101. V. G. LONGO e F. BOVET-NITTI. — Contributo allo studio delle proprietà colinergiche dei derivati a funzione ammonica quaternaria: sali di alcossi trimetilammonio.

Riassunto. — Sono state esaminate da un punto di vista farmacologico due serie di derivati a funzione ammonio quaternario:

1) gli idrati di alcossi trimetilammonio R-O-$N(CH_3)_3I$ nei quali R corrisponde ai gruppi CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_5H_{11}, C_6H_{13}.

2) quattro derivati alifatici la cui molecola contiene due funzioni ossi-trialchilammonio del tipo:

$$(CH_3)_3N\ O\ (CH_2)_n\ O\ N\ (CH_3)_3\ I_2 \text{ e } \begin{matrix}(CH_3)_2 \\ CH_3O\end{matrix}\!\!>\!N(CH_2)_{10}\,N\!<\!\!\begin{matrix}(CH_3)_2 \\ O\ CH_3\end{matrix}\ I_2$$

I derivati del primo gruppo appaiono dotati di proprietà muscariniche e eccito-nicotiniche analoghe a quelle ritrovate in precedenza nei sali di alchiltrimetilammonio. I derivati del secondo gruppo le cui strutture possono esser riavvicinate a quelle dell'esametonio e del decametonio manifestano proprietà curarizzanti e anticolinesterasiche.

Résumé. — Deux séries de derivés de l'hydroxylamine à fonction ammonium quaternaire ont été examinées au point de vue pharmacologique:

1) les hydrates d'alcoxy trimethylammonium R-O-$N(CH_3)_3I$ dans lesquels R correspond aux groupements CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_5H_{11}, C_6H_{13}.

2) quatre derivés aliphatiques dont la molécule contient deux fonctions oxy-trialkylammonium du type

$$(CH_3\ _3N\ O\ (CH_2)_n\ O\ N\ (CH_3)_3\ I_2 \text{ et } \begin{matrix}(CH_3)_2 \\ CH_3O\end{matrix}\!\!>\!N(CH_2)_{10}\,N\!<\!\!\begin{matrix}(CH_3)_2 \\ O\ CH_3\end{matrix}\ I_2$$

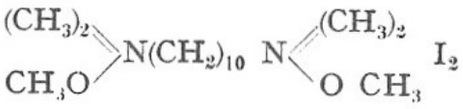
Les dérivés du premier groupe présentent des proprietés muscariniques et excitonicotiniques analogues à celles antérieurement reconnues

aux sels d'alkyltriméthylammonium. Les derivés du second groupe dont les structures se rapprochent de celles de l'héxamethonium et du décamethonium manifestent des proprietés curarisantes et anticholinestrasiques.

Summary. — Two series of quaternary-ammonium hydroxylamine derivatives were examined from a pharmacological point of view:

1) Hydrates of alkoxy trimethylammonium R-O-$N(CH_3)_3I$ where R represents the groups CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_5H_{11}, C_6H_{13}.

2) Four aliphatic derivatives whose molecule contains two oxytrialkyl ammonium groups, of the type

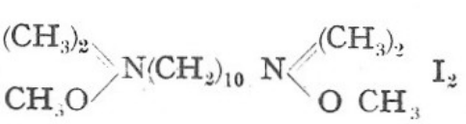
$(CH_3)_3N\ O\ (CH_2)_n\ O\ N\ (CH_3)_3\ I_2$ and 

Derivatives of the first group appear to possess muscarinic and excitonicotinic properties analogous to those already found in alkyltrimethylammonium salts. Derivatives of the second group whose structure is comparable with that of hexamethonium and decamethonium show curarizing and anticholinesterase properties.

Zusammenfassung. — Es wurden vom pharmakologischen Standpunkte aus zwei Reihen von Hydroxylaminderivate mit quaternärer Ammoniumgruppe untersucht:

1) Die Basen des Alkoxytrimethylammoniums, in denen R gleich CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_5H_{11}, C_6H_{13} ist.

2) vier aliphatische Derivate, in denen das Molekül zwei Oxyalkylammonium Funktionen des Typ

$(CH_3)_3N\ O\ (CH_2)_n\ O\ N\ (CH_3)_3\ I_2$ und 

Die Derivate der ersten Gruppe scheinen eine muskarinische und nikotinische Wirkung zu haben, analog jener, die kürzlich bei den Salzen

des Alkyltrimethylammoniums gefunden wurde. Die Verbindungen der zweiten Gruppe haben eine Struktur die mit der des Hexamethoniums und des Decamethoniums verwandt ist, und zeigen curarisierende Wirkung und Anticholinesteraseeigenschaften.

Nel corso di ricerche su prodotti di origine naturale, ricerche condotte in collaborazione con E. Rogers e G. B. Marini Bettolo (1) abbiamo avuto modo di notare le proprietà farmacologiche di alcuni derivati alcossitrimetilammonici. La funzione alcossitrimetilammonica, descritta fin dal 1899 nei lavori di Dunstan e Goulding (2) non aveva finora fatto oggetto di uno studio farmacologico sistematico.

