

## Farmacodinamia de la Bencidrilamina y Derivados. I. Evaluación de la Actividad en Íleon distal de Cobayos, en Duodeno y Conducto Deferente de Ratas

CARLOS A. GRAND\*, LUIS E. BRUNO BLANCH,  
AMALIA G. de VAZQUEZ, PABLO LUFRANO y OSVALDO A.N. BALDINI  
*Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas,  
Universidad Nacional de La Plata, calles 47 y 115, La Plata 1900, Argentina*

**RESUMEN.** La bencidrilamina; N-formil; N-formil-N-metil; N,N,-dietil; N,N,-dimetil y N-metilbencidrilamina, evidenciaron actividad espasmolítica al ser ensayadas frente a la Histamina en íleon distal de cobayo y frente a la acetilcolina en duodeno de rata. Entre éstos, los dimetil y metil derivados, obtenidos por métodos más simples y de mayor rendimiento, producen potenciación del efecto de adrenalina en vaso deferente de rata.

**SUMMARY.** The benzhydrylamine; N-formyl; N-formyl-N-methyl; N,N-diethyl; N,N-dimethyl and N-methylbenzhydrylamine, showed spasmolytic activity when they were tested against histamine on guinea pig ileum and against acetylcholine on rat jejunum. The dimethyl and methyl derivatives, prepared by simple and more reliable methods, also intensified adrenaline effects on rat vas deferens.

### INTRODUCCION

En este trabajo comunicamos las acciones farmacodinámicas, ensayadas en tres preparaciones aisladas, de la bencidrilamina, N-formilbencidrilamina, N-formil-N-metilbencidrilamina, N-metilbencidrilamina, N,N-dimetilbencidrilamina y N,N-dietilbencidrilamina. Además reportamos nuevas vías de preparación para dos de estos compuestos.

Se observó que las sustancias sintetizadas poseen efecto espasmolítico frente a la acetilcolina y a la histamina en duodeno de ratas e íleon distal de cobayos respectivamente, mientras que en

conducto deferente de ratas dos de ellas potencian el efecto de la adrenalina, manifestando un comportamiento similar al de la cocaína.

La interpretación del mecanismo de acción, como agentes antiespasmódicos, se realizó mediante el análisis de las curvas dosis-respuesta<sup>1</sup>.

### PARTE EXPERIMENTAL

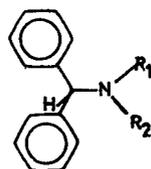
#### *Síntesis Química.*

Los puntos de fusión se determinaron en un apartato Electrotermal sin corrección. La identificación se hizo cotejando con muestra auténtica (pf, pf

\* Becario del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires

**PALABRAS CLAVE:** Farmacodinamia de bencidrilamina y derivados. Espasmolíticos. Nuevas vías de preparación de N,N-dimetil y N-metilbencidrilamina.

**KEY WORDS:** *Pharmacodynamics of benzhydrylamine and derivatives. Spasmolytics. Preparation by new ways of N,N-dimethyl and N-methylbenzhydrylamine. Adrenaline potentiation.*



Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	p.f.	Rendimiento %	p.f. literatura
BB <sub>1</sub>		H	129-131° (EtOH)	70	p.f. <sup>2</sup> : 131-132°
BB <sub>2</sub>	H	H	HCl . 304-305° (H <sub>2</sub> O)	83	p.f. <sup>3 5</sup> : 298°
AB <sub>4</sub>	Me	Me	68,5-70° (Et <sub>2</sub> O) HCl . 246,5-247,5° (EtOH)	98	p.f. <sup>6</sup> : 72° ; (Rto. 90%) p.f. <sup>10</sup> : 68,5-70,5°
AB <sub>7</sub>	Et	Et	57-59° (MeOH) HCl . 196,5-198° (MeOH)	81	p.f. <sup>7</sup> : 58,5° (MeOH)
AB <sub>9</sub>		Me	81-82,5° (EtOH)	92	lit. <sup>8</sup>
AB <sub>10</sub>	H	Me	HCl . 243,5-244,5° (MeOH)	70	p.f. <sup>9</sup> : 237-238°

mezcla, IR, NMR).

Los espectros IR se efectuaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 457 y los espectros NMR en un equipo Varian EM-360 L (TMS; CDCl<sub>3</sub>).

