

# Azione antienteraminica di alcune indolalchilamine, del 2-metil-3-etil-5-aminoindolo e degli alcaloidi del gruppo dell'armina\*

VITTORIO ERSPAMER

Istituto di Farmacologia dell'Università di Bari

**Riassunto:** È stata studiata l'influenza spiegata sulle azioni antidiuretica e uterostimolante dell'enteramina da parte di alcune indolalchilamine (gramina, 2-metilgramina, N-metiltriptamina, N, N-dimetiltriptamina), del 2-metil-3-etil-5-aminoindolo e di alcuni alcaloidi del gruppo dell'armina (armina, armolo, armalina, armalolo).

Le indolalchilaminè e il 2-metil-3-etil-5-aminoindolo antagonizzano moderatamente e reversibilmente l'enteramina, tanto nella sua azione antidiuretica che in quella uterostimolante; gli alcaloidi del gruppo dell'armina sono invece sforniti di apprezzabile attività antienteraminica.

Già in precedenti lavori (1) è stata studiata l'influenza esercitata sull'azione antidiuretica dell'enteramina e su un certo numero di azioni farmacologiche di questa sostanza da parte di alcuni alcaloidi indolici naturali (alcaloidi simpaticolitici della segale cornuta, yohimbina).

Le attuali ricerche costituiscono una prima integrazione delle precedenti, i cui risultati sono stati recentemente confermati da Fingl e Gaddum (2) e da Woolley e Shaw (3). Qui ci si occuperà dell'azione antienteraminica posseduta da alcune indolalchilamine strutturalmente assai vicine all'enteramina (gramina, 2-metilgramina, N-metiltriptamina, N, N-dimetiltriptamina), di alcuni alcaloidi indolici del gruppo dell'armina (armina, armolo, armalina, armalolo), e infine del 2-metil-3-etil-5-aminoindolo, l'antimetabolita dell'enteramina sintetizzato da Woolley e Shaw (4).

Il possesso di una qualche azione enteraminolitica da parte delle indolalchilamine a gruppo aminico terziario poteva essere già *a priori* sospettato in base alla considerazione analogica che la N, N-dimetiltiramina (ordenina) esplica una sicura, seppure modesta, azione adrenalinolitica (5).

Reattivi biologici: diuresi del ratto idratato (114 gruppi di 4 ratti ciascuno), e utero di ratto in estro. Per i dettagli di metodica si vedano i lavori precedenti (1) (6).

## RISULTATI SPERIMENTALI.

### A) Diuresi del ratto idratato.

I risultati sono riprodotti nelle tabelle I-II-III. I numeri in grassetto aiutano ad apprezzare il momento in cui è stato raggiunto o superato il 50 % di eliminazione dell'acqua somministrata.

(\*) Lavoro eseguito con il contributo del CNR.

TABELLA I.

	Eliminazione % dell'acqua somministrata dopo ore							
	1	1 ½	2	3	4	5	6	7
Controllo (acqua dist.) . . . . .	26	<b>53</b>	66	83	86	89	97	105
Enteramina picr. 1 mg/kg . . . . .	3	3	20	33	40	<b>54</b>	63	70
Enteramina picr. 1 mg/kg . . . . .	2	2	10	29	49	<b>58</b>	68	77
Gramina base 30 mg/kg . . . . .	36	<b>58</b>	74	84	92	92	98	101
N-Metiltriptamina base 10 mg/kg . . . . .	33	<b>55</b>	78	85	93	99	110	118
N, N-Dimetiltriptamina base 10 mg/kg . . . . .	24	<b>51</b>	67	75	88	98	103	107
Gramina 15 mg/kg + Enteramina 1 mg/kg . . . . .	20	40	<b>60</b>	75	80	80	86	88
Gramina 10 mg/kg + Enteramina 1 mg/kg . . . . .	20	33	<b>51</b>	68	75	82	82	93
Gramina 5 mg/kg + Enteramina 1 mg/kg . . . . .	11	19	23	<b>53</b>	63	73	81	88
N-Metiltriptamina 10 mg/kg + Enteramina 1 mg/kg	16	34	49	<b>65</b>	71	78	93	96
N-Metiltriptamina 5 mg/kg + Enteramina 1 mg/kg	9	16	47	<b>66</b>	78	101	101	115
N, N-Dimetiltriptamina 10 mg/kg + Enteramina 1 mg/kg . . . . .	18	37	46	<b>65</b>	65	79	79	86
N, N-Dimetiltriptamina 5 mg/kg + Enteramina 1 mg/kg . . . . .	10	28	42	<b>59</b>	72	75	83	90
N, N-Dimetiltriptamina 2 mg/kg + Enteramina mg/kg . . . . .	3	6	26	40	<b>61</b>	78	84	99
Controllo (acqua dist.) . . . . .	46	<b>58</b>	73	77	99	99	106	110
Enteramina picr. 1 mg/kg . . . . .	9	16	34	46	<b>72</b>	83	90	99
Gramina 10 mg/kg + Enteramina 1 mg/kg . . . . .	13	39	43	<b>58</b>	73	73	85	95
Gramina 5 mg/kg + Enteramina 1 mg/kg . . . . .	7	23	40	<b>63</b>	66	83	91	97
2-Metilgramina 10 mg/kg + Enteramina 1 mg/kg	4	23	38	<b>58</b>	73	77	81	87
2-Metilgramina 5 mg/kg + Enteramina 1 mg/kg	6	18	34	<b>52</b>	68	77	90	99