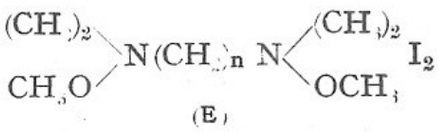
L'interesse legato allo studio delle proprietà muscariniche, nicotiniche, atropiniche e curarizzanti dei sali di ammonio quaternario ci ha incitato ad esporre i risultati ottenuti con due gruppi di derivati della serie alifatica, la cui sintesi è stata recentemente riportata da Palazzo Rogers e Marini Bettolo (3). Questi due gruppi sono:

1) Derivati alcossitrimetilammonici (A) la cui struttura e le cui proprietà chimiche si apparentano a quelle dei derivati alchitrimetilammonici (B)

$$RO{-}N(CH_3)_3\ I \qquad\qquad R{-}N(CH_3)_3\ I$$
(A) (B)

2) Quattro derivati con formula generale D e E e le cui molecole contengono due gruppi di alcossitrimetilammonio, molto vicini agli analoghi prodotti non ossigenati, a formula generale C, oggetto degli studi di Barlow e Ing (4) e Paton e Zaimis (5)

$$(CH_3)_3NO(CH_2)_n\,ON(CH_3)_3\ I_2$$
(D)


(E)

$$(CH_3)_3N(CH_2)_n\,N(CH_3)_3\ I_2$$
(C)

---

(1) Rogers E. F., Bovet D., Longo V. G. e Marini Bettolo G. B.: Experientia *9*, 260, 1953.
(2) Dunstan W. R. e Goulding E.: J. Chem. Soc., *75*, 797, 1899.
(3) Palazzo G., Rogers E. F. e Marini Bettolo G. B.: Gazz. Chim. Ital., *84*, 915, 1954.
(4) Barlow R. B. e Ing H. R.: Brit. J. Pharmacol., *3*, 298 1948.
(5) Paton W. D. M. e Zaimis E. J.: Brit. J. Pharmacol., *4*, 381, 1949.

I derivati a funzione ammonio quaternaria del primo gruppo, già conosciuti grazie agli studi di Burn e Dale ([6]), di Hunt ([7]) di Kulz ([8]) e di Ing e Wright ([9]) sono stati pure risintetizzati e riesaminati per un opportuno confronto con i nuovi derivati dell'idrossilamina.

PARTE SPERIMENTALE

La tossicità acuta dei vari prodotti è stata determinata sul topino e sul coniglio. Le proprietà muscariniche e nicotiniche sono state studiate sulla pressione arteriosa e sulla respirazione del cane cloralosato, sull'intestino di coniglio isolato e sospeso in liquido di Tyrode ossigenato a 38°, e sul muscolo retto addominale di rana. L'azione curarizzante è stata determinata sulla preparazione sciatico gastrocnemio del coniglio in narcosi all'uretano. Gli effetti anticolinesterasici messi in luce con le prove fatte sulla pressione arteriosa del cane sono stati poi determinati *in vitro* rispetto alla « true colinesterasi » dell'organo elettrico della torpedine (Torpedo marmorata) e alla pseudo-colinesterasi del siero di cavallo mediante la tecnica manometrica di Warburg secondo Ammon ([10]).

I 12 prodotti che fanno oggetto di questo studio sono stati utilizzati sotto forma di ioduri, con aspetto di polveri cristalline bianche o leggermente gialline, facilmente solubili in acqua. I risultati sono sempre esposti sotto forma di peso base, dato che le proporzioni di iodio in essi contenute variavano dal 58.5% (ioduro di metossitrimetilammonio ([1]) al 44.1% (ioduro di esilossitrimetilammonio, IV).

RISULTATI

1) Alcossi-trimetilammonio (I-VI) e alchil-trimetilammonio (VII-XII).

La tossicità dei prodotti delle due serie è esposta nella Tabella n. 1.

Nel topino la sintomatologia dell'intossicazione si presentava simile per tutti i prodotti e consisteva in sintomi eccitatori seguiti da fatti paretici, la morte sopravvenendo per successiva paralisi respiratoria. Sono

---

([6]) Burn J. H. e Dale H. H.: J. Pharmacol., *6*, 417, 1915.
([7]) Hunt R.: J. Pharmacol., *28*, 367, 1926.
([8]) Kulz F.: Arch. Exp. Path. Pharmakol., *98*, 339, 1923.
([9]) Ing H. R. e Wright W. M.: Proc. Roy. Soc., *109B*, 337, 1931.
([10]) Ammon P.: Arch. ges. Physiol., *233*, 486, 1934.

