

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA



SINTESIS Y ACTIVIDAD FARMACOLOGICA DE LA  
2-(BIS 3' 4'-DIMETOXIFENIL) ETILAMIDA DEL ACIDO  
N, N-DIETILAMINOACETICO

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
Q U I M I C O  
P R E S E N T A :  
BLANCA ESTELA RODRIGUEZ MORALES



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**

**Tesis Digitales**

**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAS. Tesi  
ADQ. 1977  
FECHA 7  
PROC. 346



SECCIONES Y ACTIVIDADES ADMINISTRATIVAS DE LA

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

A MIS PADRES

Con cariño

y eterno agradecimiento.



A mis hermanos.

A la Dra. Ofelia Espejo.

A Alejandro.

JURADO

|               |                                  |
|---------------|----------------------------------|
| PRESIDENTE    | PROF. MA. LUISA GARCIA PADILLA.  |
| VOCAL         | PROF. SOCORRO CHAVEZ DE SOBERON. |
| SECRETARIO    | PROF. OFELIA ESPEJO DE OCHOA.    |
| 1er. SUPLENTE | PROF. TERESA REGUERO.            |
| 2do. SUPLENTE | PROF. EUGENNE BRATOEFF.          |

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
DE LA FACULTAD DE QUIMICA.

SUSTENTANTE:

BLANCA ESTELA RODRIGUEZ MORALES Rodriguez Morales

ASESOR DEL TEMA:

DRA. OFELIA ESPEJO DE OCHOA

Ofelijo

## INDICE

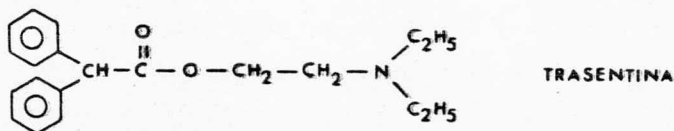
|                    | pag. |
|--------------------|------|
| INTRODUCCION       | 1    |
| PARTE TEORICA      | 2    |
| PARTE EXPERIMENTAL | 19   |
| DISCUSION          | 33   |
| CONCLUSIONES       | 43   |
| BIBLIOGRAFIA       | 45   |

Las pruebas farmacológicas fueron hechas por la Dra. Consuelo Izazola Conde y el Dr. Miguel Lujan Estrada, en el Departamento de Farmacología - de la Facultad de Medicina U.N.A.M.

## INTRODUCCION

El objeto principal de este trabajo fué la síntesis de un compuesto con posible actividad antiespasmódica. Este se obtuvo haciendo modificaciones de estructuras químicas que se sabe tienen actividad farmacológica.

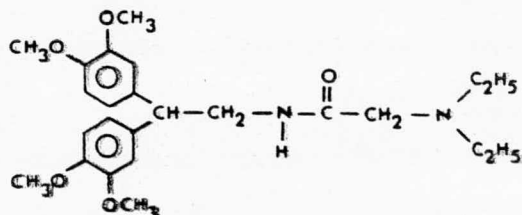
El compuesto que se preparó fué: 2-(bis 3,4-dimetoxifenil)etilamida del ácido N,N-dietilaminoacético, por similitud con la estructura de la trasentina usada como antiespasmódico.



Las modificaciones efectuadas fueron:

- a.- Substitución de fenilos por 3,4 dimetoxi fenilos.
- b.- Substitución del grupo éster por el grupo amida invertido.
- c.- Separación de los grupos metilenos por el grupo amida invertido.

Obteniéndose:



2 - (BIS 3,4-DIMETOXIFENIL) ETILAMIDA DEL ACIDO N,N-DIETILAMINOACETICO

PARTE TEORICA

El Sistema Nervioso es una entidad anatómica y funcional que integra y correlaciona las actividades de las diferentes partes del cuerpo, se divide en:

- a.- Sistema Nervioso Central.
- b.- Sistema Nervioso Periférico.

El Sistema Nervioso Periférico se divide a su vez en: Sistema Nervioso Somático y Sistema Nervioso Autónomo.

El Sistema Nervioso Autónomo envía fibras eferentes a - efectores viscerales, principalmente aquellas a las que consideramos involuntarias como son: Músculo cardíaco, músculo liso, glándulas digestivas, sudoríparas y endócrinas. El Sistema Nervioso Autónomo tiene dos divisiones anatómicas y fisiológicamente netas que son: El Segmento Simpático y el Segmento Parasimpático.

Los impulsos simpáticos y parasimpáticos actúan ininterumpidamente a los efectores viscerales y tienden a producir efectos antagónicos en los mismos, ó sea si uno de ellos estimula cierta función el otro la inhibe por lo que el nivel de actividad en cualquier momento es resultado de la combinación de los dos segmentos.



### Transmisión química de impulsos nerviosos

Las porciones terminales de cilindroejes autónomos, al igual que las de todos los cilindroejes, liberan productos químicos que transmiten impulsos a través de sinapsis y de uniones neuroefectoras. Esto fué demostrado por Loewi<sup>2</sup> en 1921.

En sus experimentos clásicos Loewi demostró que, cuando se estimula el nervio vago de un corazón de rana perfundido, se libera una sustancia que puede disminuir la frecuencia de un segundo corazón de rana perfundido desprovisto de conexiones nerviosas, trabajos posteriores comprobaron que la sustancia vagal de Loewi es la Acetilcolina.

Los cilindroejes autónomos se clasifican en dos grupos según las sustancias químicas que liberan.

Algunas liberan Acetilcolina y se clasifican como fibras colinérgicas; otras liberan Noradrenalina (y poca cantidad de adrenalina) y se clasifican como fibras adrenérgicas.

### Sitios de acción de Mediadores Químicos.

#### Fibras colinérgicas.-

a.- Fibras parasimpáticas postganglionares para músculo liso-

músculo cardíaco, glándulas exócrinas y algunas glándulas endócrinas.

b.- Transmisión sináptica en todos los ganglios neurovegetativos.

c.- Transmisión de fibras motoras a músculo esquelético.

d.- Transmisión sináptica central.

### Fibras adrenérgicas.

Fibras simpáticas postganglionares para músculo liso,-- músculo cardíaco y glándulas exócrinas.

### Acciones específicas de Parasimpaticolíticos<sup>3</sup>

Los parasimpaticolíticos o anticolinérgicos o colinolíticos, son fármacos que bloquean la acción de la acetilcolina o la transmisión de las sinapsis colinérgicas.

La acetilcolina ejerce dos acciones distintas: Una muscarínica inhibida por la atropina y la otra nicotínica inhibida por curare y gangliopérgicos.

Un bloqueo selectivo de éstos dos efectos colinérgicos-postganglionares procede mediante el antagonismo competitivo entre los anticolinérgicos y la acetilcolina. Por su confor-

mación estructural, una molécula anticolinérgica ocupa los receptores en lugar de la acetilcolina lo que provoca fenómenos que redundan en una respuesta excitatoria ó inhibitoria de tipo colinérgico.

Varios autores dividen a los anticolinérgicos en dos -- grupos: Unos que actúan sobre las secreciones y otros que -- actúan contra los espasmos, pero a su vez éstos últimos también denominados antiespasmódicos, se dividen en dos grupos -- a saber:

- a.- Musculotrópicos.- Que actúan directamente sobre las fibras del músculo estriado, los músculos innervados por el Sistema Nervioso Central y los viscerales (Ejem. la Papaverina).
- b.- Neurotrópicos.- Que intervienen previniendo el estímulo nervioso de la fibra muscular, polarizando los receptores periféricos (Ejem. la Atropina).

En realidad varios anticolinérgicos ejercen diferentes acciones selectivas sobre diversos órganos y sistemas; a éstas diferentes respuestas anticolinérgicas corresponden numerosas é importantes aplicaciones terapéuticas, entre las cuales deben mencionarse:

- a.- Acción midriática ó ciclopégica.- Se usa en colirios para exámenes oftalmoscópicos.

- b.- Acción antiespasmódica ó espasmolítica.- Siendo empleada contra espasmos gastrointestinales, biliares, uretrales.
- c.- Acción antisecretora.- Utilizada contra la hiperacidez gástrica y otras secreciones aumentadas, además de ser usada como coadyuvante en el tratamineto de úlceras gastroduodenales.
- d.- Acción cardioaceleradora.- En las inhibiciones cardíacas de origen vagal.
- e.- Acción antihipercinética.- Se usa en el tratamineto del Síndrome del Parkinson.

#### Fármacos de mayor uso<sup>4</sup>.

##### Anticolinérgicos de origen natural.

Los anticolinérgicos de origen natural provienen de las Solanáceas, plantas ricas en alcaloides que pertenecen al -- grupo del tropano. Los más interesantes en farmacia son: *Athropa belladonna*, *Hyoscyamus niger*, *Datura stramonium* y algunas especies de *Escopolia* y *Duboisia*.

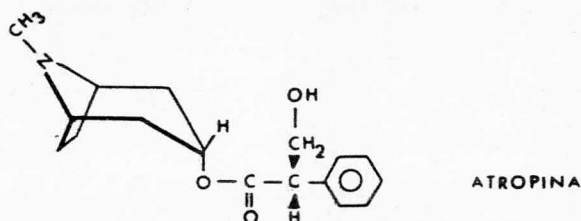
De los alcaloides aislados de Solanáceas los que tienen aplicación terapéutica son: La atropina, la hiosciamina y la hioscina.

Atropina.

La atropina fué aislada de *Athropa belladonna* por Mein - en 1833.

Químicamente es un éster del ácido trópico, un aminoalcohol heterocíclico denominado tropina ó tropanol.

Su fórmula estructural es la siguiente:



La atropina se usa principalmente en el examen oftalmoscópico debido a sus propiedades midriáticas y ciclopégicas, también se usa en fórmulas medicamentosas antiespasmódicas ó antisecretorias.

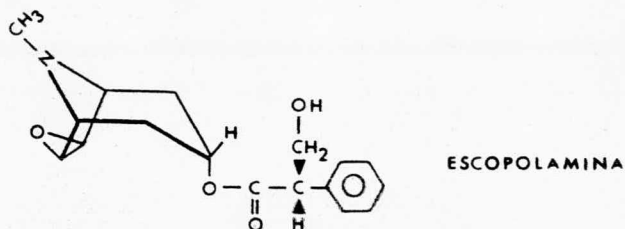
Hiosciamina.

Es una forma levógira de la atropina, se usa como anti-espasmódico y sedativo.

Hioscina ó Escopolamina.

Fué aislada por Laderburg en 1881. Químicamente es un -

epóxido de la atropina, su fórmula estructural es:

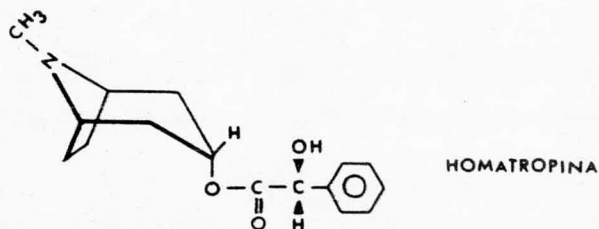


Se usa como depresor del Sistema Nervioso asociado con analgésicos antes de la anestesia quirúrgica.

La cuaternización del nitrógeno de la molécula de hioscina forma derivados con actividad antiespasmódica más intensa que los utilizados en terapéutica. Ejem. El metil bromuro y el metil nitrato de la hioscina.

### Homatropina.

Es un alcaloide semisintético siendo un mandelato del -tropanol.



Preparado por esterificación del ácido dl-mandélico con tropanol, difiere de la atropina por un metileno menos.

La homatropina tiene las mismas aplicaciones terapéuticas de la atropina especialmente como antiespasmódico neurotrópico.

### Anticolinérgicos Sintéticos<sup>4</sup>.

De acuerdo con su constitución química, los anticolinérgicos sintéticos se dividen en seis grupos:

1.- Amino ésteres con nitrógeno terciario.-

Usados como midriáticos y antiespasmódicos.

2.- Amino ésteres con nitrógeno cuaternario.-

Se usan especialmente contra hipersecreciones.

3.- Amino alcoholes con nitrógeno terciario.-

Se usan exclusivamente contra hipercinesias (molestias - del parkinson).

4.- Amino alcoholes con nitrógeno cuaternario.-

Se usan contra hipersecreciones.

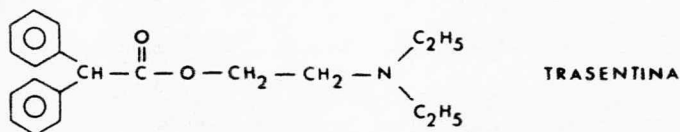
5.- Eteres, Carbamatos y Amidas.-

Con varias actividades.

## 6.- Compuestos de constitución diversa.

### Amino ésteres con nitrógeno terciario.

Como primer representante de este grupo está la Adifenina, fué lanzado al comercio con el nombre de Trasentina, es un éster dietilamino etílico del ácido difenil acético, se usa como antiespasmódico.



Para la obtención de anticolinérgicos de este grupo se han hecho las siguientes modificaciones:

- a.- Substitución del ácido difenil acético por los ácidos ciclohexilfenil acético, ejem. de dicicloamina, la dihexiverina.
- b.- Substitución del grupo dietilamino etanol por los alcoholes piperidínicos. Ejem. el piperidolato.