Le droghe in esame vennero sempre iniettate contemporaneamente all'enteramina. Gruppi di 8 ratti ciascuno.

TABELLA II.

	Eliminazione % dell'acqua somministrata dopo ore							
	1	1 ½	2	3	4	5	6	7
Controllo (acqua dist.) . . . . .	35	<b>54</b>	66	72	77	77	83	89
Enteramina picr. 1 mg/kg . . . . .	0	0	4	38	52	61	66	81
Enteramina picr. 0,1 mg/kg . . . . .	9	18	29	<b>54</b>	63	68	77	77
Aminoindolo 20 mg/kg . . . . .	17	38	<b>53</b>	63	68	79	87	94
Aminoindolo 10 mg/kg . . . . .	30	49	<b>61</b>	73	80	88	88	102
Aminoindolo 3 mg/kg . . . . .	29	<b>50</b>	54	66	69	79	84	91
Aminoindolo 20 mg/kg + Enteramina picr. 1 mg/ kg (a) . . . . .	6	18	36	<b>52</b>	62	68	70	82
Idem, idem (b) . . . . .	0	2	7	21	34	43	<b>53</b>	56
Aminoindolo 10 mg/kg + Enteramina picr. 1 mg/ kg (a) . . . . .	3	8	17	35	49	<b>58</b>	71	78
Idem, idem (b) . . . . .	5	8	15	33	<b>54</b>	54	61	80
Aminoindolo 5 mg/kg + Enteramina picr. 1 mg/ kg (a) . . . . .	0	0	9	28	47	<b>55</b>	69	74
Idem, idem (b) . . . . .	0	6	12	29	42	<b>55</b>	66	71

L'aminoindolo è stato iniettato sottocute 1h prima (a) o contemporaneamente (b) all'enteramina. Gruppi di 8 ratti ciascuno.

TABELLA III.

	Eliminazione % dell'acqua somministrata dopo ore							
	1	1½	2	3	4	5	6	7
Controllo (acqua dist.) . . . . .	38	59	74	77	77	88	91	96
Enteramina picr. 1 mg/kg . . . . .	4	14	42	61	74	86	89	99
Armina 10 mg/kg . . . . .	10	24	48	77	83	87	92	95
Armina 2 mg/kg . . . . .	32	55	70	70	74	88	88	93
Arnolo 10 mg/kg . . . . .	24	30	50	69	78	85	90	90
Arnolo 2 mg/kg . . . . .	31	50	60	71	80	87	88	95
Armalina 10 mg/kg . . . . .	15	41	59	70	74	80	86	86
Armalina 2 mg/kg . . . . .	38	47	61	67	70	87	94	102
Armalolo 10 mg/kg . . . . .	23	34	52	57	65	72	87	93
Armalolo 2 mg/kg . . . . .	35	61	77	77	83	90	96	103
Controllo (acqua dist.) . . . . .	28	50	68	82	89	93	93	93
Enteramina picr. 1 mg/kg . . . . .	7	21	32	52	63	69	70	76
Armina 10 mg/kg + Enteramina picr. 1 mg/kg (a) . . . . .	7	15	36	56	72	77	86	92
Idem, idem (b) . . . . .	2	4	8	29	52	61	66	66
Arnolo 10 mg/kg + Enteramina picr. 1 mg/kg (a) . . . . .	11	25	29	50	66	76	87	90
Idem, idem (b) . . . . .	4	5	14	36	53	59	67	73
Armalina 10 mg/kg + Enteramina picr. 1 mg/kg (a) . . . . .	8	12	19	43	60	76	84	90
Idem, idem (b) . . . . .	3	6	15	23	41	46	52	60
Armalolo 10 mg/kg + Enteramina picr. 1 mg/kg (a) . . . . .	9	32	44	60	65	77	80	87
Idem, idem (b) . . . . .	9	16	23	40	52	67	78	83

Le droghe in esame sono state iniettate sottocute 1 ora prima (a) o contemporaneamente (b) all'enteramina. Gruppi di 8 ratti ciascuno.