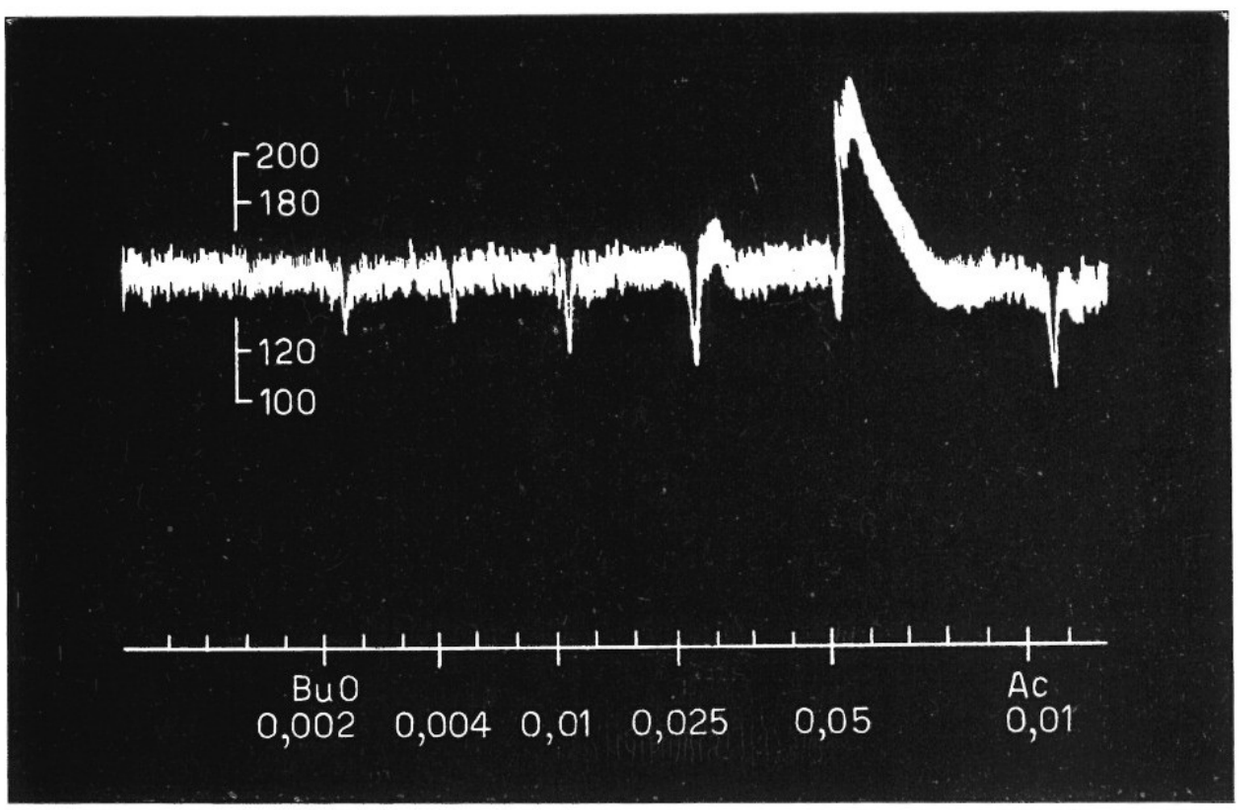


Fig. 1 - Azione dell'idrato di butossitrimetilammonio (BuO). Il divario tra azione muscarinica e nicotinica è molto notevole (1 : 50). Le dosi ipotensive del Bu O sono molto vicine a quelle dell'acetilcolina (Ac).

Cane kg. 17 3-7-1954. Narcosi cloralosica (120 mg/kg. e. v.). Pressione arteriosa alla carotide.