*N-formil derivados*: se preparan por la síntesis de Leukart<sup>2-5</sup>.

*Clorhidrato-N-metil bencidrilamina*: A 2,22 mmol de N-formil-N-metilbencidrilamina se agregan 3 ml de metanol y 6 ml de ácido clorhídrico 6 N, se agita y calienta 34 hs a 70-80°; a las 24 hs se agregan 5 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se concentra en rotavapor y se lleva a seco en vacío, obteniéndose 358 mg (70 %) pf: 243-244 (MeOH) (lit.<sup>7</sup> 237-238°).

*N,N-dimetilbencidrilamina*: A una solución de 2 mmol de N-bencidrilamina y 2,4 ml de ácido fórmico al 98 % a 45° con agitación, se le agregan de una vez 54 mmol de formalina al 37 % y se calienta a 65-70° durante 18 hs. Se

concentra en rotavapor, se enfría, se agregan 5 ml de agua, alcaliniza con hidróxido de sodio al 12 % y se extrae con éter etílico; el extracto etéreo se seca con carbonato de potasio anhidro, se concentra y seca en vacío, produciendo 417 mg (98 %), pf 68,5-70° (Et<sub>2</sub>O); (lit.<sup>10</sup> pf: 68,5-70,5°); picrato pf: 201-202° CHCl<sub>3</sub> (lit.<sup>11</sup> 196-198°); clorhidrato pf: 246,5-247,5° (EtOH) (lit.<sup>12</sup> 244-245°).

#### Farmacodinamia

El estudio se realizó utilizando tres preparaciones aisladas y las respuestas de los agonistas en ausencia y en presencia de las sustancias sintetizadas fueron registradas empleando el método de las dosis acumulativas<sup>13</sup>.

Cada uno de los componentes de la serie química se dejó actuar durante dos minutos antes del agregado del espas-

mógeno. En aquellos casos en que las sustancias aumentan el tono, las mediciones del efecto del agonista se realizaron a partir de la nueva línea de base.

El análisis de la varianza fue empleado en la evaluación de las diferencias significativas entre los puntos que definen a las curvas controles y las curvas registradas en presencia de las sustancias.

#### Métodos

**Ileon distal de cobayo.** Cobayos de ambos sexos con un peso de  $400 \pm 50$  g fueron sacrificados mediante un golpe en la cabeza. El íleon distal fue removido, lavado y depositado en solución Tyrode (ClNa 8 g/l; ClK 0,35 g/l;  $SO_4Mg \cdot 7 H_2O$  0,26 g/l;  $Cl_2Ca$  0,19 g/l;  $PO_4H_2Na \cdot 2 H_2O$  0,06 g/l;  $CO_3 HNa$  1 g/l; Glucosa 1 g/l).

Dos segmentos de aproximadamente 3 cm de largo fueron cortados de la parte terminal del íleon y suspendidos en cubas de 20 ml a  $37 \pm 1^\circ$ , conteniendo solución Tyrode continuamente aireada. El segmento de íleon se ligó a una palanca inscriptora con sobrecarga de 1 g.

Se registraron contracciones isotónicas de la musculatura longitudinal en tambores ahumados.

**Duodeno de rata.** Ratas de ambos sexos, de 300-350 g de peso se sacrificaron mediante un golpe en la cabeza. Se separó un trozo de 6 cm del duodeno y se depositó en solución Tyrode, de igual composición que la utilizada en íleon. Un segmento de aproximadamente 3 cm fue separado de la zona próxima al píloro y suspendido en una cuba de 20 ml a  $37 \pm 1^\circ$ , conteniendo solución Tyrode aireada permanentemente.

El segmenteo de duodeno se ligó a una palanca inscriptora con sobrecarga de 1 g. Se registraron las contracciones isotónicas de la musculatura longitudinal en tambor ahumado.

**Conducto deferente de rata.** Se utilizó el conducto deferente de ratas de 300-350 g de peso, el cual se suspendió en solución Krebs a  $37 \pm 1^\circ$  (ClNa 6,9 g/l; ClK 0,35 g/l;  $SO_4Mg \cdot 7 H_2O$  0,29 g/l;  $Cl_2Ca$  0,27 g/l;  $PO_4H_2K$  0,19 g/l;  $CO_3 HNa$  2,1 g/l; glucosa 2 g/l), continuamente aireada en cubas de 20 ml. El conducto deferente se ligó a una palanca inscriptora con 0,5 g de sobrecarga. Se registraron las contracciones isotónicas en tambores ahumados.