Dalle tabelle si possono trarre le seguenti conclusioni:

a) Le quattro indolalchilamine saggiate non modificano per loro conto, in misura significativa, la diuresi del ratto idratato. Esse attenuano invece costantemente, in modo apprezzabile, l'antidiuresi enteraminica. L'attività antienteraminica è approssimativamente uguale per le quattro sostanze (forse è un po' minore per la 2-metilgramina) e non è molto cospicua: 10-15 mg/kg di droga non sono infatti sufficienti ad abolire l'azione antidiuretica di 0,4 mg di enteramina base.

b) A dosi di 20 mg/kg l'aminoindolo manifesta già di per sé una modesta azione antidiuretica (ipotensione sistemica?); dosi inferiori lasciano invariata la diuresi. L'antidiuresi enteraminica viene debolmente antagonizzata da 10 mg/kg di aminoindolo; 5 mg/kg sono inefficaci; 20 mg/kg riducono sensibilmente l'antidiuresi quando siano somministrati un'ora prima dell'enteramina, la rinforzano invece, per ragioni ignote, quando siano iniettati contemporaneamente all'enteramina.

Sul test della diuresi del ratto idratato il 2-metil-3-etil-5-aminoindolo si rivela quindi come un antienteraminico sicuramente meno potente della gramina o delle metiltriptamine.

c) A dosi di 10 mg/kg gli alcaloidi del gruppo dell'armina, soprattutto armina e armalina, sogliono provocare nel ratto evidenti fenomeni tossici (intenso tremore). La modesta antidiuresi riscontrabile in queste condizioni non è verosimilmente altro che una delle manifestazioni della sindrome tossica.

Somministrati 1 ora prima dell'enteramina gli alcaloidi arminici non modificano l'antidiuresi enteraminica, somministrati contemporaneamente la rinforzano, probabilmente per le ragioni sopra prospettate.

B) *Utero di ratto in estro.*

10  $\mu\text{g}$  di gramina riducono di circa il 75 % l'azione uterostimolante di 0,1  $\mu\text{g}$  di picrato di enteramina; dopo 100  $\mu\text{g}$  di gramina 0,1-0,5  $\mu\text{g}$  di picrato di enteramina sono completamente inefficaci e per avere una risposta uguale a quella ottenibile, prima della gramina, con dosi di 0,1  $\mu\text{g}$  di picrato di enteramina necessitano quantità di questa sostanza 30-50 volte superiori. L'inibizione è reversibile. Alle dosi sperimentate, la gramina non modifica di per sé la reattività dell'utero.

Anche le metiltriptamine sembrano spiegare una certa azione antagonista verso la stimolazione enteraminica dell'utero, ma questa azione è assai malamente apprezzabile e in ogni caso non è valutabile da un punto di vista quantitativo, essendo queste sostanze provviste già per loro conto di una notevole azione uterostimolante.

Dopo 10-20  $\mu\text{g}$  di 2-metil-3-etil-5-aminoindolo la risposta dell'utero a 0,2-0,4  $\mu\text{g}$  di picrato di enteramina risulta ridotta al massimo del 50 %; dopo 100  $\mu\text{g}$  essa è ridotta del 90 % circa, ma mai completamente abolita. A dosi di 10-100  $\mu\text{g}$  la droga è sfornita di azione propria sul tono e sulla motilità uterina.

Nessuno degli alcaloidi del gruppo dell'armina modifica apprezzabilmente, a dosi di 10-20  $\mu\text{g}$ , l'azione uterostimolante di 0,1-0,2  $\mu\text{g}$  di picrato di enteramina.

## DISCUSSIONE.

Le metiltriptamine e la gramina esplicano una sicura azione antienteraminica quando siano saggiate sui test della diuresi del ratto idratato e dell'utero di ratto in estro. Di efficacia di poco inferiore è il 2-metil-3-etil-5-amino-indolo; inattivi sono al contrario gli alcaloidi del gruppo dell'armina.