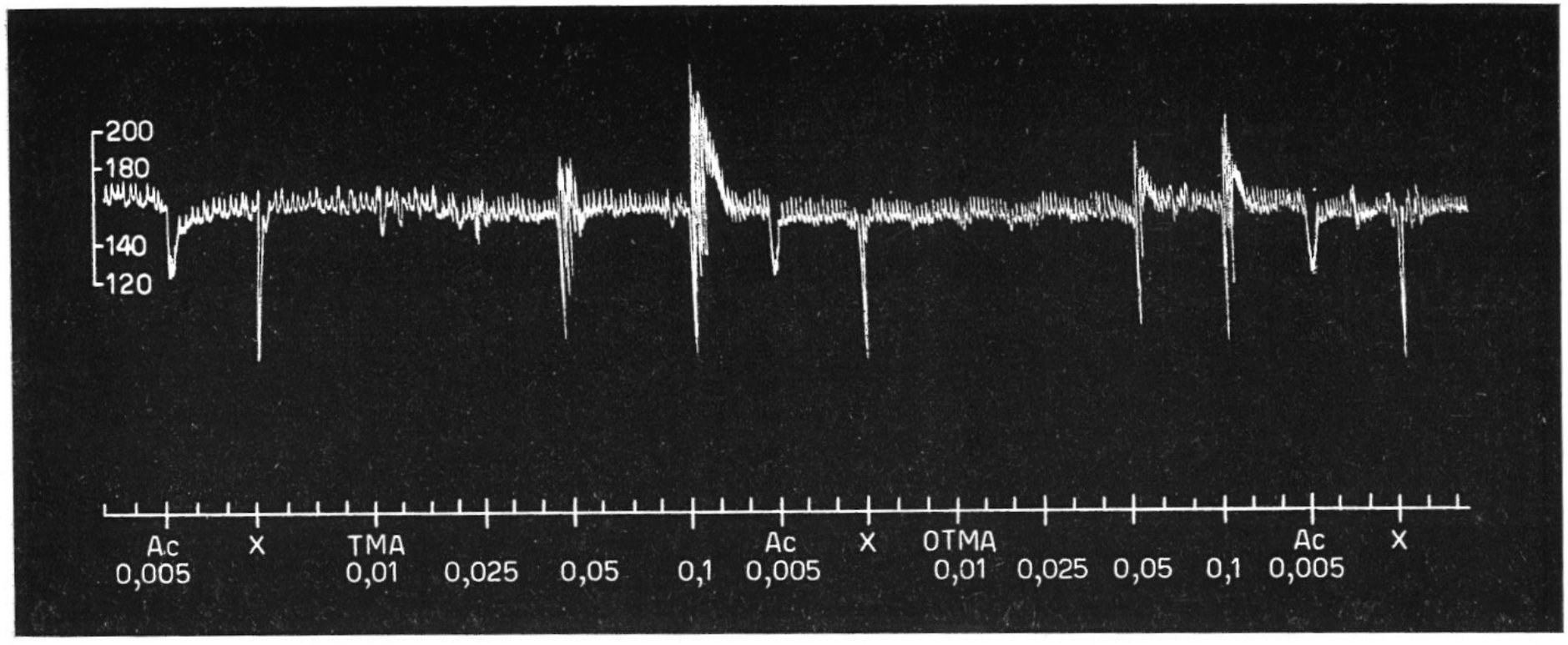


Fig. 2 - Confronto dell'azione ipotensiva e ipertensiva dell'idrato di tetrametilammonio (TMA) e del suo omologo idrato di metossitrimetilammonio (OTMA).

Cane kg. 8 23-6-1954. Narcosi cloralosica (120 mg/kg e. v.). Pressione arteriosa alla carotide.

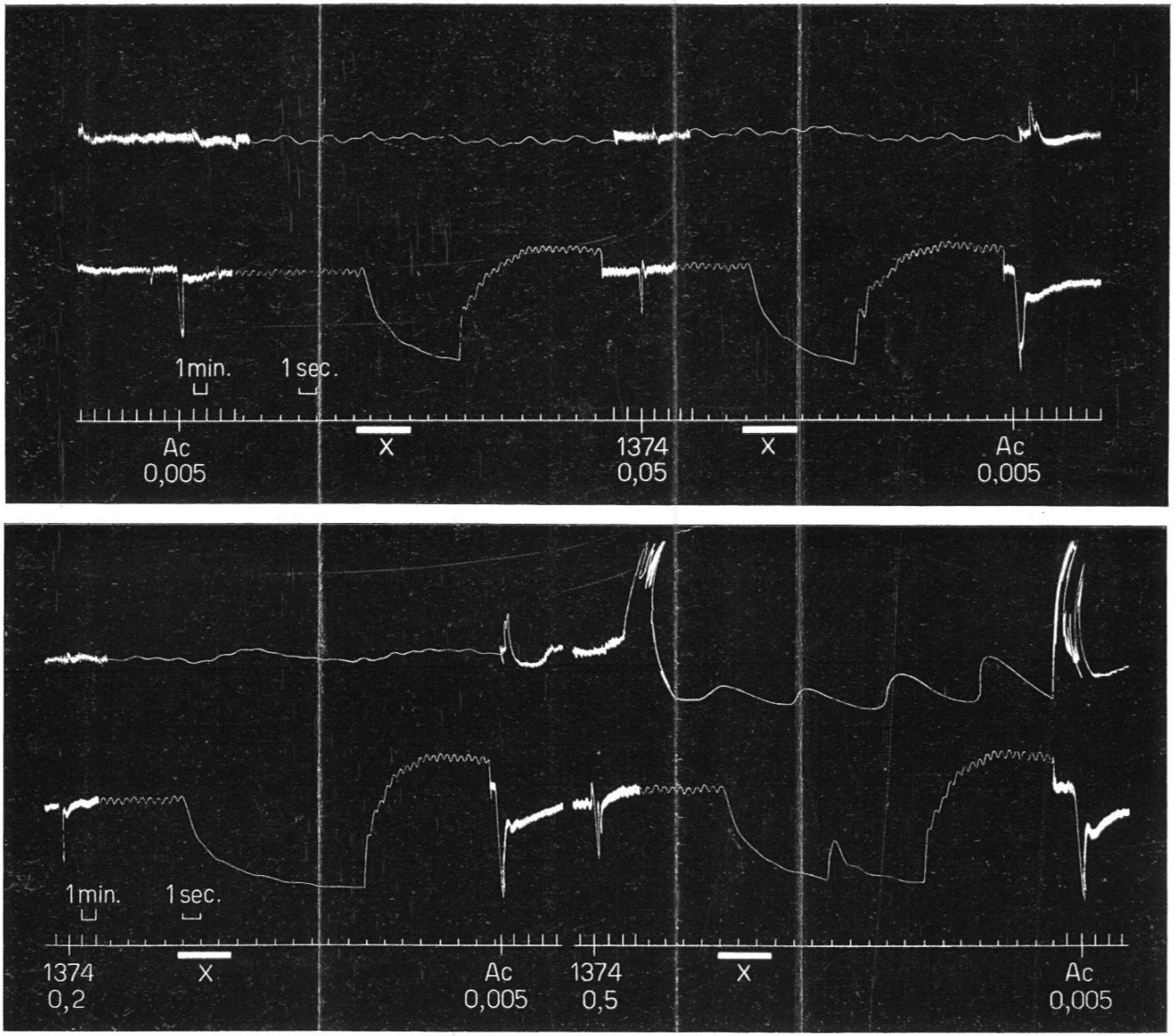


Fig. 3 - Azione del 1374 I. S. sul peristaltismo intestinale sulla ipotensione provocata dall'acetilcolina (Ac) e sulla stimolazione del moncone periferico del vago tagliato al collo (X).