#### RESULTADOS Y DISCUSION

Las curvas dosis-respuesta logradas con íleon de cobayos denuncian efecto antiespasmódico, del tipo no competitivo<sup>1,13</sup>, con las siguientes sustancias: amina; N-metil; N,N dimetil; N,N dietil y N formilbencidrilamina, esta última, a partir de la sexta dosis de histamina exhibe diferencias significativas respecto a la curva control; la bencidrilamina en cambio a partir de la quinta dosis de histamina y las otras tres sustancias desde la cuarta dosis del agonista, evidencian diferencias significativas. La N,N dimetilbencidrilamina y la N,N dietilbencidrilamina, en las condiciones ensayadas, revelan mayor actividad espasmolítica, la primera reduce la respuesta a la histamina a un 57,2 % y la segunda a un 60,5 %, el análisis de la varianza señala que no existen diferencias significativas.

La N-formil-N-metilbencidrilamina en la dosis ensayada, no manifiesta actividad espasmolítica; la representación gráfica permite observar que las respuestas del íleon a la quinta y sexta dosis de histamina en presencia de esta sustancia, resultan ser menores que las observadas en la curva control y las diferencias resultan significativas.

En duodeno aislado de ratas, la N-formil-N-bencidrilamina no bloquea el

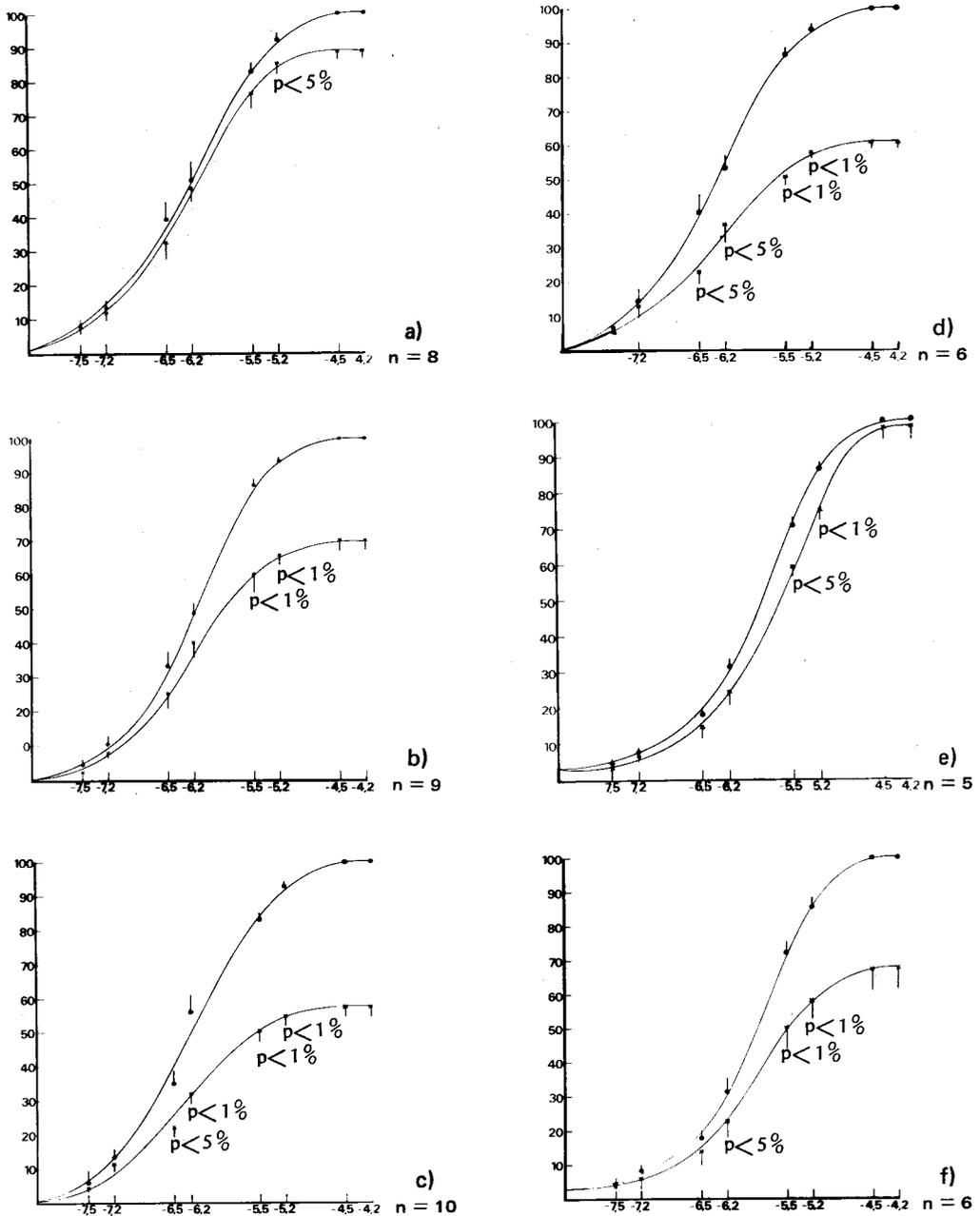


Figura 1. Curvas dosis-respuesta de histamina en ausencia (●) y en presencia (X) de sustancias. a) BB<sub>1</sub> \* 2,9 · 10<sup>-5</sup> M; b) BB<sub>2</sub> 2,9 · 10<sup>-5</sup> M; c) AB<sub>4</sub> 2,9 · 10<sup>-5</sup> M; d) AB<sub>7</sub> 2,9 · 10<sup>-5</sup> M; e) AB<sub>9</sub> \* 5,8 · 10<sup>-5</sup> M; f) AB<sub>10</sub> 2,9 · 10<sup>-5</sup> M. Ordenadas: respuestas expresadas como porcentaje de la máxima contracción del íleon por la acción de la histamina. Abscisas: logaritmo de la concentración de histamina (mol/l). Los puntos señalan valores medios y las barras el error típico del valor medio. n: número de experiencias. p: evaluación de la diferencia significativa, en niveles de probabilidad, en aquellas dosis de histamina donde el análisis de la varianza lo indica. \*: sustancias administradas en 20 μl de etanol (96°); los controles correspondientes se realizaron en presencia de 20 μl de etanol (96°).