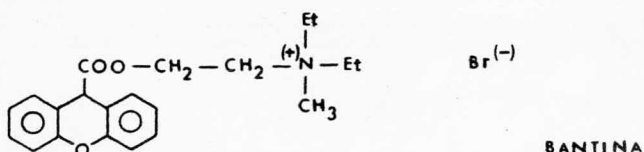
Variando la estructura del ácido ó del aminoalcohol varía la actividad anticolinérgica preponderante; por éste motivo se reúnen en este grupo ciclopégicos, antiespasmódicos y antihipercinéticos.



### Amino ésteres con nitrógeno cuaternario.

El representante de este grupo es la Metantelina.

Químicamente corresponde al bromuro del éster dietilamino etílico del ácido 9-xanten carboxílico, se lanzó al comercio con el nombre de Bantina.



Se usa preferentemente por vía oral especialmente como-antisecretorio y en el tratamiento de la úlcera péptica.

### Amino alcoholes con nitrógeno terciario.

Algunos anticolinérgicos pertenecientes a este grupo ,-- se emplean exclusivamente contra hipercinesias, en particular contra las molestias de la enfermedad del Parkinson.

El ejemplo es el clorhidrato del trihexil fenidilo ó -- clorhidrato de  $\alpha$  -ciclohexil-  $\alpha$  -fenilpiperidinpropanol, su nombre comercial es Artane.

### Amino alcoholes con nitrógeno cuaternario.

Los anticolinérgicos pertenecientes a este grupo, se usan principalmente en el tratamiento de la úlcera péptica, - son aminoalcoholes químicamente relacionados a los del grupo tres.

#### Eteres, Carbamatos y amidas.

Los éteres se emplean normalmente como antiparkinsonianos. Ejem la Orfenadrina.

Los carbamatos y amidas se usan como antiespasmódicos , ejemplo: Aminopentamidina; o ciclopégicos, ejemplo: Tropica-mida; o antiulcerosos, ejemplo: Dibutolina.

#### Compuestos de Constitución diversa.

En este grupo se pueden citar los siguientes ejemplos:

- a.- Difenamil, es un metil sulfato del 4-difenilmetilen-1-1-dimetil piperidinio. Su nombre comercial es Prantal, se-  
usa en el tratamiento de la úlcera péptica.
- b.- Etopromacina.- Se conoce con el nombre comercial de Par-  
sidal, se usa como antiparkinsoniano.
- c.- Metixeno.- Se conoce comercialmente con el nombre de Tre-  
maril, se usa también como antiparkinsoniano.

## Relación Estructura - Actividad Farmacológica<sup>5</sup>

La atropina es un agente anticolinérgico típico, contiene una cabeza catiónica y un fuerte residuo bloqueante (grupo cíclico) Ambos están conectados por una cadena de átomos de longitud definida. Los factores estéricos que están relacionados a los grupos esenciales afectan significativamente la actividad anticolinérgica.

### Residuo catiónico.

Este residuo es un grupo esencial, en muchos compuestos anticolinérgicos ó colinérgicos. Ordinariamente es un grupo amonio substituído y con menos frecuencia puede ser un grupo sulfonio ó fosfonio.

El mecanismo de la acción colinérgica ó anticolinérgica de sustancias se relaciona a grupos catiónicos.

Se piensa que el residuo catiónico con su carga positiva es atraído por el campo cargado negativamente (centro aniónico) del receptor muscarínico. Y así el residuo catiónico parece empezar el proceso de absorción de la sustancia al receptor. Especialmente en el caso de los anticolinérgicos, si hay muchos residuos catiónicos, éstos contribuyen a la estabilidad del complejo Fármaco - Receptor. Por lo tanto la esta--

bilidad del complejo Fármaco-Receptor que se formó dependerá de su basicidad, además de que la velocidad de que la hidrólisis de sus sales es inversamente proporcional a la fuerza de la base. Así una alta basicidad favorecerá la actividad anticolinérgica de una sustancia.

La influencia de un factor estérico es evidente entre compuestos en los que el tamaño del sustituyente al átomo de nitrógeno se varía en las series de compuestos anticolinérgicos y colinérgicos, el progresivo reemplazamiento de los grupos N-metilo de la acetilcolina por grupos etilo, conduce a una reducción de la actividad muscarínica.

También la máxima actividad anticolinérgica se obtiene reemplazando los grupos N-metilo del cloruro de metil bencilato de  $\beta$ -dimetilaminoetil por grupos etilo. Al incrementar en tamaño al grupo butilo ó alquilo mayores se reduce ó abate la actividad. Por consiguiente para estimular la actividad el pequeño residuo catiónico deberá encajar en un espacio definido y neutralizar la carga del sitio aniónico del receptor.

La porción catiónica de los agentes bloqueantes proporcionan las fuerzas electrostáticas necesarias para orientar las moléculas hacia el receptor y mantenerlas en ese lugar.

La actividad anticolinérgica depende no solo del número y peso molecular de los radicales alquilo conectados al átomo de nitrógeno sino también de su estructura.

En contraste a los derivados del N-propil amino, los derivados del isopropilamino tienen actividad anticolinérgica que es cercana ó aún mayor que los derivados dietilamino. La similitud de actividades de los derivados dietil y propil se pueden relacionar como una distancia lineal e igual (del átomo de nitrógeno) de estos radicales.

#### Residuos cíclicos.

La introducción de dos grupos fenilo en una molécula de acetilcolina o en una sustancia colinérgica, cambia el compuesto a un agente anticolinérgico.

Los anticolinérgicos contienen variadas estructuras cíclicas, el grupo fenilo es el más común, frecuentemente se encuentran radicales ciclohexil, ciclopentil y los correspondientes grupos insaturados (ciclohexenil, ciclopentenil) . - Sustancias que contienen  $\alpha$  o, menos frecuentemente, radicales  $\beta$  tienilo pueden poseer alta actividad anticolinérgica.

Las actividades anticolinérgicas de sustancias que con-

tienen sólo radicales alifáticos son menores que aquellas de los correspondientes compuestos con sustituyentes cíclicos.

Los más comunes y como regla los más activos como anticolinérgicos contienen dos sustituyentes cíclicos como grupos bloqueadores en el mismo átomo de carbono.

Es difícil asegurar que los sustituyentes cíclicos contribuyen en gran parte de la actividad anticolinérgica. Podría ser que el efecto de uno u otro residuo dependa de los sustituyentes presentes y de otras características de la sustancia.

La gran mayoría de los compuestos anticolinérgicos activos contienen al menos un grupo fenilo. El segundo grupo cíclico si existe no necesariamente puede ser fenilo, ejemplo, ciclohexilo, ciclopentenilo ó cualquier otra estructura cíclica, tales compuestos asimétricamente sustituidos tienen alta actividad anticolinérgica y baja toxicidad.

No sólo el número y el carácter del grupo cíclico son importantes para la actividad anticolinérgica sino también el modo de unión de los sustituyentes.

Se cree que los grupos cíclicos del agente anticolinérgico, forman un contacto adicional con el receptor muscarínico.

co por enlaces hidrofóbicos, como resultado de éste contacto es reforzado y los receptores muscarínicos se protegen del acercamiento de moléculas de acetilcolina.

Longitud de la cadena principal que une el residuo catiónico y los grupos cíclicos.

La presencia del residuo catiónico y de los grupos cíclicos no es suficiente para la óptima actividad anticolinérgica. La actividad depende de la distribución relativa de éstos grupos.

Un número considerable de anticolinérgicos pertenece al grupo de ésteres aminoalquílicos de ácidos acéticos substituídos. En la mayoría de los casos, los ésteres del  $\beta$  amino etanol son más activos como anticolinérgicos que los correspondientes derivados del  $\gamma$  -aminopropanol, además al aumentar la longitud de la cadena del aminoalcohol disminuye ó desaparece la actividad anticolinérgica. Los ésteres aminoalquílicos del ácido difenil acético son anticolinérgicos más activos que los correspondientes ésteres aminoalquílicos del ácido  $\beta$ ,  $\beta$  -difenil propiónico. por consiguiente en todos éstos ésteres con alta actividad anticolinérgica, la cadena principal que conecta el residuo cíclico y la cabeza catiónica contiene cinco átomos.

La actividad anticolinérgica depende no sólo de la longitud de la cadena principal de la molécula sino también de su capacidad para adoptar una cierta conformación que es favorable para la interacción de ésta con el receptor.



PARTE EXPERIMENTAL

## PUNTOS DE FUSION.

Los puntos de fusión fueron tomados en un aparato Fisher - Johns (las lecturas se dan en grados centígrados).

## INFRARROJO

Los espectros de IR se determinaron en un Espectro fotómetro Perkin-Elmer, modelo 337, utilizando aire como referencia. (los valores se reportan en  $\text{cm}^{-1}$ ).

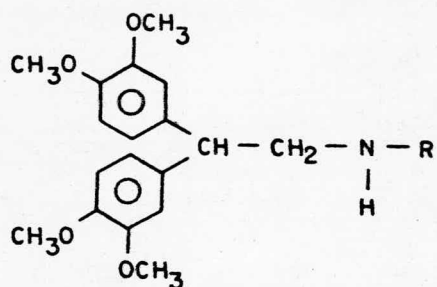
## RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Los espectros de RMN se determinaron a 60 MHz en un aparato Varian modelo A-60A utilizando tetrametil - silano (T.M.S.) como referencia interna. (Los valores se reportan en partes por millón).

## ESPECTROMETRIA DE MASAS

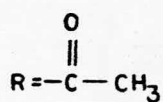
El espectro de masas se obtuvo en un Espectrómetro de Masas Dupont, modelo 21-490 B, por introducción directa a una temperatura de 200°C.

# COMPUESTOS OBTENIDOS

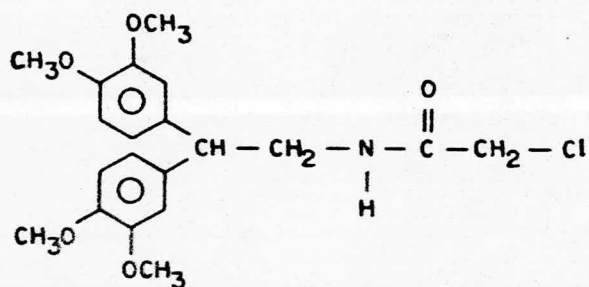


R = H

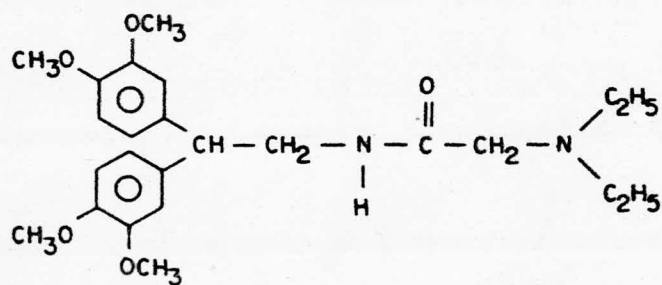
Ia



Ib



II



IIIa = Libre

IIIb = Clorhidrato

## 2-(bis 3,4'-dimetoxifenil)etilamina (Ia)

Una mezcla de 5 g (0.0370 moles) de amino acetal (diacetal del amino acetaldehído), 10 g (0.0723 moles) de veratrol y 10 ml de ácido acético se colocaron en un matraz redondo de 50 ml enfriado en un baño de hielo - sal a 0°C y se le fueron adicionando lentamente y con agitación 10 ml de ácido sulfúrico de  $d=1.84$ . Terminada la adición, se continuó la agitación por 15 min aproximadamente y se dejó reposar a una temperatura entre 10 y 15°C durante tres días, con agitación ocasional. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre hielo - agua, posteriormente se agregó una solución de NaOH al 5% hasta obtener un pH= 8-9 y se extrajo con cloroformo (tres veces), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose 7.515 g (63.6%) de un líquido aceitoso café oscuro.

Cromatografía.- Sistema de disolventes: Acetato de étilo --- hexano 50 : 50.

El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, usando como adsorbente: gel de sílice 60(0.063- 0.20-mm, 70-230 mesh ASTM). La proporción usada fué: 1 g de muestra por 150 g de adsorbente. Como eluyente se usó: Cloruro -

de metileno - metanol - agua 80 : 20 : 1. La separación se siguió por cromatografía en placa fina, usando el mismo sistema eluyente. Las fracciones que presentaban una sola mancha (del mismo  $R_f$ ), se combinaron y concentraron a presión reducida a una temperatura aproximada de  $40^{\circ}\text{C}$ , dejando como residuo 0.426 g de un líquido viscoso ligeramente amarillento. Una segunda cromatografía en placa fina revela la presencia de una pequeña impureza, la cuál se cree puede venir del disolvente ó bien, que al concentrarse su presencia sea detectable.