Il 1374 I. S. potenzia l'azione ipotensiva e peristaltica dell'acetilcolina già a 0.05 mg/kg. L'azione della stimolazione vagale sul ritmo cardiaco (tracciati a grande velocità) viene potenziata solo a dosi maggiori (0.2-0.5 mg/kg) che provocano anche un aumento delle contrazioni intestinali.

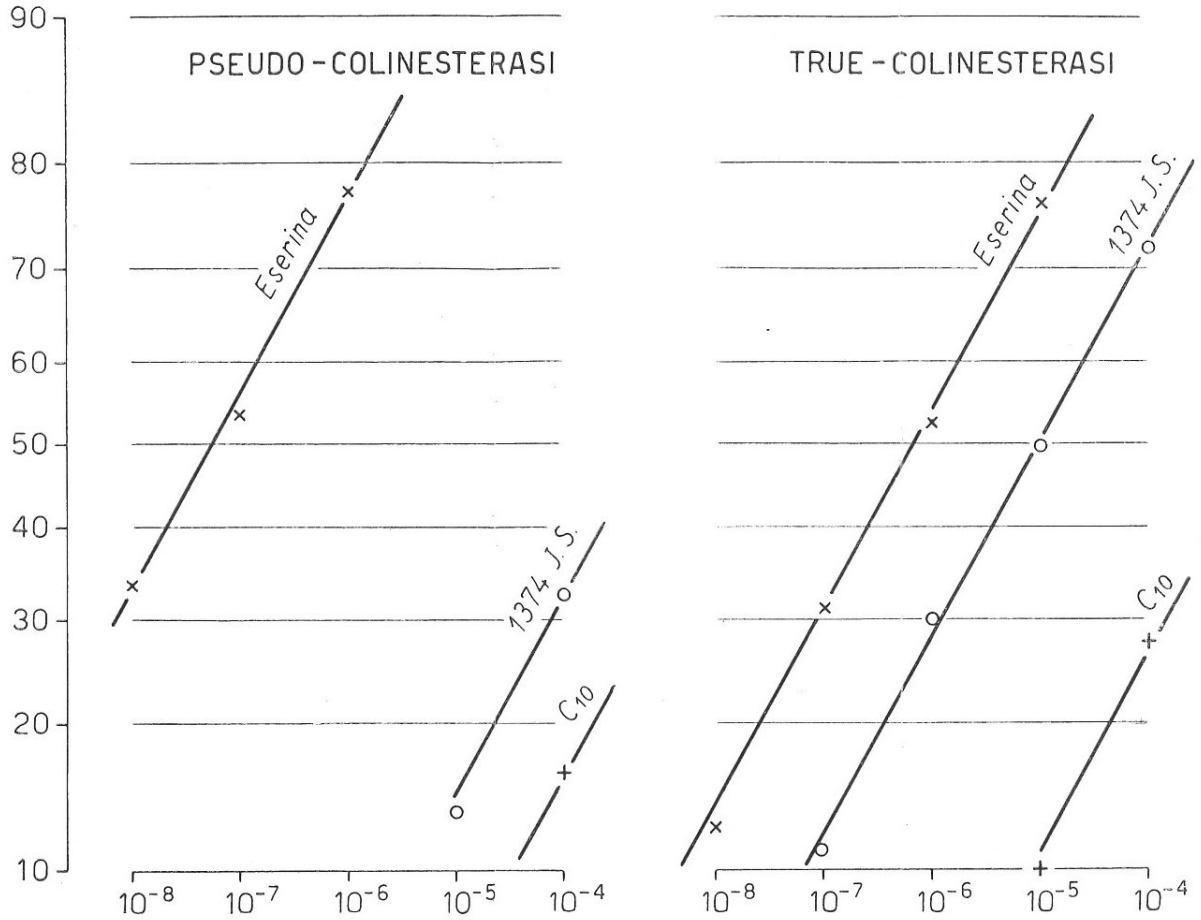


Fig. 4 - Azione del bis-iodometilato di o,o' decametilene-bis dimetilidrossilammina (1374 I. S.) sulla pseudo colinesterasi (siero equino) e sulla true-colinesterasi (organo elettrico di Torpedo marmorata). Confronto dell'azione del prodotto nei riguardi dell'eserina e del dioduro di decametonio.

Inibizione dell'azione enzimatica (in abscissa sulla figura) provocata da concentrazioni varie dei farmaci. Tecnica di Ammon-Warburg. Cloruro di acetilcolina 5/1000, soluzione di Ringer 20, miscela CO_2 5%, temperatura 37°. Durata della esperienza: 60 minuti.

Concentrazione finale in enzimi: siero equino 1/16, organo elettrico della Torpedo omogeinizzato: 1/80.

state calcolate graficamente ([11]) per ciascun prodotto le DL50. Nelle due serie a e b della Tabella n. 1 si può notare che la tossicità diminuisce fino al terzo termine della serie per poi aumentare bruscamente nel butil e nell'amil derivato. Le dosi sono più o meno equivalenti a quelle conosciute attraverso la letteratura per i derivati alchiltrimetilammonici (Ing

Tabella N. 1

Formula	Topino LD_{50} i. p. mg/kg	Coniglio e. v. mg/kg
a) R—ON $(CH_3)_3$ I^-		
I R = CH_3	25	3
II R = C_2H_5	40	7
III R = C_3H_7	50	3
IV R = C_4H_9	21	3
V R = C_5H_{11}	17	3
VI R = C_6H_{13}	25	6
b) R—N $(CH_3)_3$ I^-		
VII R = CH_3	12	2.5
VIII R = C_2H_5	15	10
IX R = C_3H_7	30	7
X R = C_4H_9	10	0.6
XI R = C_5H_{11}	15	1
XII R = C_6H_{13}	8	1

e Wright [9]), gli alcossiderivati si dimostrano di regola leggermente meno tossici dei corrispondenti alchilici.