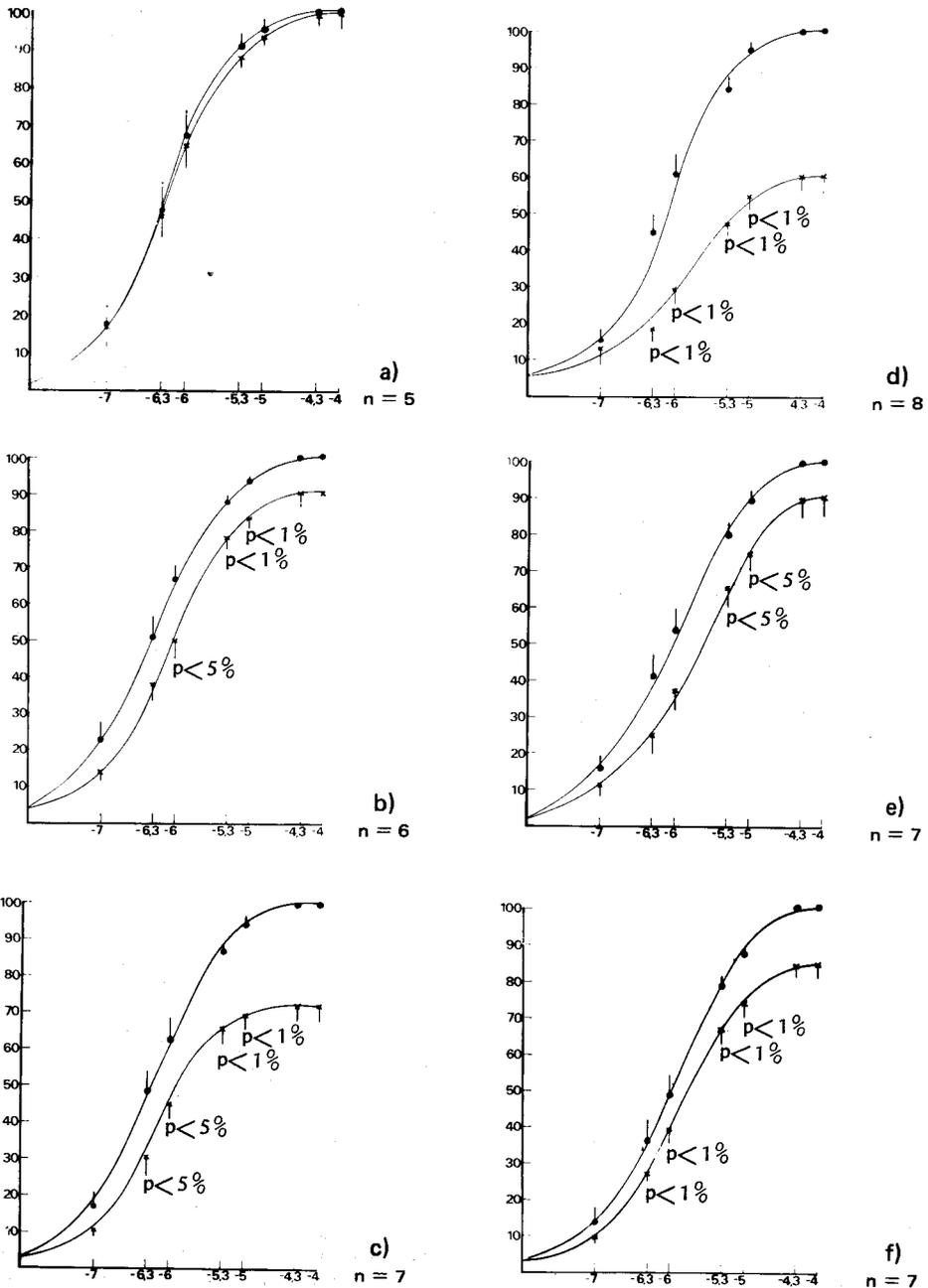


Figura 2. Curvas dosis-respuesta de acetilcolina en ausencia (●) y en presencia (X) de sustancias. a)  $BB_1^* 2,9 \cdot 10^{-5} M$ ; b)  $BB_2 2,9 \cdot 10^{-5} M$ ; c)  $AB_4 2,9 \cdot 10^{-5} M$ ; d)  $AB_7 2,9 \cdot 10^{-5} M$ ; e)  $AB_9^* 5,8 \cdot 10^{-5} M$ ; f)  $AB_{10} 2,9 \cdot 10^{-5} M$ . Ordenadas: respuestas expresadas como porcentaje de la máxima contracción del duodeno por la acción de la acetilcolina. Abscisas: logaritmo de la concentración de acetilcolina (mol/l); los puntos señalan valores medios y las barras el error típico del valor medio. n: número de experiencias. p: evaluación de la diferencia significativa, en niveles de probabilidad, en aquellas dosis de acetilcolina donde el análisis de la varianza lo indica. \*: sustancias administradas en  $20 \mu l$  de etanol (96°); los controles correspondientes se efectuaron en presencia de  $20 \mu l$  de etanol (96°).