El espectro de RMN (espectro No.1) presenta:

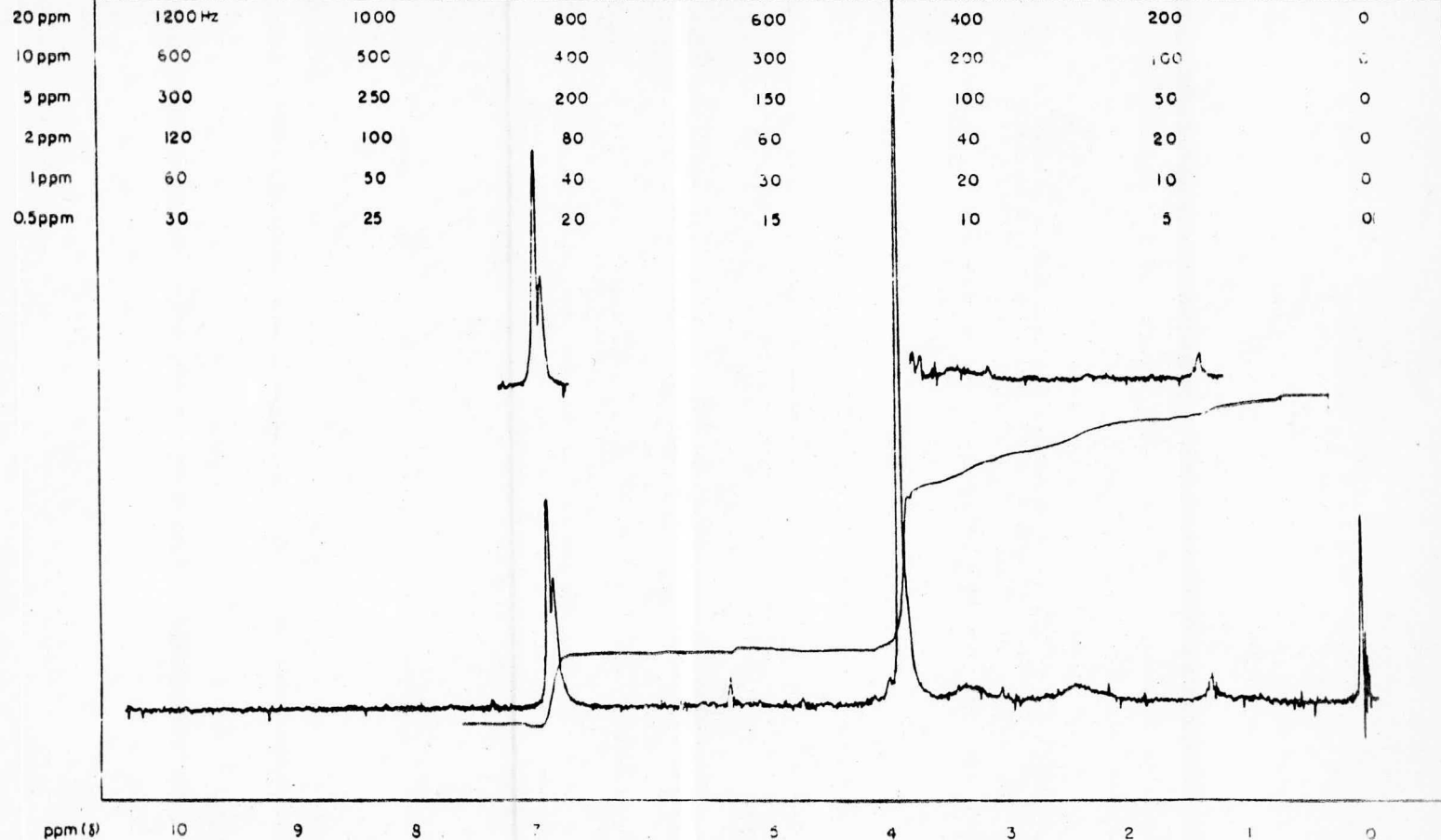
| <u>(ppm)</u> | <u>señal</u>                     | <u>No. de protones</u> | <u>grupo</u>                |
|--------------|----------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| 2.5          | singulete ancho                  | 2                      | -NH <sub>2</sub>            |
| 3.5          | singulete ancho                  | 2                      | -CH <sub>2</sub> -          |
| 4.0          | singulete con<br>base ensanchada | 13                     | 4(-OCH <sub>3</sub> -, -CH- |
| 6.7-7.3      | multiplete                       | 6                      | H aromáticos                |

El espectro de IR (espectro No. 1) presenta las siguientes bandas:

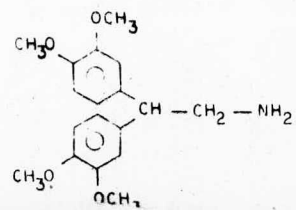
a 3350, 3290 (N-H) dos bandas de amina primaria; 2940 (C-H)-alifático; 2830 (C-H) característica de metoxilos unidos a -

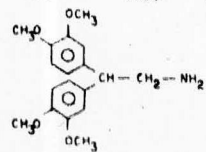
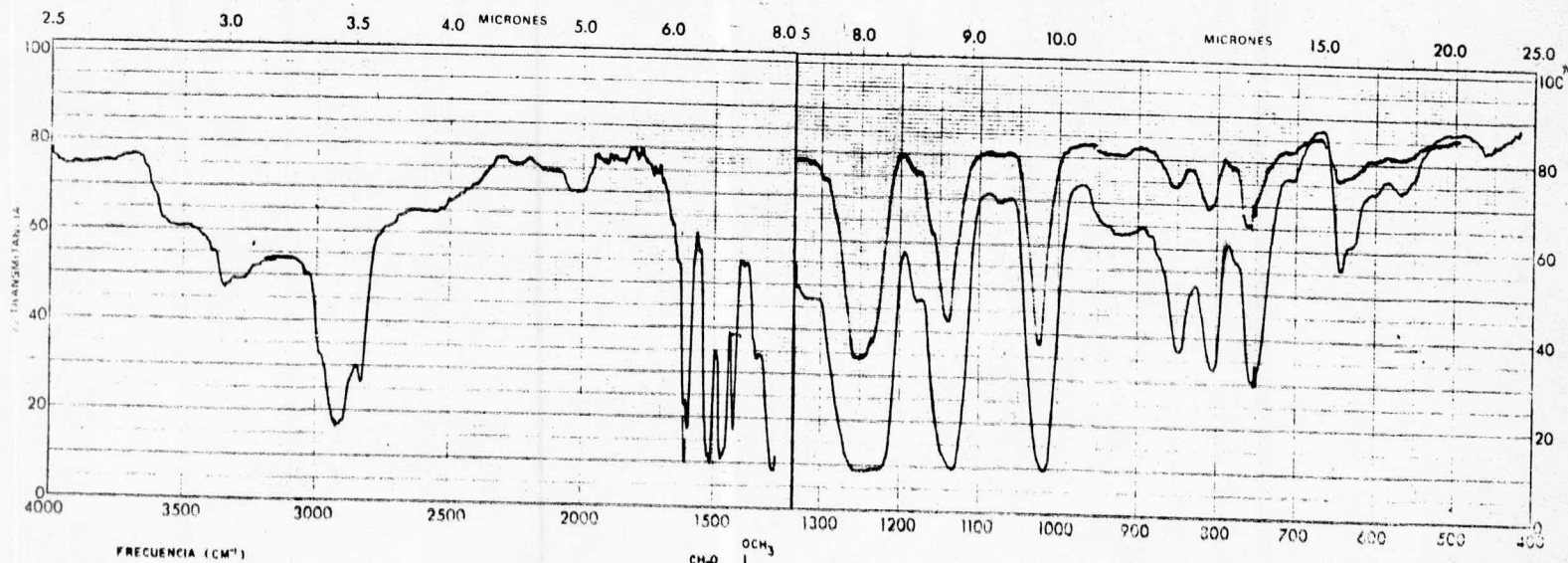
un anillo aromático; 1600, 1500 y 750 (C-C) bandas de aromáticos; 1250, 1150 (C-N) alifático y 1020  $\text{cm}^{-1}$  (-C-O-C-) característica de metoxilos.

Con el fin de poder mejorar los análisis para la identificación del compuesto Ia, se preparó un derivado que corresponde al acetato de 2-(bis 3',4'-dimetoxifenil) etilamida (compuesto Ib).



DISOLVENTE:  $\text{CDCl}_3$







Acetato de 2-(bis 3',4'-dimetoxifenil)  
etilamida (Ib)

0.250 g (0.00078 moles) de Ia, se disolvieron en 5 ml - de benceno seco y a la solución se adicionó 1 ml (0.0105 moles) de anhídrido acético redistilado, esta mezcla se puso a reflujo por 1 hr. Terminada la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose un sólido blanco que - recriatalizado de acetona - hexano tiene un p.f. = 128 - 129°C.

Rendimiento: 0.152 g (53.71%)

Cromatografía.- Sistema de disolventes: Cloruro de metileno - metanol 95 : 5.

El espectro de RMN en piridina deuterada (espectro No.2) presenta:

| <u>(ppm)</u> | <u>señal</u>    | <u>No. de protones</u> | <u>grupo</u>                                             |
|--------------|-----------------|------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1.9          | singulete       | 3                      | -CO-CH <sub>3</sub>                                      |
| 3.8          | doblete         | 12                     | 4(-OCH <sub>3</sub> )                                    |
| 4.1          | doblete         | 2                      | -CH <sub>2</sub> -NH-                                    |
| 4.5          | triplete        | 3                      | $\begin{array}{c} \phi \\ \phi \end{array} > \text{CH}-$ |
| 6.7-7.3      | multiplete      | 6                      | H aromáticos                                             |
| 8.3          | singulete ancho | 1                      | -NH-CO-                                                  |

El espectro de RMN (espectro No.3) corresponde al compuesto Ib corrido en piridina deuterada +  $D_2O$ ; desaparece el singlete ancho a 8.3 ppm correspondiente al grupo  $-NH-CO-$ , y se conservan las demás señales.

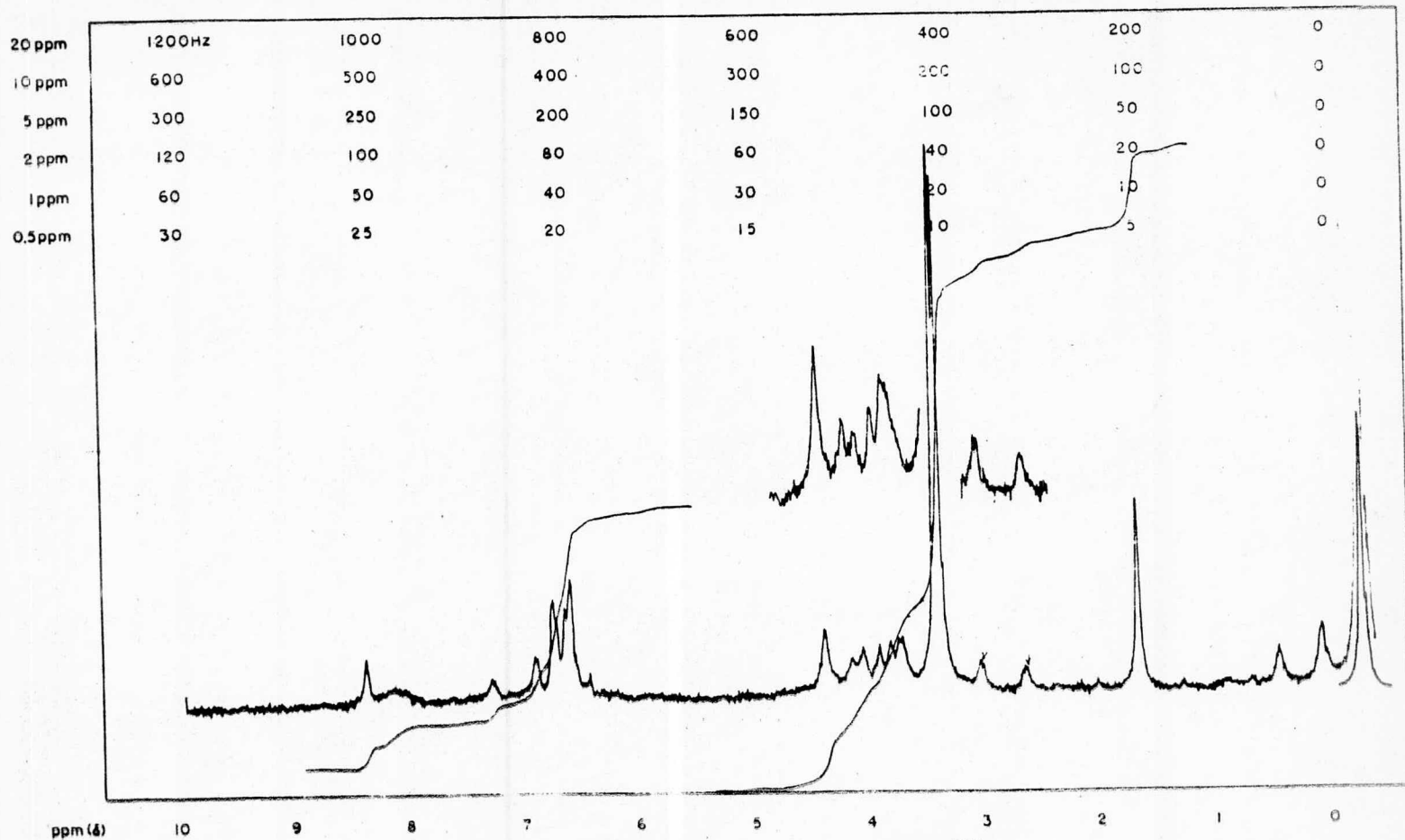
Se corrieron otros espectros (No.4 y 5), usando como disolvente DMSO y DMSO +  $D_2O$  respectivamente, los cuales confirman la estructura del compuesto Ib.