Nel coniglio invece la tossicità delle due serie è più vicina. I sintomi principali dell'intossicazione mettono in evidenza una forte eccitazione del sistema parasimpatico: questi sintomi, che compaiono già con la somministrazione di piccole dosi e che consistono in salivazione, lagri-

([11]) Schueler F. W.: J. Am. Diet. Ass., 29, 861, 1953.

mazione, contrazione della membrana nittitante e dispnea, sono sostituiti, per dosi maggiori e più vicine a quella mortale, da fatti paralitici di origine curarica (atassia, caduta della testa). La morte avviene per paralisi respiratoria e i battiti cardiaci sono infatti percepibili dopo la cessazione degli atti respiratori.

Azione sulla pressione arteriosa e sul respiro del cane in narcosi cloralosica. — L'analisi fatta da Burn e Dale (6) degli effetti pressori del-

Tabella N. 2

Formula	Cane in narcosi cloralosica (120 mg/kg via e. v.)		
a) R $ON(CH_3)_3$ I^-	Ipotensione (effetto muscarinico) mg/kg	Ipertensione (effetto nicotinico) mg/kg	Stimolazione respiratoria mg/kg
I R = CH_3	0.05	0.05 0.1	0.05
II R = C_2H_5	0.2	0.5	0.2
III R = C_3H_7	0.025	0.5	0.1
IV R = C_4H_9	0.002	0.05	0.01
V R = C_5H_{11}	0.002	0.01	0.01
VI R = C_6H_{13}	0.025	0.025	0.025
b) R $N(CH_3)_3$ I^-			
VII R = CH_3	0.01	0.05	0.01
VIII R = C_2H_5	0.05	0.1	0.05
IX R = C_3H_7	0.025	0.5	0.2
X R = C_4H_9	0.001	0.05 0.1	0.01
XI R = C_5H_{11}	0.001	0.05	0.01
XII R = C_6H_{13}	0.005	0.01	0.01

l'idrato di tetrametilammonio ha messo chiaramente in evidenza la coesistenza di due tipi di azione: un effetto ipotensivo muscarinico, evidenziabile soprattutto con piccole dosi, ed un'azione ipertensiva eccito-nicotinica, evidenziabile soprattutto con forti dosi e che è la sola che resta quando l'animale è stato atropinizzato; una stimolazione respiratoria, di origine precipuamente sinocarotidea, sia diretta che riflessa

(Heymans, [12]) accompagna generalmente l'azione ipertensiva delle sostanze appartenenti a questo gruppo.

Le osservazioni fatte sulla pressione del cane hanno permesso di riconoscere che gli effetti muscarinici ed eccito-nicotinici sono caratteristici di tutti i termini della serie di alcossitrimetilammonio con carattere qualitativamente e quantitativamente eguale ai termini della serie di alchiltrimetilammonio. Dal punto di vista delle proprietà muscariniche il derivato più attivo si è dimostrato quello ossibutilico (fig. 1), che provoca un abbassamento della pressione arteriosa a dosi eguali a quelle dell'acetilcolina, l'analogo alchilico possiede un'attività eguale se non superiore; anche i due derivati amilici posseggono una discreta azione ipotensiva, mentre sia i termini inferiori che i superiori della serie perdono in attività muscarinica. L'attività nicotinica si comporta invece diversamente: nei primi termini della serie — l'idrato di tetrametilammonio e l'idrato di metossitrimetilammonio — essa compare a dosi molto basse (fig. 2). Nei derivati etilici e propilici delle due serie è evidenziabile solo a dosi molto più grandi. I derivati superiori mostrano invece una spiccata attività nicotinica, l'esilossitrimetilammonio dimostrandosi anche più attivo del tetrametilammonio. Per ciò che riguarda i derivati alchilici i risultati sono in pieno accordo con quelli riportati da altri autori (Alles e Knoefel [13]).

Una certa attività atropinica è stata dimostrata dai termini più elevati della serie: particolarmente marcata per il derivato amilossitrimetilammonico e amiltrimetilammonico, meno intensa ma sempre presente nei derivati immediatamente inferiori. I due derivati esilici non erano invece dotati di quest'azione. Kulz ([8]) e Raventos ([14]) avevano già descritto questa proprietà per i derivati alchilici.

Nessuno di questi prodotti ha dato prova di attività anticolinesterasica.