L'esigua schiera dei derivati indolici dotati di attività enteraminolitica s'è così arricchita di alcuni ulteriori membri. Bisogna peraltro subito riconoscere che nessuna delle nuove sostanze possiede l'efficacia degli alcaloidi simpaticolitici della segale cornuta e, sconfinando dal campo dei derivati indolici, della dibenammina e di certe droghe antiistaminiche (?).

La gramina e il 2-metil-3-etil-5-aminoindolo non modificano per loro conto la reattività uterina. Le due sostanze potranno pertanto trovare utile impiego, al posto della dibenammina e della diidroergotamina, soprattutto quando sia desiderato un antagonismo reversibile, nel riconoscimento qualitativo dell'enteramina in estratti tessutali grezzi e nella diagnosi differenziale dell'enteramina da altri principi utero stimolanti.

Sulla scorta dei risultati conseguiti nelle precedenti e nelle presenti ricerche sono in corso nel nostro Istituto tentativi di sintesi di ulteriori antimetaboliti dell'enteramina a nucleo indolico.

Desideriamo esprimere la più viva gratitudine al Prof. Manske (Guelph, Canada) per le metiltriptamine, al Dr. Blaschko (Oxford) e al Dr. Broom (Boots Pure Drug Co., Nottingham) per gli alcaloidi del gruppo dell'armina, e alla Ditta Roche (Basilea) per la gramina.

Bari, 19 maggio 1953.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) ERSPAMER V., « Ric. Scient. », **22**, 1568 (1952); « Arch. int. Pharmacodyn. » **93**, 293 (1953).
- (<sup>2</sup>) FINGL E., and GADDUM J. H., « Fed. Proc. », **12**, 321 (1953).
- (<sup>3</sup>) WOOLLEY D. W., and SHAW E., « Fed. Proc. », **12**, (1953).
- (<sup>4</sup>) WOOLLEY D. W., and SHAW E., « J. Amer. Chem. Soc. », **74**, 2948, 4220 (1952).
- (<sup>5</sup>) BOVET D. et BOVET-NITTI F., *Médicaments du système nerveux végétatif*. S. Karger, Bâle, (1948).
- (<sup>6</sup>) ERSPAMER V., and OTTOLENGHI A., « Arch. int. Pharmacodyn. », **93**, 177 (1953).
- (<sup>7</sup>) ERSPAMER V., « Ricerca scient. », **22**, 2148 (1952).

## RÉSUMÉ

*Action antientéraminique de quelques indolalkylamines, du 2-méthyl-3-méthyl-5-amino indole et des alcaloïdes du groupe de l'harmine.*

La gramine, la 2-méthylgramine, la N-méthyltryptamine, la N, N-diméthyltryptamine et le 2-méthyl-3-éthyl-5-aminoindole exercent un antagonisme modéré et réversible vis-à-vis de l'activité antidiurétique et stimulatrice utérine de l'entéramine. Les alcaloïdes du groupe de l'harmine (harmine, harmol, harmaline, harmalol) ne possèdent, au contraire, pas d'action entéraminolytique.

## SUMMARY.

*Antienteramine activity of some indolalkylamines, of 2-methyl-3-ethyl-4-amino-indole, and of the alkaloids of the armine group.*

Gramine, 2-methylgramine, N-methyltryptamine, N,N-methyltryptamine and 2-methyl-3-ethyl-5-aminoindole have been shown to possess a moderate and reversible enteraminolytic activity when tested on the diuresis of hydrated rats and on the rat estrous-uterus. The alkaloids of the harmine group (harmine, harmol, harmaline, harmalol) are, on the contrary, lacking of any appreciable antienteramine action.

## ZUSAMMENFASSUNG.

*Ueber die enteraminolytische Wirkung einiger Indolalkylamine, des 2-Methyl-3-ethyl-5-aminoindols und der Alkaloide der Harmingruppe.*

Alle vier untersuchten Indolalkylamine (Gramin, 2-Methylgramin, N-Methyltryptamin, N, N-Dimethyltryptamin) und das 2-Methyl-3-ethyl-5-aminoindol sind imstande sowohl die antidiuretische als auch die uteruserregende Wirkung des Enteramins auf mäßiger und reversibler Weise antagonistisch zu beeinflussen. Die Alkaloide der Harmingruppe zeigen, im Gegenteil, keine nachweisbare Antienteramin-Wirkung.