El espectro de IR (espectro No.2) presenta las siguientes bandas: Aparecen bandas características de amida secundaria a 3350 (N-H); 1680 (C=O); 1250 (C-N) y también aparece a  $1460\text{ cm}^{-1}$  banda de  $(-CH_3-)$ . Se conservan las bandas de (C-H) -- alifático; (C-H) característica de metoxilos; (C-C) de aromáticos; (C-O-C) de metoxilos y (C-H) de aromáticos.

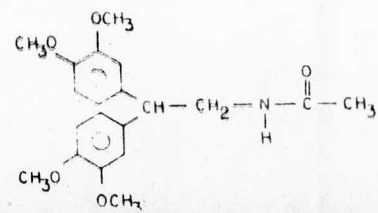
El espectro de masas presenta un Ión Molecular de 359 m/e y un ión padre de 287 m/e (fig No.1). La fragmentación aparece en la fig No. 2. Aparecen también en el espectro dos iones metaestables:

$m^* = 229.4$  confirma el paso de  $359^+ \longrightarrow 287^+ + 72$

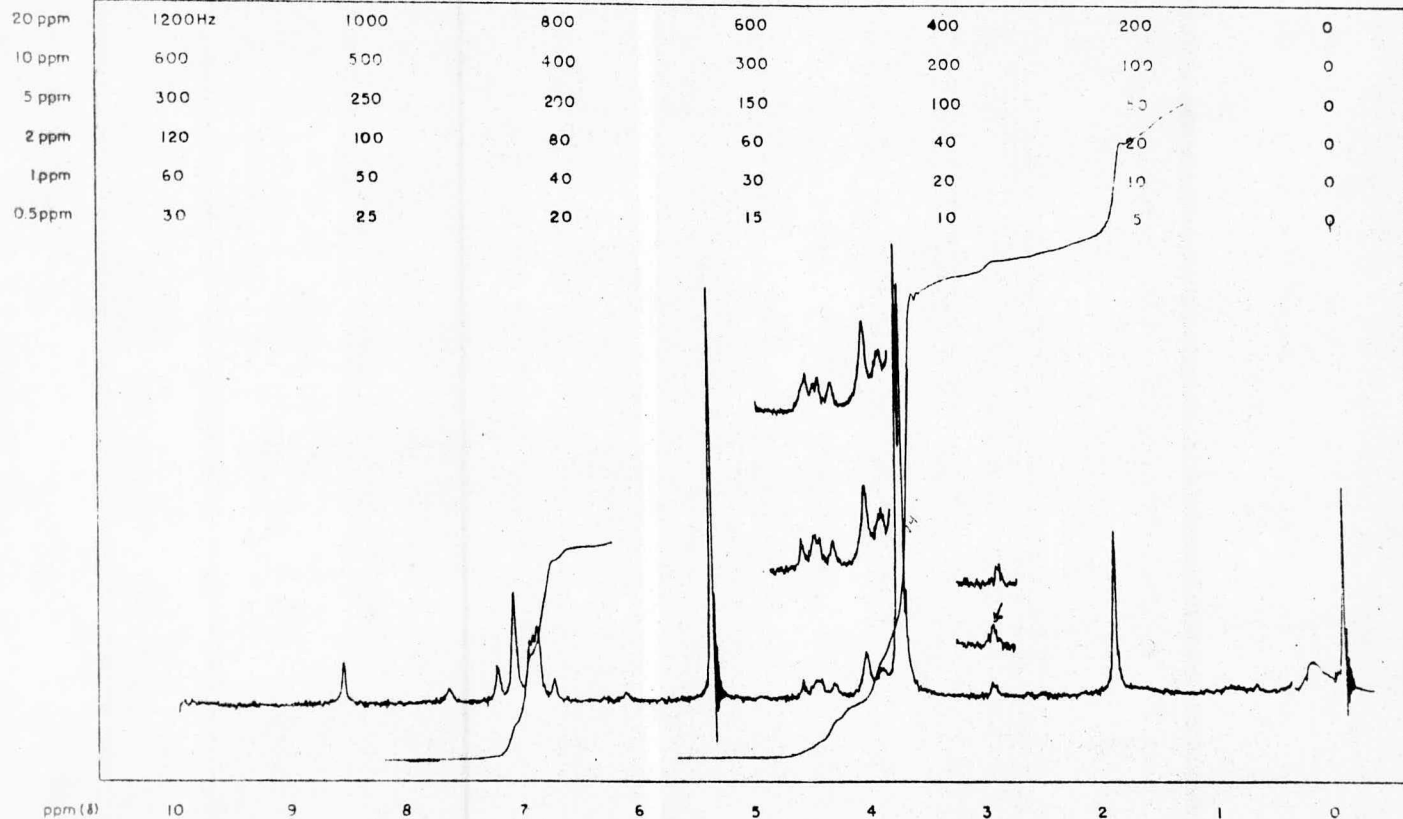
$m^* = 250.7$  confirma el paso de  $359^+ \longrightarrow 300^+ + 59$



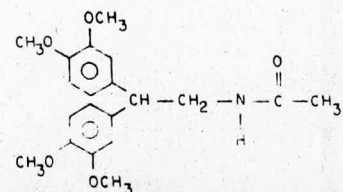
DISOLVENTE, PIRIDINA DEUTERADA + D<sub>2</sub>O



E No. 3



DISOLVENTE: PIRIDINA DEUTERADA



20 ppm  
10 ppm  
5 ppm  
2 ppm  
1 ppm  
0.5 ppm

1200 Hz

1000

800

600

400

200

600

500

400

300

200

100

300

250

200

150

100

50

120

100

80

60

40

20

60

50

40

30

20

10

30

25

20

15

10

5

ppm (δ)

10

9

8

7

6

5

4

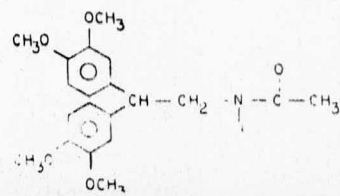
3

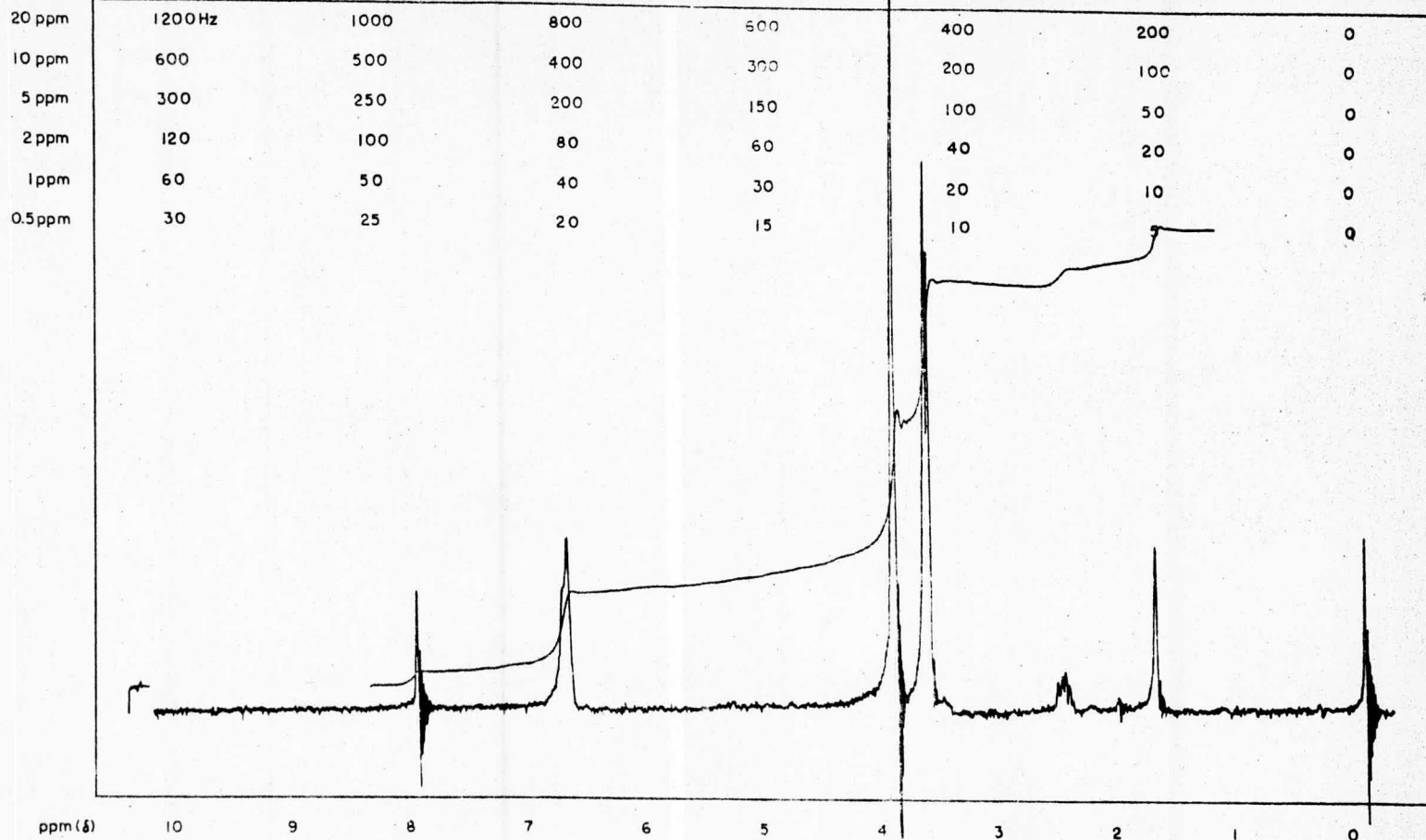
2

1

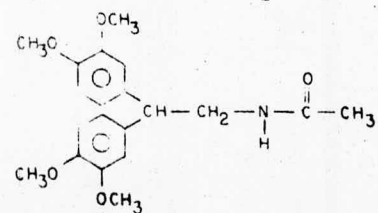
0

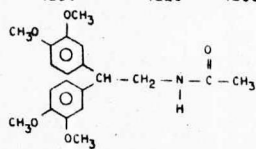
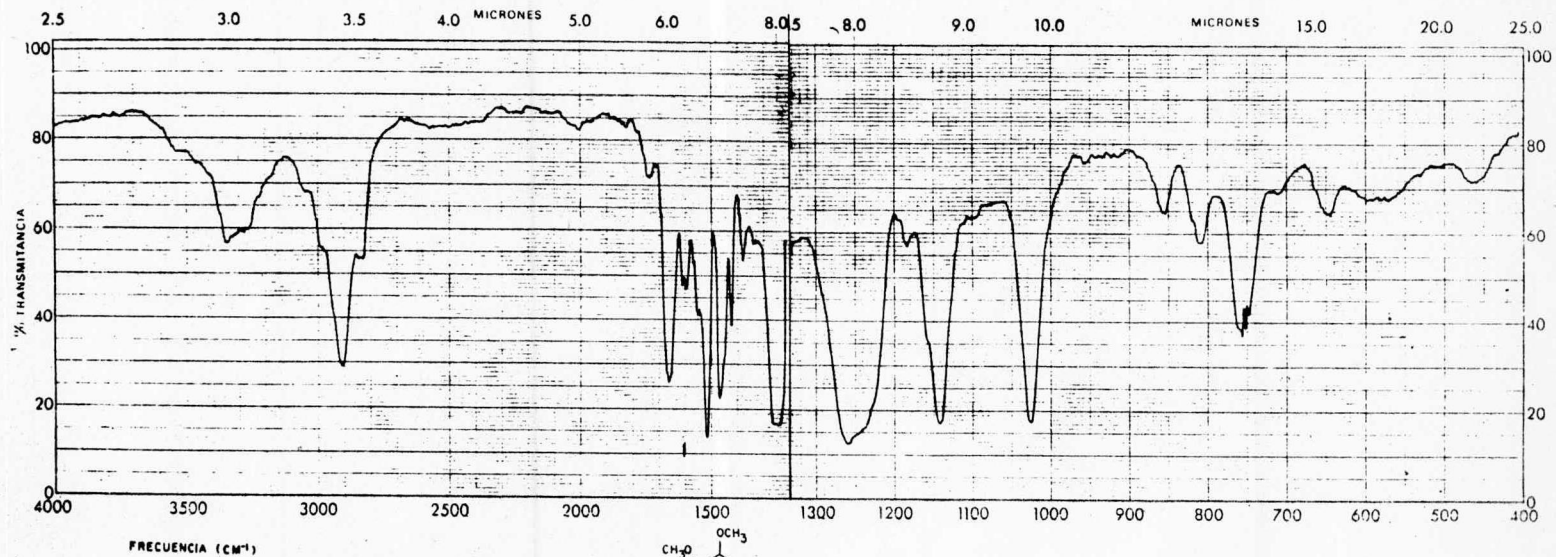
DISOLVENTE: DMSO