Azione sull'intestino isolato di coniglio e sul muscolo retto addominale della rana. — La preparazione dell'ileo isolato di coniglio è stata prescelta per mettere in evidenza l'azione colinergica dei vari termini della serie. I sali di alcossitrimetilammonio provocano, come i rispettivi derivati alchilici, una contrattura intensa della muscolatura liscia, analoga a quella provocata dall'acetilcolina e come questa facilmente an-

---

([12]) Heymans C., Bouckaert J. J. e Regniers P.: Le sinus carotidien, 1933 (G. Doin Paris).
([13]) Alles G. A. e Knoefel P. K.: Univ. California Publ. Pharmacol., *1*, 187, 1939.
([14]) Raventos J.: Quart. J. Exper. Physiol., *36*, 361, 1937.

tagonizzata da piccole dosi di atropina (0.1 mg/l). I dati esposti nella Tabella 3 rappresentano le dosi, calcolate graficamente, necessarie per provocare una contrazione eguale al 50% della contrazione massima. I

TABELLA N. 3

Formula		Intestino isolato di coniglio (a)	Muscolo retto addominale di rana (b)
R $ON(CH_3)_3$ I^-			
I	$R=CH_3$	2	2.7
II	$R=C_2H_5$	4	2.5
III	$R=C_3H_7$	2	0.9
IV	$R=C_4H_9$	1.2	1.3
V	$R=C_5H_{11}$	1.2	1.1
VI	$R=C_6H_{13}$	1.1	1.3
R $N(CH_3)_3$ I^-			
VII	$R=CH_3$	1	1
VIII	$R=C_2H_5$	2	3.3
IX	$R=C_3H_7$	20	
X	$R=C_4H_9$	0.3	0.9
XI	$R=C_5H_{11}$	0.8	1
XII	$R=C_6H_{13}$	0.3	1.2

(a) Le dosi che provocano il 50% della contrazione massima sono state calcolate graficamente ([11]) con la trasformazione in probit e rapportate all'idrato di tetrametilammonio cui è stato attribuito il valore 1. La concentrazione media di idrato di tetrametilammonio che provoca il 50% della contrazione massima era di 3.8×10^{-7}.

(b) Per il retto addominale sono state calcolate le dosi che provocano una contrazione uguale a quella di una dose standard di idrato di tetrametilammonio (1×10^{-5}), cui è stato dato valore 1.

risultati sono stati calcolati in rapporto all'idrato di tetrametilammonio a cui è stato attribuito il valore 1.

L'azione contratturante esercitata dai vari termini della serie alcossilica è generalmente un pò inferiore a quella di cui fanno prova gli omologhi alchilici: i derivati più attivi sono il butossi, l'amilossi e l'esi-

lossitrimetilammonio. Per ciò che riguarda i derivati alchilici i nostri risultati si discostano da quelli di Alles e Knoefel ([13]) i quali pur riconoscendo la maggiore attività contratturante all'amil e al butil derivato, trovano quest'ultimo meno attivo del primo.

Passando ai risultati ottenuti sulla preparazione di retto addominale di rana, bisogna ricordare che le proprietà contratturanti dei derivati a funzione ammonio quaternaria furono messe in evidenza ancor prima di quelle dell'acetilcolina stessa: infatti Boehm nel 1908 ([15]) dimostrò l'azione contratturante generale dell'idrato di tetrametilammonio iniettato nel sacco linfatico della rana. Con esperienze « *in vitro* » egli descrisse poi l'azione contratturante del metil, etil, valeril, etanol e vinil trimetilammonio.

Nella Tabella 3, accanto alle dosi utili per la contrazione dell'intestino del coniglio, abbiamo calcolato quelle necessarie per provocare una contrazione eguale in altezza a quella provocata da una dose standard di idrato di tetrametilammonio. Nella serie alchilica il prodotto più attivo si è rivelato il propossitrimetilammonio. E' invece da notare che nella serie alchilica il derivato più dotato di attività, così come risulta anche dai dati riportati rispettivamente da Raventos ([14]) e da Alles e Knoefel ([13]) è il derivato butilico.

2) Prodotti a doppia funzione di alcossitrimetilammonio.

a) *Derivati corrispondenti al pentametonio e all'esametonio.*

In due derivati a doppia funzione di alcossitrimetilammonio, omologhi del pentametonio e dell'esametonio:

$(CH_3)_3NO(CH_2)_5ON(CH_3)_3I_2$
XII

$(CH_3)_3N(CH_2)_5N(CH_3)_3I_2$
Pentametonio

$(CH_3)_3NO(CH_2)_6ON(CH_3)_3I_2$
XIV

$(CH_3)_3N(CH_2)_6N(CH_3)_3I_2$
Esametonio

il raddoppiamento della funzione quaternaria ha fatto scomparire le proprietà muscariniche e nicotiniche, facendo invece permanere quelle curarizzanti. Per ambedue i prodotti l'azione contratturante sull'intestino

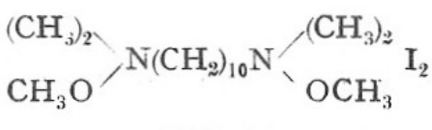
---

([15]) Boehm R.: Arch. Exp. Path. Pharmacol., *58*, 265, 1908.

di coniglio è, rispetto all'idrato di tetrametilammonio, 50 volte minore. Nel cane cloralosato non si riesce ad evidenziare un'azione ganglioplegica che è invece caratteristica degli analoghi non ossigenati [Paton e Zaimis ([5])]. La tossicità di queste sostanze viene attribuita, come nei derivati monoquaternari, all'azione curarica.

