipertensione adrenergica.

Inoltre, laddove il composto più attivo della serie del benzodiossano produce l'inversione dell'adrenalina alla dose di 0,5 mg/kg, i derivati più attivi della serie qui studiata provocano l'inversione dell'adrenalina alla dose di 5 mg/kg. L'apertura dell'anello del benzodiossano e la scomparsa del legame —O—CH₂— provoca dunque una netta diminuzione dell'attività simpaticolitica.

Va inoltre notato dal punto di vista della struttura che anche le glicinammidi della formula II esplicano una leggera ma ben chiara azione simpaticolitica.

Nei saggi sull'utero di coniglio solo poche sostanze non hanno mostrato attività simpaticolitica: in questo caso i prodotti più attivi sono le ammine secondarie derivate dalla β -alaninammide. E' ovvio che in questa serie non esiste un parallelismo tra l'effetto simpaticolitico misurato dal saggio dell'inversione adrenergica nella pressione del cane e quella misurata dall'effetto antagonista sull'adrenalina nelle preparazioni di utero di coniglia.

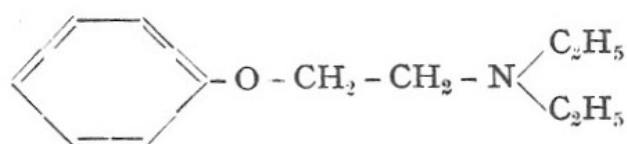
Un notevole vantaggio presentato dai composti di questa serie è l'assenza di effetti pronunciati sul cane normale non anestetizzato. Non è stata osservata nè eccitazione nè tachicardia contrariamente a quanto è stato trovato nella serie del benzodiossano.

La spiccata discesa della temperatura corporea data dal derivato della β -alaninammide con formula I (1316 I.S.) può essere dovuta a un effetto centrale depressivo o a un effetto periferico vasodilatatore.

⁽⁷⁾ Rend. Ist. Sup. Sanità, 15: 925 (1952).

E' interessante notare la coincidenza di questo effetto con il maggior effetto simpatolitico.

Alcuni derivati della fenossietilammina erano stati in precedenza descritti come simpatolitici, uno dei più attivi è la fenossietildietilammina:



chè dà l'inversione dell'adrenalina sulla pressione del sangue nel cane alla dose di 10 mg/kg secondo J. LEVY e E. DITZ ⁽⁸⁾ e D. BOVET e P. MADERNI ⁽⁹⁾.

Alcuni dei nuovi derivati della fenossietilammina si son dimostrati più attivi di questa.

Contrariamente a quanto è stato trovato per la serie qui studiata la fenossietildietilammina diminuisce l'effetto inibitore dell'adrenalina sulle preparazioni di intestino isolato.

Desidero qui esprimere la mia gratitudine al Prof. D. MAROTTA, Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità, per la Sua gentilezza nel mettere a mia disposizione le grandi risorse del Laboratorio di Chimica Terapeutica.

Sono anche molto grato al Prof. D. BOVET, capo del Laboratorio e al Prof. G. B. MARINI-BETTÒLO, che si occupa della sezione chimica, per il loro consiglio e la loro buona volontà nel discutere i problemi di questa ricerca.

I miei ringraziamenti vanno anche alla « Fru Anna Ahrenbergs Minne » e alla « Axel och Maria. Melanders fond » che mi hanno permesso di effettuare tali ricerche.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di chimica terapeutica.

⁽⁸⁾ Arch. int. Pharmacodyn. 47: 438 (1933).

⁽⁹⁾ C. R. Soc. Biol. 114: 980 (1933).