DISOLVENTE: DMSO + D<sub>2</sub>O





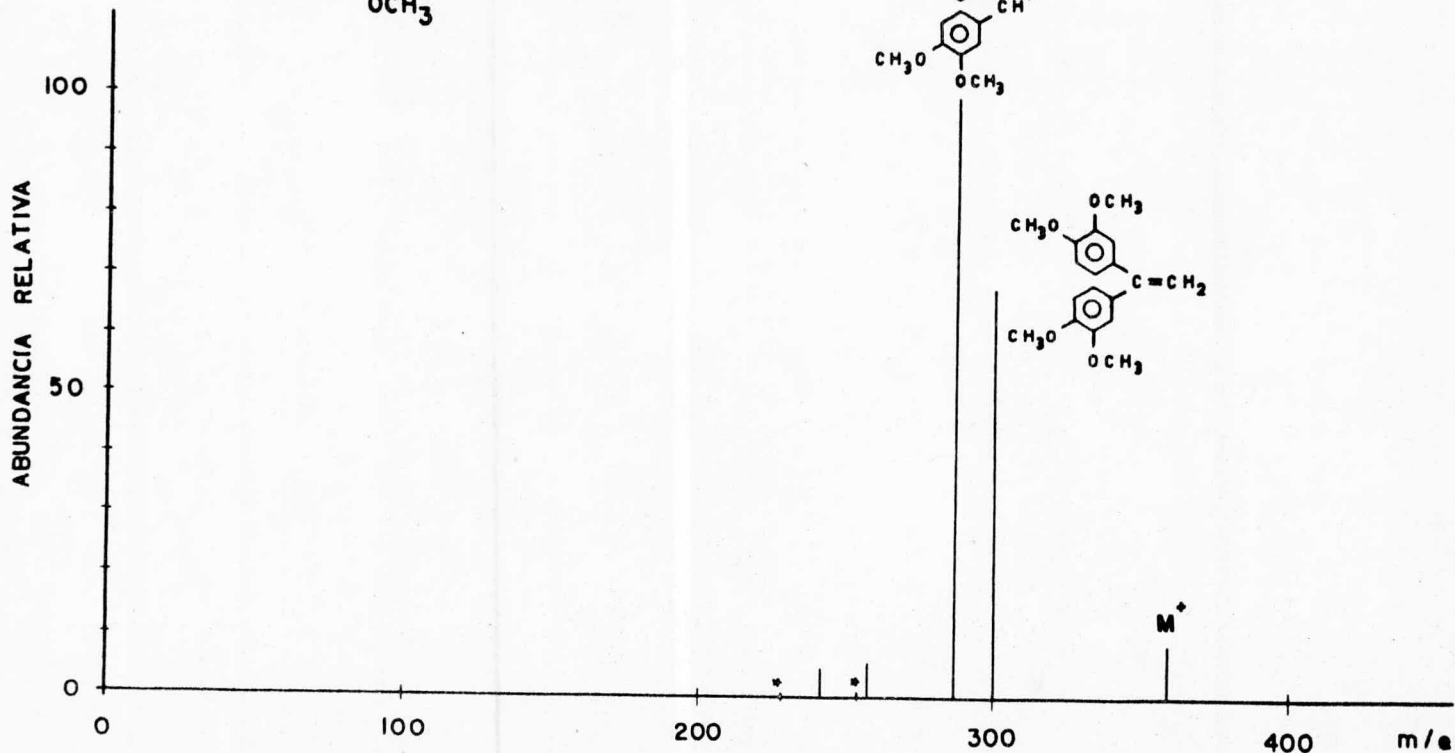


Fig. No. 1



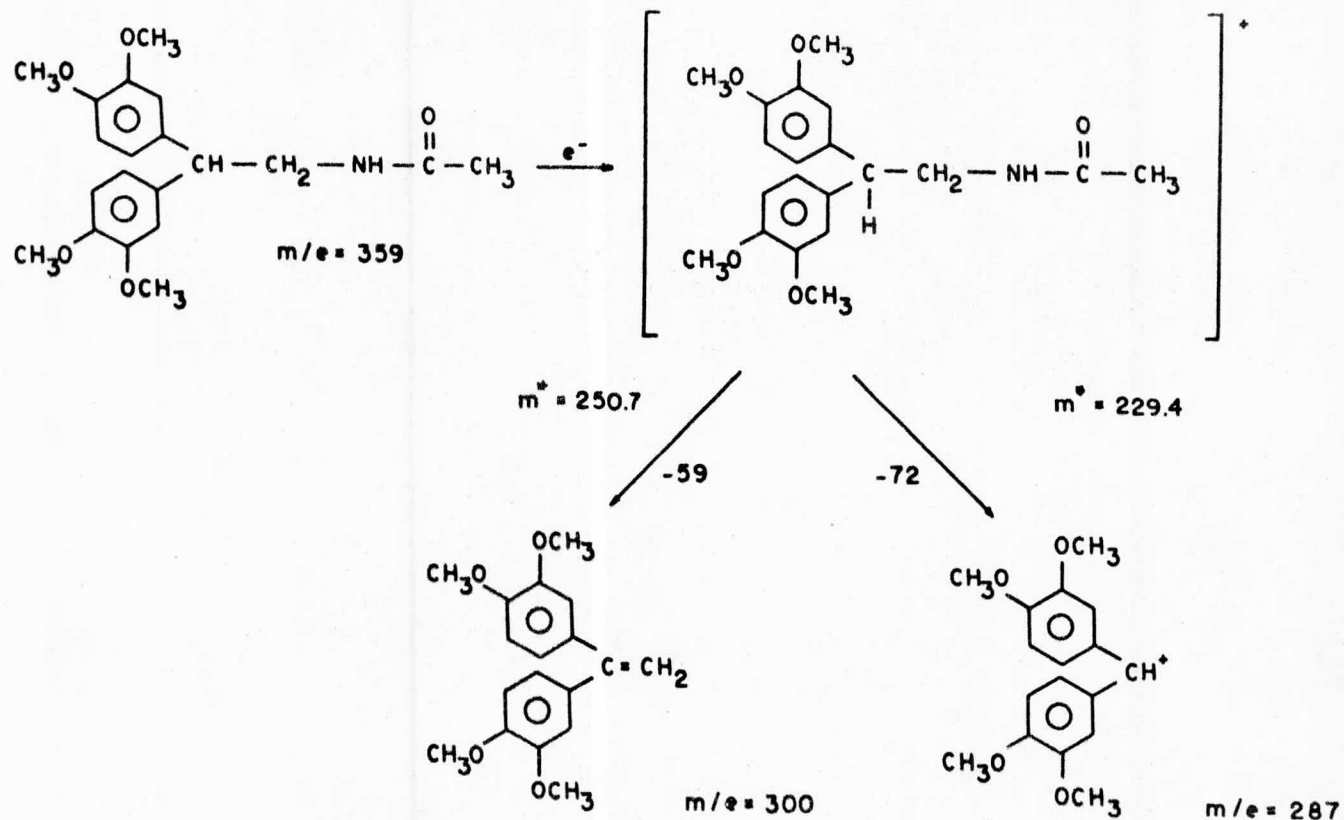


Fig. No. 2

## Cloruro de cloroacetilo

0.250 g (0.00264 moles) de ácido cloroacético, se disolvieron en 10 ml de benceno seco y se adicionaron 0.2 ml -- (0.00276 moles) de cloruro de tionilo puro. Esta mezcla se - puso a reflujo durante tres días a temperatura ambiente , - después de éste tiempo se calentó dos horas a 30 - 40°C con- baño de aceite. Terminadas las dos horas de calentamiento se formó un líquido ligeramente amarillento, se evaporó el di-- solvente a presión reducida, obteniéndose 0.19 g (63.75%) de cloruro de cloroacetilo.

El producto así obtenido, se usó directamente en la preparación del compuesto II.

2-(bis 3,4-dimetoxifenil) etilamida del ácido  
 $\alpha$ -cloroacético (II)

A una solución de 0.500 g (0.00157 moles) del compuesto Ia en 5 ml de piridina seca y 10 ml de benceno seco, se le añadieron gota a gota y con agitación 0.5 ml (0.00663 moles) de cloruro de cloroacetilo. Terminada la adición se continuó agitando ocasionalmente, la mezcla se calentó en baño maría a 40 - 50°C durante 30 min, formándose un precipitado café oscuro. Esta mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua, posteriormente se separó la capa bencénica, y la solución acuosa se lavó tres veces con 50 ml de benceno. Las soluciones bencénicas se combinaron, se lavaron con agua y con solución de carbonato de sodio al 5%, después se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose 0.253 g (40.74%) de una pasta café oscura la cual presentaba tres manchas en cromatografía en placa fina. Esta mezcla se separó por cromatografía en columna, usando como adsorbente: gel de sílice 60 (0.063 - 0.20 mm, 70-230 mesh ASTM). La proporción usada fue 0.250 g de muestra por 30 g de adsorbente. Como eluyente se usó: Acetato de etilo - hexano 40 : 60, las fracciones comunes se mezclaron y concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 0.215 g (34.62%) de un sólido blanco con un p.f. = 102 - 107°C que recrystalizado de acetona - hexano da 0.194g

(31.5%) de 2-(bis 3,4 dimetoxifenil) etilamida del ácido - cloroacético (II) con un p.f.= 109-111°C.

Cromatografía.- Sistema de disolventes: Acetato de etilo - hexano 40 : 60.

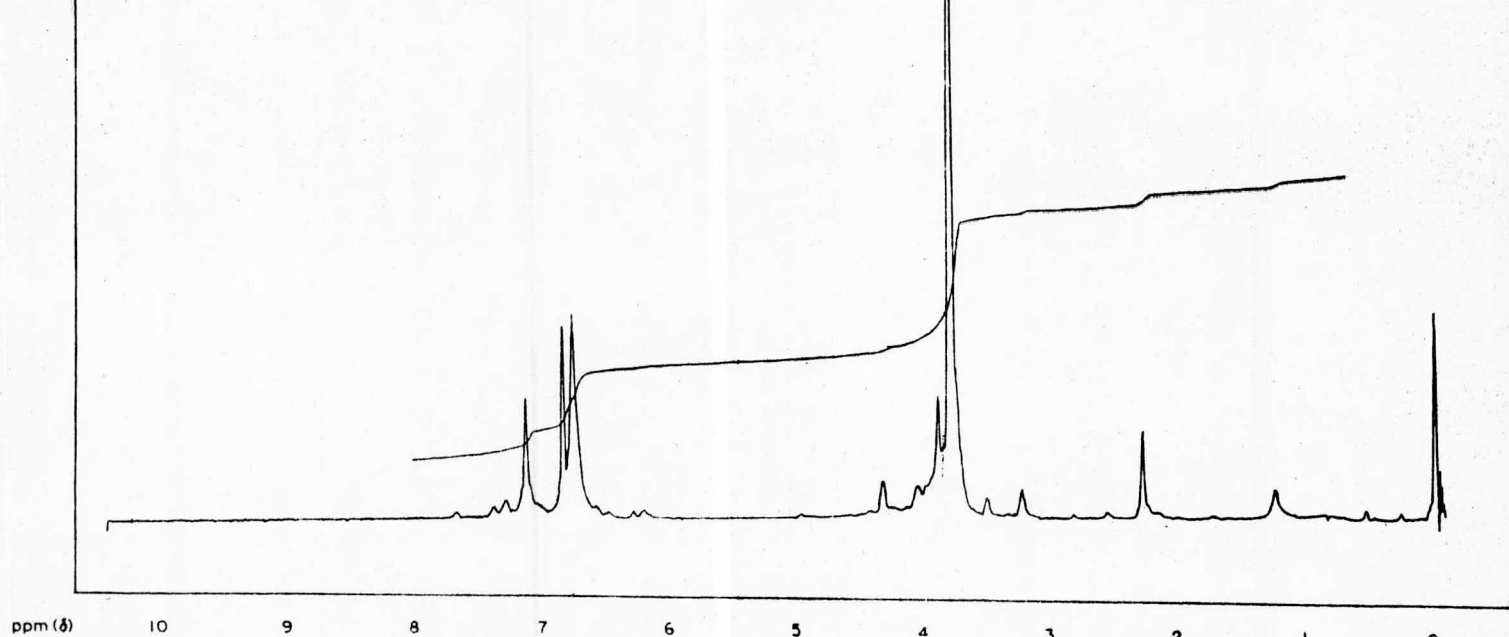
El espectro de RMN (espectro No.6) presenta:

| <u>(ppm)</u> | <u>señal</u>                     | <u>No. de protones</u> | <u>grupo</u>                                                                                               |
|--------------|----------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.3          | singulete                        | 1                      | -NH-                                                                                                       |
| 3.8          | singulete con<br>base ensanchada | 15                     | 4(-OCH <sub>3</sub> )<br>$\begin{array}{c} \phi - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{NH} \\ \phi \end{array}$ |
| 4.3          | singulete                        | 2                      | CO-CH <sub>2</sub> -Cl                                                                                     |
| 6.7-7.3      | multiplete                       | 6                      | H aromáticos                                                                                               |