b) *derivati corrispondenti al Decametonio.* — Il bis-iodometilato della O-O'-decametilenbisdimetilidrossilamina (XV, Tab. N. 4, 1374 I.S.) fa prova di una tipica attività anticolinesterasica sia nelle prove in vivo

Tabella N. 4

Formula $CH_3NO(CH_2)_n NO CH_3)_3 I_2$	Tossicità		Cane cloralosato		Intestino isolato di coniglio azione contratturante TMA = 1
	Topino i. p. mg/kg	Coniglio e. v. mg/kg	Pressione arteriosa mg kg	Azione curarica mg kg	
XIII n = 5	22.4	5	ipotensione 1 ipertensione 2-3	3	50
XIV n = 6	15	3	ipotensione 1	3	50
XV (1374 I.S.) n = 10	10	1.5	ipotensione 0.05 anticolinesterasico	1	4
XVI  (1377 I.S.)	4	0.2	—	0.15	50

che in vitro. Iniettato nel cane cloralosato il prodotto produce una ipotensione di breve durata ed un notevole peristaltismo intestinale; gli effetti ipotensori e cardiomoderatori dell'acetilcolina e dell'eccitazione vagale vengono aumentati in intensità e in durata dopo dosi di 0,05 mg/kg. (fig. 3). Il 1374 I.S. è circa sei volte meno tossico della neostigmina nel topino e nel coniglio e da otto a dieci volte meno attivo nelle prove realizzate sul cane in narcosi cloralosica.

Nel coniglio uretarizzato il prodotto che fino a 0,5 mg/kg non ha azione sulla conduzione neuro-muscolare, manifesta invece nei riguardi dell'azione curarizzante della d-tubocurarina un antagonismo già alla dose di 0.1-0.2 mg/kg. Sull'intestino isolato di coniglio ha discreta azione contratturante alla concentrazione di 1 mg/l.

Per quanto riguarda l'azione inibitrice in vitro sulla colinesterasi misurata con la tecnica manometrica di Warburg, i risultati ottenuti depongo per un'azione elettiva sulla true-colinesterasi.

Nelle preparazioni di estratti dell'organo elettrico della Torpedine il 1374 I.S. esercita un'azione inibitrice già evidente alla concentrazione di 10^{-7} corrispondente a 0.1 mg/l; l'inibizione è del 50% per una concentrazione di 10^{-5}. Il prodotto esercita un'azione analoga sulla true-colinesterasi dei globuli rossi di bue ma appare assai poco attivo nei riguardi della pseudo-colinesterasi del siero di cavallo (fig. 4).

L'azione in vitro del 1374 I.S. sulla true-colinesterasi si esercita a una concentrazione circa 10 volte più elevata di quella dell'eserina; la differenza è invece molto maggiore nelle prove realizzate con la pseudo-colinesterasi.

Il diioduro di bis-metossi (N.N'-decametilen bis dimetilammonio (XVI, Tabella N. 4, 1377 I.S.) presenta proprietà notevolmente diverse da quelle dimostrate dal prodotto precedente, di cui può essere considerato un isomero. Sprovvisto di attività anticolinesterasica questo derivato si dimostra invece dotata di spiccata attività curarizzante. Nel cane la paralisi respiratoria compare alla dose di 0.15 mg/kg. Nel coniglio la dose Head-drop è di 0.1 mg/kg, la dose tossica di 0.2 mg/kg; nelle prove di registrazione della contrazione del muscolo gastrocnemio dopo eccitazione ritmica del nervo sciatico, la dose di 0.1 mg/kg provoca una diminuzione del 50% dell'altezza della risposta muscolare. L'attività del 1377 I.S. si riallaccia chiaramente a quella dello ioduro di decametonio ([5]) in relazione al quale il prodotto ossigenato manifesta un'attività approssimativamente due volte inferiore.

DISCUSSIONE

Lo studio farmacologico della serie di derivati alcossitrimetilammonici ha permesso di ritrovare in questo gruppo tutte le proprietà colinergiche già descritte per l'analoga serie di alchiltrimetilammonio. Le due serie provocano nell'animale gli stessi sintomi di intossicazione; i saggi effettuati sulle preparazioni di muscoli lisci e sulla pressione del cane hanno permesso di differenziare nei due gruppi la presenza di qualità muscariniche e nicotiniche.

Il paragone dei vari termini omologhi nelle due serie fornisce un'altra dimostrazione della funzione del peso molecolare del sostituente.

Se si prende ad esempio l'idrato di metossitrimetilammonio (I) le prove farmacologiche fatte sulla tossicità per il topino e sulla pressione arteriosa nel cane e sugli organi isolati, mostrano che il prodotto presenta delle analogie più strette con l'idrato di etil trimetilammonio (VIII) che non con l'idrato di tetrametilammonio (VII); solo per ciò che riguarda l'azione tossica nei riguardi del coniglio il prodotto (I) fa prova di un'attività molto vicina al derivato VII. Molti altri esempi dello stesso fenomeno si possono notare paragonando le varie attività degli omologhi superiori.

I dati riportati danno una nuova conferma alla teoria di Ing ([16]) secondo il quale l'azione colinergica dello ione ammonio quaternario è strettamente legata alle proprietà fisiche della molecola — carica elettrica e grandezza molecolare — ed è relativamente indipendente dalle caratteristiche chimiche propriamente dette.

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

([16]) Ing H. R.: Science, *109*, 264, 1949