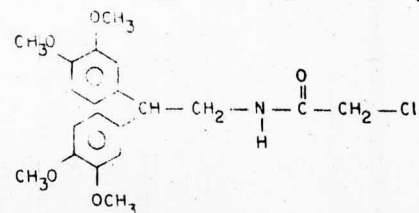
El espectro de IR (espectro No.3) presenta:

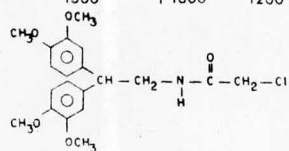
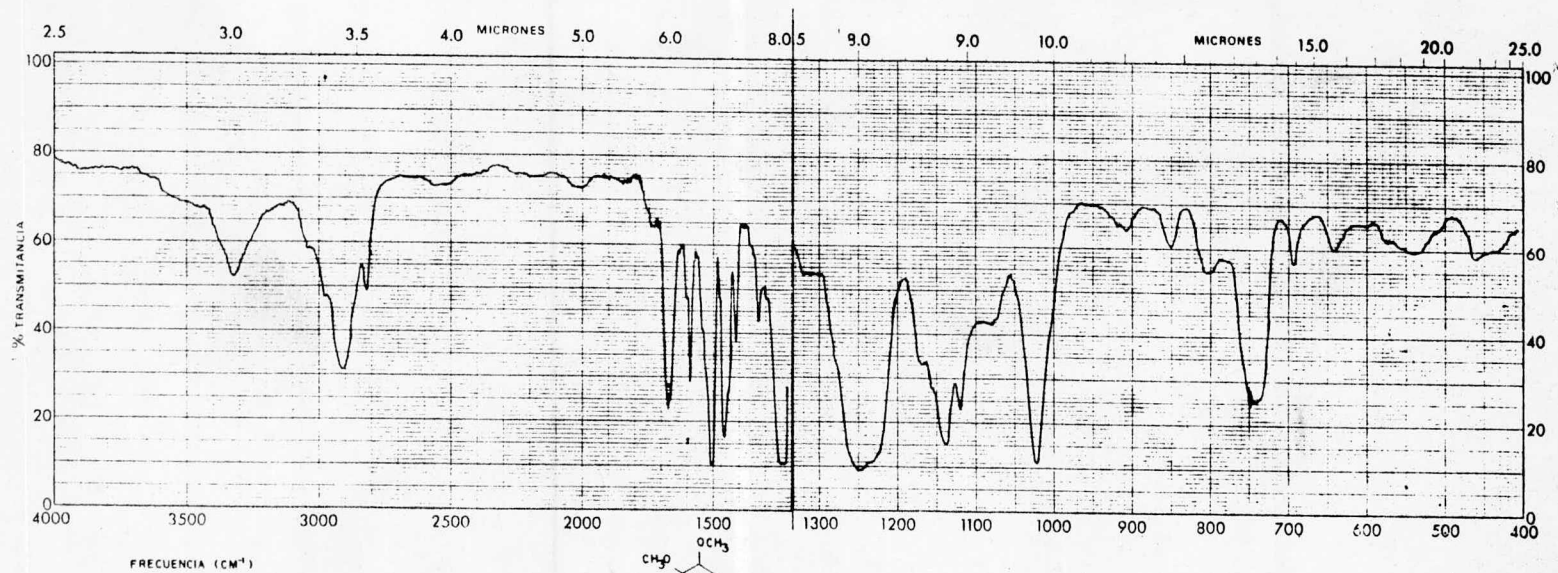
Una banda a 1470 cm<sup>-1</sup> característica de -CH<sub>2</sub>-, y se conservan las bandas de amida secundaria, metoxilos, aromáticos y carbonilo.

|         |        |      |     |     |     |     |   |
|---------|--------|------|-----|-----|-----|-----|---|
| 20 ppm  | 1200Hz | 1000 | 800 | 600 | 400 | 200 | 0 |
| 10 ppm  | 600    | 500  | 400 | 300 | 200 | 100 | 0 |
| 5 ppm   | 300    | 250  | 200 | 150 | 100 | 50  | 0 |
| 2 ppm   | 120    | 100  | 80  | 60  | 40  | 20  | 0 |
| 1 ppm   | 60     | 50   | 40  | 30  | 20  | 10  | 0 |
| 0.5 ppm | 30     | 25   | 20  | 15  | 10  | 5   | Q |



DISOLVENTE:  $\text{CDCl}_3$





2-(bis 3,4-dimetoxifenil) etilamida del ácido  
N,N dietilaminoacético (IIIa)

a 0.200 g (0.00050 moles) del compuesto II, disueltos - en 10 ml de benceno seco, se le agregaron, 0.10 ml (0.0010 - moles) de dietil amina pura y la mezcla se puso a reflujo por 8 hr. La mezcla fría de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada, posteriormente se separó la fase orgánica de la fase acuosa, la fase acuosa se extrajo -- tres veces con 50 ml de benceno se reunieron los extractos - bencénicos, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose 0.146 g (66.97%) de un líquido amarillo oscuro.

Cromatografía.- Sistema de disolventes: Acetato de etilo - hexano 80 : 20.

El espectro de RMN (espectro No.7) presenta:

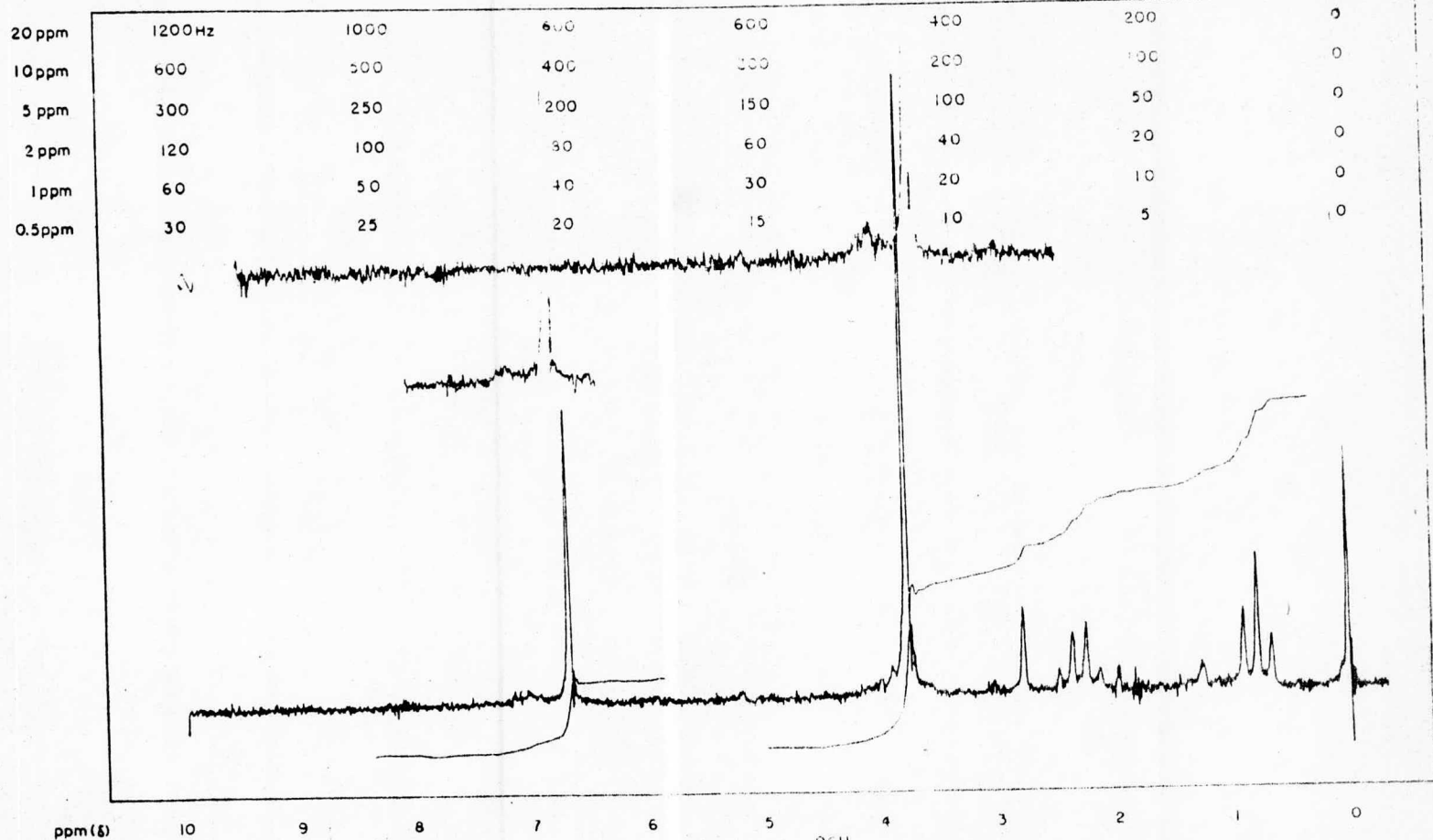
| <u>(ppm)</u> | <u>señal</u> | <u>No. de protones</u> | <u>grupo</u>                       |
|--------------|--------------|------------------------|------------------------------------|
| 0.8          | triplete     | 6                      | (-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   |
| 1.2          | singulete    | 1                      | -NH-                               |
| 2.3          | cuadruplete  | 4                      | (-CH <sub>2</sub> -) <sub>2</sub>  |
| 2.8          | singulete    | 2                      | -CH <sub>2</sub> -NEt <sub>2</sub> |

| <u>(ppm)</u> | <u>señal</u>                     | <u>No. de protones</u> | <u>grupo</u>                              |
|--------------|----------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|
| 3.8          | singulete con<br>base ensanchada | 15                     | $4(-OCH_3)$                               |
| 6.7-7.3      | multiplete                       | 6                      | $\varphi-CH-$ , $-CH_2-$<br>H aromáticos. |

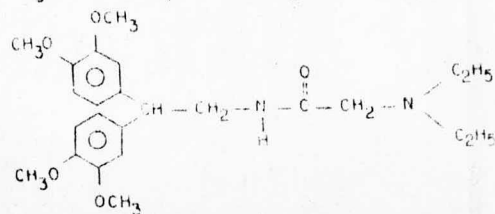
El espectro de IR (espectro No.4) presenta:

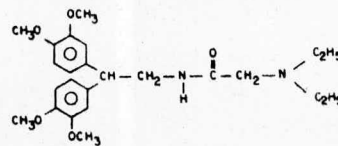
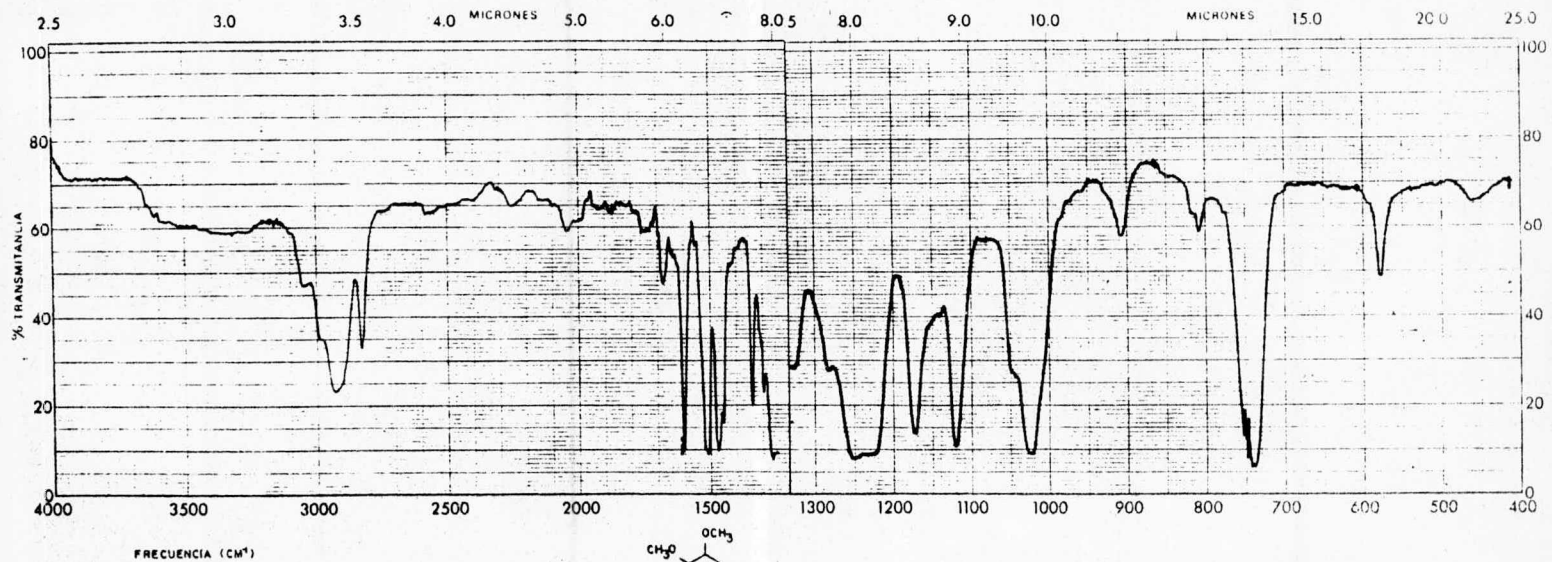
Se conservan las mismas bandas del espectro No.3 y aparece una banda característica de  $-CH_2-N$  a  $1420\text{ cm}^{-1}$ .





DISOLVENTE:  $\text{CDCl}_3$





Clorhidrato de 2-(bis 3',4'-dimetoxifenil) etilamida  
del ácido N,N dietilaminoacético (IIIb)

A una solución de 0.120 g (0.00028 moles) del compuesto IIIa en 5 ml de benceno seco se le burbujeó HCl gaseoso hasta saturarse. Se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose un sólido amarillento que recristalizado de metanol anhidro - éter anhidro, dá un sólido blanco de p.f. = 128 - 130°C.

Rendimiento: 0.093 g (71.53%).

Método usado en la prueba Farmacológica.<sup>6,7</sup>

Se utilizaron cobayos de ambos sexos con peso entre 500 y 700 g. Los animales fueron sacrificados de un golpe en la nuca. Se abrió la pared abdominal y se extrajo, previa identificación, un segmento de íleo terminal de aproximadamente 40 cm de longitud, los 10 cm proximales a la válvula íleo-cecal se desecharon. Las asas intestinales fueron liberadas -- del mesenterio y de sus vasos. Para remover el contenido intestinal se oprimieron las asas suavemente con una varilla -- de vidrio sobre un vidrio de reloj ó se lavaron haciendo pasar por su luz 30 ml de solución de Krebs. A continuación se cortaron segmentos de 6 a 7 cm de longitud que fueron insertados en un electrodo colocado en el fondo de una cámara para órgano aislado, un extremo del tejido montado quedó fijo al electrodo y el otro a un transductor FTO 3c Grass que registra las contracciones por medio de un polígrafo Grass 7D.

El segmento así montado queda suspendido en el contenido de la cámara, solución de Krebs con cloruro de colina -- 20  $\text{mM}$  burbujeada con una mezcla de 95% de  $\text{O}_2$  y 5% de  $\text{CO}_2$  y -- mantenida a una temperatura constante de  $36.5^\circ\text{C}$ .

Los segmentos fueron sometidos a una tensión inicial de 1 g. Antes de iniciar la estimulación se deja transcurrir un

período de estabilización de 15 min comprobado por el registro en el polígrafo.

Los segmentos fueron estimulados transmuralmente por medio de un par de electrodos colocados en la cámara, el que tiene insertado el segmento y otro más colocado paralelamente, a los cuales llegaban pulsos con una frecuencia de 0.1Hz y una duración de 0.5 mseg. Los pulsos fueron emitidos por un estímulo con voltaje supramáximo, (1.5 veces mayor que el que provoca la contracción máxima).

Una vez encontrada la estimulación supramáxima, los segmentos fueron estimulados durante una hora con lavados cada 15 min, para lograr el equilibrio de la preparación en estas nuevas condiciones.

Se obtuvieron curvas dosis - respuesta (fig No.3) para el efecto del compuesto probado (compuesto IIIb) sobre la -- contracción de íleo estimulado de cobayo.

En otros experimentos se utilizó íleo aislado de cobayo sin estimular, una vez que alcanzaron su equilibrio, curvas-dosis - respuesta acetilcolina fueron construídas usando dosis en progresión logarítmica, observando la respuesta máxima y lavándolos inmediatamente de ésta, una vez obtenida és-

ta curva se probó el efecto del compuesto IIIb sobre la contracción inducida por acetilcolina administrándolo dos minutos antes que la acetilcolina.

El compuesto en cuestión (compuesto IIIb), no produjo - cambio alguno sobre la actividad espontánea del íleo de cobr

DISCUSSION

### Parte química.

La forma más común de obtener feniletilaminas y difenil etilaminas, es por medio de una reducción de nitrilos, por ejemplo, para obtener la  $\beta$  -feniletilamina se hace reaccionar el cloruro de bencilo con cianuro de sodio para dar el -fenilacetónitrilo que por hidrogenación con amoníaco en presencia de níquel da la  $\beta$  -feniletilamina<sup>8</sup>.

La difeniletilamina también se puede obtener por hidrogenación de difenilacetónitrilo con amoníaco y níquel como catalizador<sup>9</sup>.

Por otro lado, la  $\alpha$  -feniletilamina se puede obtener por aminación reductiva, a partir de acetofenona en presencia de amoníaco y cianoborohidruro de sodio<sup>10</sup>.

En general se pueden convertir muchos aldehídos ( $RCHO$ )- y cetonas ( $R_2CO$ ) en aminas, por medio de aminación reductiva ó sea por reducción en presencia de amoníaco ó aminas. Esta reducción puede lograrse catalíticamente ó usando cianoborohidruros de sodio ó litio<sup>11</sup>, estas reacciones se llevan a cabo siempre y cuando el grupo que se vaya a aminor sea un alquilo ó un arilo con sustituyentes que atraigan electrones.



Por esta razón, el compuesto Ia no se pudo obtener por aminación reductiva, ya que el anillo aromático tiene sustituyentes donadores de electrones como son los metoxilos. Por lo que el compuesto Ia se preparó utilizando una reacción de Substitución Electrofílica que consiste en la reacción entre dos moléculas de veratrol y una molécula de aminoacetal.<sup>12</sup>

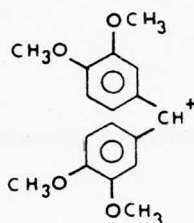
Esta reacción es de suma importancia ya que un número de compuestos que poseen la estructura de la  $\beta$ -feniletilamina tienen la habilidad de introducir actividad en el Sistema Nervioso Simpático. Entre este grupo de compuestos conocidos como aminas simpatomiméticas, son: Amfetamina (Benzedrina), Efedrina, Epinefrina (Adrenalina), Norepinefrina (Arterenol) y Fenilefrina (Neo-sinefrina).<sup>13</sup>

El espectro de RMN (espectro No.1) del compuesto Ia -- usando como disolvente  $\text{CDCl}_3$ , presentó señales difíciles de asignar: una señal simple a 3.5 ppm que integra para dos protones que se atribuyó al grupo  $-\text{CH}_2-$ , aún cuando el desplazamiento calculado es de 2.5 ppm.<sup>14</sup> Aparece también una señal -- simple ensanchada en la base (a 4 ppm) que integra para 15 -- protones que se atribuyó al grupo  $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-$  y los cuatro metoxilos, la estructura de este compuesto se comprobó por --

acetilación y espectroscopía del compuesto acetilado (espectros No. 2,3,4,5). Tratando de desplazar las señales de  $-\text{CH}-$  y  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$  a campo más bajo, se corrió un espectro del acetato con sales de Europio  $[\text{Eu}(\text{fod})_3]$ , sin embargo no se logro el desplazamiento. Utilizando piridina deuterada se obtiene el espectro de RMN No.2, el cual muestra una señal de acetato a 1.9 ppm y una señal múltiple complicada para los protones alifáticos que hace pensar que los protones de  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ , en este medio, no son equivalentes y estan acoplados con el  $-\text{NH}-$ . Ya que al añadir  $\text{D}_2\text{O}$  y correr nuevamente el espectro - (espectro No.3) las señales se definen obteniéndose una señal triple a 4.5 ppm para el protón directamente unido a los fenilos y una señal doble a 4.2 ppm para el  $-\text{CH}_2-\text{ND}-$ . La señal de H de la amida aparece en 8.3 ppm como una banda ancha y desaparece al agregar  $\text{D}_2\text{O}$ .

Los espectros No.4 y 5 corridos en DMSO y DMSO +  $\text{D}_2\text{O}$  - respectivamente, son congruentes con la estructura del compuesto acetilado (compuesto Ib).

El espectro de masas de este compuesto presenta un Ion-Molecular = 359 m/e y un ión padre de 287 m/e calculado para el fragmento:



Aparecen también dos iones metaestables que son:

$m^* = 229.4$  confirma el paso de  $359^+ \longrightarrow 287^+ + 72$

$m^* = 250.7$  confirma el paso de  $359^+ \longrightarrow 300^+ + 59$

Para sintetizar el compuesto II [2-(bis 3,4'-dimetoxifenil) etilamida del ácido  $\alpha$ -cloroacético] se llevaron a cabo varios intentos que se describen detalladamente en la parte práctica; el compuesto fué obtenido por la técnica denominada "Benzamidas substituídas, método de la piridina"<sup>15</sup>. Con buenos rendimientos.

Para la obtención del compuesto IIIa [2-(bis 3,4'-dimetoxifenil) etilamida del ácido N,N-dietilaminoacético] la reacción se llevó a cabo entre el derivado halogenado (II) y la dietil amina en condiciones relativamente suaves, no fué necesario emplear altas temperaturas ni presión como en --- otros casos similares.<sup>16</sup> Se obtuvo un producto difícil de puri

ficar (se purificó por cromatografía en columna) y que se descompone en contacto con el aire casi instantáneamente, dando lugar inicialmente a un compuesto que da una mancha más polar en cromatografía de placa, utilizando varios sistemas de disolventes. Debido a ello se preparó el clorhidrato (compuesto IIIb) que se recristalizó de metanol - eter.

El espectro de IR (espectro No.4) del compuesto en forma de base está de acuerdo con la estructura propuesta.

### Parte farmacológica.

El descubrimiento de un fármaco nuevo, está basado, en la mayoría de los casos, en modificaciones estructurales sobre la fórmula de un compuesto con actividad fisiológica ó bien de sustancias que previamente han demostrado tener una actividad farmacológica específica.

En el caso particular de los antiespasmódicos la estructura de la mayor parte de los fármacos está basada en modificaciones más ó menos sustanciales hechas a la molécula de la atropina<sup>5</sup>. Se considera que la mayor parte de los espasmos de la musculatura lisa (aunque no todos) son provocados por descargas excesivas de acetilcolina y que la atropina bloquea los receptores de éste mediador.

El análisis de la estructura de la atropina nos muestra como evidentes dos partes esenciales: Una "cabeza catiónica" y un "grupo bloqueante", generalmente cíclico y aromático, - unidos por una cadena de número de átomos variable; además - se presentan en su estructura grupos éster, tioéter, ó amida que parecen ser esenciales para su actividad.

El primer caso de antiespasmódicos sintéticos con una -

acción básicamente anticolinérgica esta representado por la adifenina cuyo nombre comercial es el de trasentina.<sup>4</sup>

En el compuesto que ahora se propone como antiespasmódico se ha tomado esta molécula como base y se han hecho las siguientes modificaciones estructurales:

- a.- Substitución de fenilos por 3,4 dimetoxi fenilos.- Este cambio introduce alteraciones estéricas y electrónicas del grupo bloqueante.
- b.- Substitución del grupo éster por el grupo amida invertido.- Lo que permitiría prever una acción más prolongada, debido a que en general las amidas son más resistentes a la hidrólisis.<sup>13</sup>
- c.- Separación de los grupos metilenos por el grupo amida invertido.- para tener un enlace carbonílico en una distancia específica del grupo dietil amina.

La separación entre la cabeza catiónica (grupo amino terciario) y el grupo bloqueante (difenilo) se mantiene sin cambio.

Las pruebas farmacológicas que demuestran la actividad antiespasmódica se efectúan en general sobre el íleo aislado<sup>17, 18</sup>

de cobayo que se estimula ya sea eléctricamente ó por la -- acción de acetilcolina, de histamina ó de cloruro de bario, - éste último produce un estímulo de tipo inespecífico ,pero - es ampliamente usado en las pruebas de antiespasmódicos.

Se han hecho pruebas farmacológicas iniciales que nos - permiten afirmar que esta nueva sustancia (compuesto IIIb) - tiene efectivamente un efecto antiespasmódico.

Los experimentos realizados fueron fundamentalmente de- dos tipos. En ambos se utilizaron segmentos de íleo de coba- yo que fueron preparados según se explica en la sección ex- perimental. Dichos segmentos fueron montados en una cámara y mantenidos en solución de Krebs.

En el primer tipo de experimento<sup>6,7</sup> el segmento se estimu- la electricamente para producir una contracción ó espasmo, - dicha estimulación se produce de la manera llamada "Trans--- mural" utilizando un par de elctrodos insertados uno en el - segmento y otro que se coloca paralelamente a los cuales lle- gan pulsos con una frecuencia de 0.1 hz y una duración de - 0.5 mseg. Los pulsos fueron emitidos por un estímulo (con - voltaje supramáximo), la respuesta muscular se traduce en -- una gráfica típica que se muestra en la primera parte de la-

fig No.3. El compuesto en cuestión (IIIb) manifiesta una actividad inhibitoria de 6.25% a dosis de 1 mcg/ml esta actividad aumenta con la dosis hasta llegar a ser máxima (100%) a dosis de 300 mcg/ml.

Los resultados del efecto se muestran gráficamente en la figura No.3. Los datos numéricos se dan en la tabla No.1, con estos datos numéricos se trazó la curva dosis-respuesta fig No.4 , como puede observarse ésta se muestra como una -- curva dosis-respuesta típica.

En el segundo tipo de experimento la contracción del -- músculo se produce mediante una estimulación con acetilcolina (figuras No. 5a y 6a) . Posteriormente el producto por -- probar se administró dos minutos antes que la acetilcolina y se midió el efecto producido. En este tipo de experimento no parece haber una inhibición de la contracción a dosis menores de 30 mcg/ml; a una concentración de 100 mcg/ml la magnitud de la contracción disminuye en un 50% (figuras No. 5b y 6b), los resultados numéricos de este experimento se muestran en la tabla No.2.

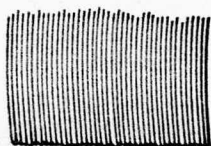
De los resultados de estos experimentos iniciales podemos concluir que el producto que se prueba tiene una acción-



antiespasmódica moderada.

El mecanismo de dicha acción no aparece muy claro ya -- que las dosis requeridas para la inhibición de la contrac---ción producida por la acetilcolina son relativamente grandes comparadas con las que se requieren de atropina<sup>5</sup>, que se considera como sustancia tipo de antiespasmódicos de acción anticolinérgica; por lo tanto puede sostenerse que el compuesto probado tiene un interés potencial como antiespasmódico -- aunque en las pruebas preliminares inhiba mejor la contrac---ción producida electricamente que la producida por acetilcolina.

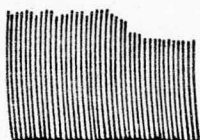
EFFECTO DE IIIb SOBRE LA CONTRACCION EVOCADA  
ELECTRICAMENTE EN EL ILEO DE COBAYO AISLADO.



1 mcg/ml



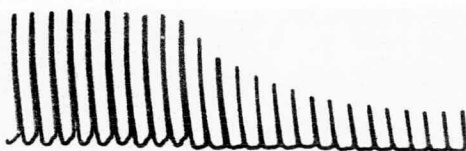
3 mcg/ml



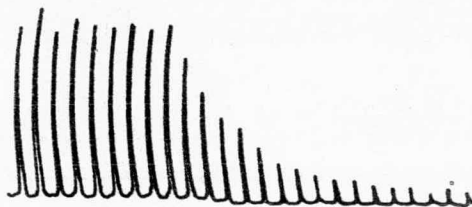
10 mcg/ml



30 mcg/ml



100 mcg/ml



300 mcg/ml

EFFECTO DE IIIb SOBRE LA CONTRACCION EVOCADA  
ELECTRICAMENTE EN EL ILEO DE COBAYO AISLADO.

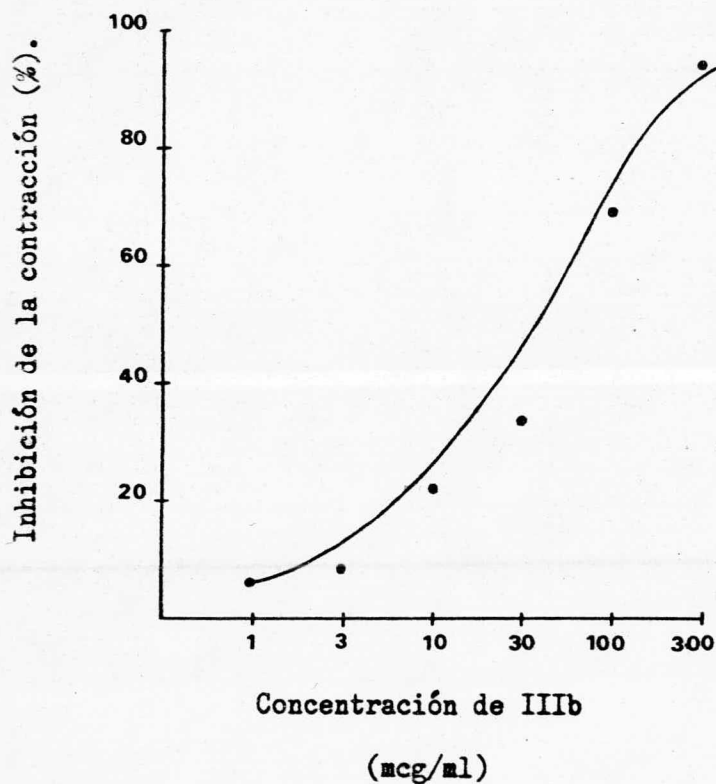


Fig. No. 4

Tabla No.1

EFECTO DE IiiB SOBRE LA CONTRACCION EVOCADA  
ELECTRICAMENTE EN EL ILEO DE COBAYO AISLADO.

| DOSIS<br>(mcg/ml) | PORCENTAJE DE INHIBICION<br>DE LA CONTRACCION |
|-------------------|-----------------------------------------------|
| 1                 | 6.25                                          |
| 3                 | 8.5                                           |
| 10                | 22.8                                          |
| 30                | 34.2                                          |
| 100               | 68.18                                         |
| 300               | 93.3                                          |

CURVA DOSIS-RESPUESTA A ACETILCOLINA EN EL  
ILEO AISLADO DE COBAYO.

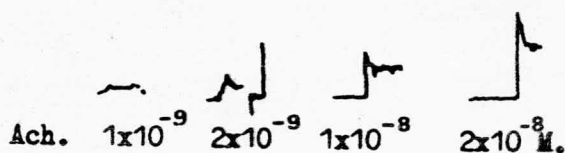


Fig. No. 5a

EFFECTO DE IIIb ADMINISTRADO 2 MIN. ANTES

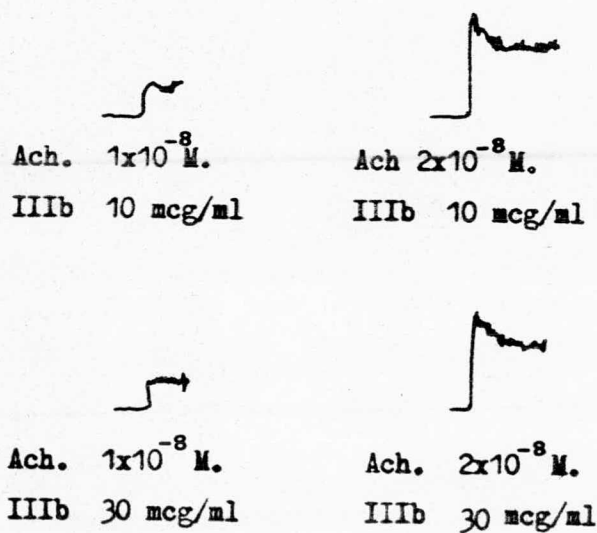


Fig. No. 5b

**CURVA DOSIS-RESPUESTA A ACETILCOLINA EN EL  
ILEO AISLADO DE COBAYO**

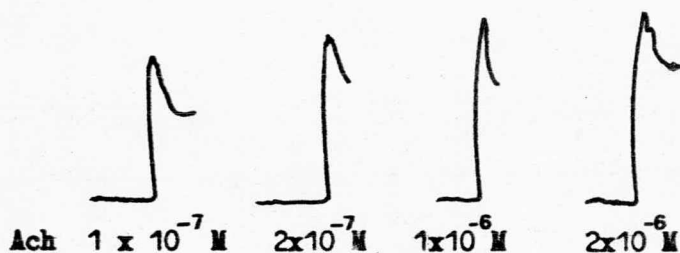


Fig. No. 6a

**EFFECTO DE IIIb ADMINISTRADO 2 MIN. ANTES  
DE AGREGAR ACETILCOLINA.**

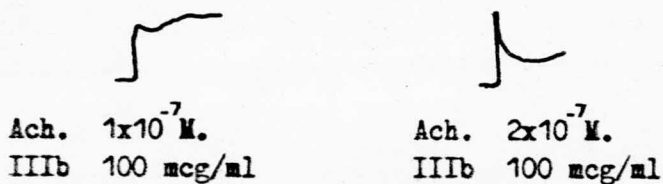
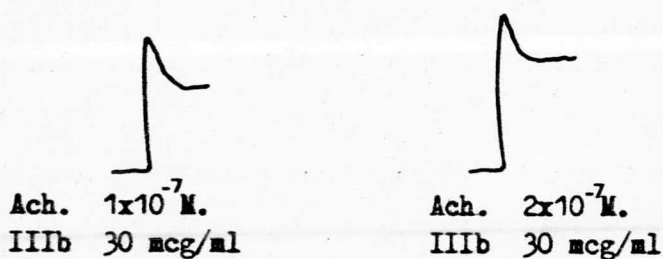


Fig. No. 6b

Tabla No.2

CURVA DOSIS - RESPUESTA A ACETILCOLINA  
EN ILEO AISLADO DE COBAYO.

| DOSIS (M)          | RESPUESTA (MM). |
|--------------------|-----------------|
| $1 \times 10^{-9}$ | 1               |
| $2 \times 10^{-9}$ | 3               |
| $1 \times 10^{-8}$ | 7.5             |
| $2 \times 10^{-8}$ | 15              |
| $1 \times 10^{-7}$ | 25              |
| $2 \times 10^{-7}$ | 30              |
| $1 \times 10^{-6}$ | 31              |
| $2 \times 10^{-6}$ | 32              |

Se probó el efecto del compuesto IIIb sobre la contracción del íleo de cobayo inducida por acetilcolina. Las dosis de 10 y 30 mcg/ml carecieron de efecto. Sólo la dosis de 100 mcg/ml disminuyó a un 50% la magnitud de ésta contracción. No se probaron dosis mayores.

**CONCLUSIONES**



Se sintetizó un compuesto nuevo que se propone como antiespasmódico.

Se tomó como base la adifenina ó trasentina cuyo nombre sistemático es: difenilacetato de 2-dietilaminoetilo. Efectuándose las siguientes modificaciones estructurales:

- a.- Substitución de fenilos por 3,4 dimetoxi fenilos.
- b.- Substitución del grupo éster por el grupo amida invertido.
- c.- Separación de los grupos metilenos por el grupo amida invertido.

Se obtuvo así la 2-(bis 3,4-dimetoxifenil) etilamida del ácido N,N-dietilaminoacético, con un p.f.= 128-130°C y cuya actividad farmacológica inicial fué probada en íleo aislado de cobayo. Se observó una inhibición al espasmo producido -- eléctricamente, y en dosis de 100 mcg/ml una disminución de 50% en el espasmo producido por la acetilcolina.

Es recomendable que las pruebas farmacológicas se amplíen al uso de otros estimulantes, basicamente histamina y cloruro de bario, asimismo se considera de importancia efectuar pruebas en animal íntegro para determinar la duración del efecto y hacer estudios de toxicidad que nos permitirán-

hacer las modificaciones estructurales pertinentes a esta mo  
lécula patrón.

# **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Mc Naught B. and Callander R.  
Illustrated Physiology  
Second edition  
The Williams and Wilkins Company.  
Baltimore 1970
- 2.- Goth, A.  
Farmacología Médica.  
Tercera edición  
Editorial Interamericana, S.A.  
México 1966
- 3.- Mingoia, Q.  
Química Farmacéutica  
Edicoes Melhoramentos  
(1967)
- 4.- Goodman, L.S. and Gilman, A.  
The Pharmacological Basis of Therapeutics.  
Fourth Edition  
Macmillan Company  
N. York (1970).
- 5.- Burger, A.  
Medicinal Chemistry  
Third Edition, Part II  
Wiley - Interscience  
(1970)
- 6.- Paton, W.D.M. J. Physiol (london) 127: 40-41 (1955)

- 7.- Paton, W.D.M. Br. J. Pharmac. Chemoter. 12: 119-127 (1957).
- 8.- Vogel, A.I.  
Practical Organic Chemistry  
Third Edition  
Longmans, Green and Co Ltd.  
London (1961)
- 9.- Kuz'mina, K.K. et al. Biol Aktivn. Soedin., Akad. Nauk SSSR 1965, 57 - 60 (Russ).
- 10.- Morrison and Boyd  
Organic Chemistry  
Third Edition  
Allyn and Bacon, Inc.  
Boston (1974).
- 11.- Fieser, L. and Fieser, M.  
Reagents for Organic Synthesis  
Volume I  
Jhon Wiley and Sons, Inc.  
New York (1967)
- 12.- Raymond Quelet. et al. Nouvelles Syntheses au moyen de 1' aminoacetal diethylique, Bull. Soc. Chim. France 26-29 (1955).
- 13.- Pasto, D.J.  
Fundamentals of Organic Chemistry  
Prentice - Hall, Inc.  
New Jersey (1975).

- 14.- Clerc, S.W.  
Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos.  
Volumen I  
Editorial Alhambra, S.A.  
Madrid (1970).
- 15.- Shriner - Fuson - Curtin.  
Identificación Sistemática de Compuestos Orgánicos  
Editorial Limusa  
México 1974
- 16.- Guerrero, S., Tesis Profesional.  
Fac. de Química U.NAM.  
México (1974)
- 17.- Bonnycastle, D.D., in Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics, D.R. Laurence and A.L. Bacharach, eds., Vol. 2, Academic Press, New York, 1964, pp. 507-520.
- 18.- Vernier, E.G., in Evaluation of Drug Activities, Vol I, Academic Press, New York, 1964, pp 301-311.