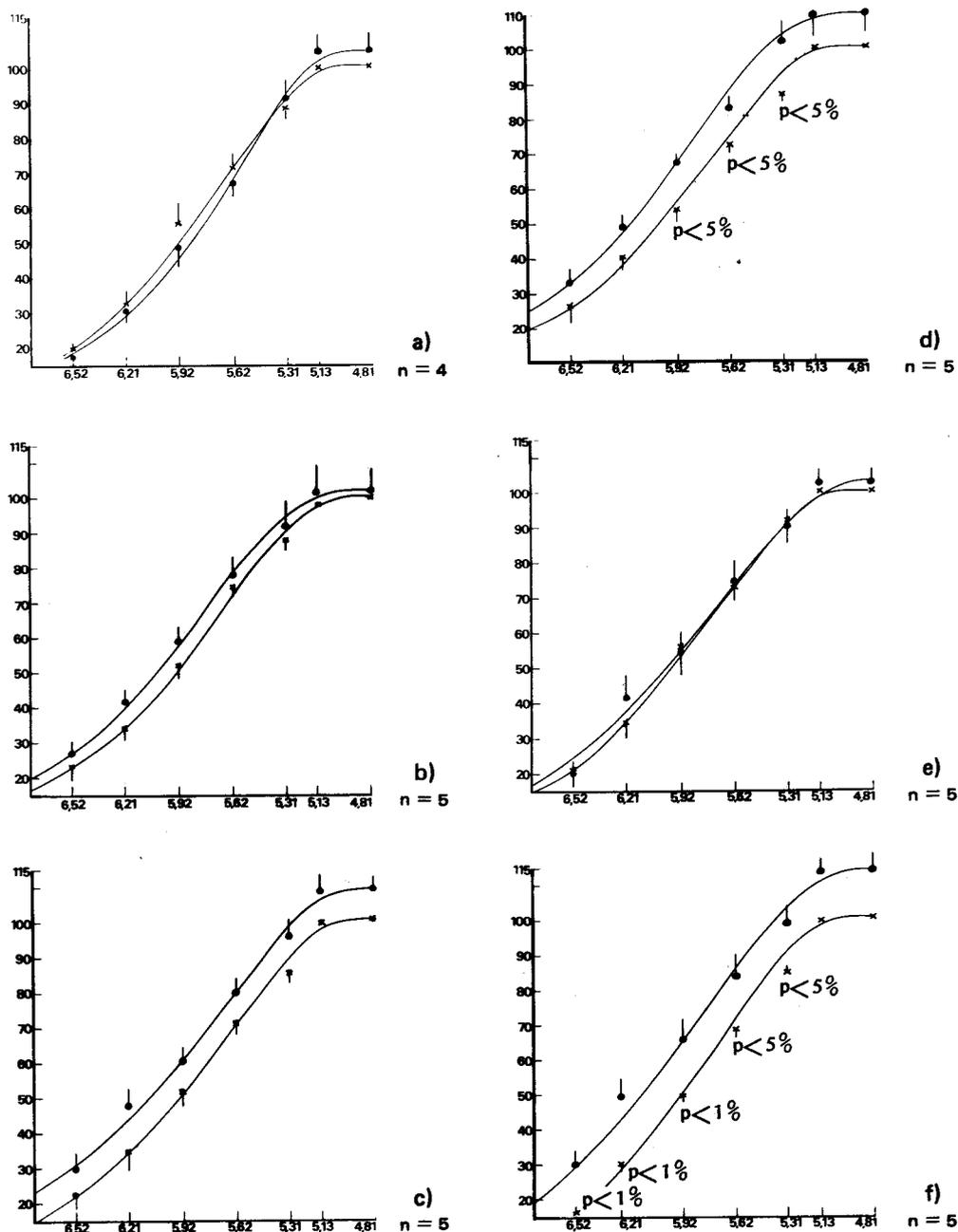


Figura 3. Curvas dosis-respuesta de la adrenalina en ausencia (X) y en presencia (●) de sustancias. a) BB<sub>1</sub> \* 2,9 · 10<sup>-5</sup> M; b) BB<sub>2</sub> 2,9 · 10<sup>-5</sup> M; c) AB<sub>4</sub> 2,9 · 10<sup>-5</sup> M; d) AB<sub>7</sub> 2,9 · 10<sup>-5</sup> M; e) AB<sub>9</sub> \* 5,8 · 10<sup>-5</sup> M; f) AB<sub>10</sub> 2,9 · 10<sup>-5</sup> M. Ordenadas: respuestas como porcentaje de la máxima contracción del conducto deferente en el ensayo control. Abscisas: logaritmo de la concentración de adrenalina (moles/l); los puntos señalan valores medios y las barras el error típico de los valores medios; n: número de experiencias; p: evaluación de la diferencia significativa, en niveles de probabilidad, en aquellas dosis de adrenalina donde el análisis de la varianza lo indica. \*: sustancias administradas en 20 μl de etanol (96°), los controles correspondientes se efectuaron en presencia de 20 μl de etanol (96°).

espasmo provocado por la acetilcolina; en cambio sí lo hacen el resto de las sustancias mediante un mecanismo no competitivo, y las curvas dosis-respuesta, posibilitan señalar diferencias significativas a partir de la tercera dosis de acetilcolina, respecto a la curva control. La N,N-dietilbencidrilamina y la N,N dimetilbencidrilamina producen mayor inhibición del espasmo producido por la acetilcolina; la primera de ellas disminuye la máxima respuesta del agonista a un 60,8 % y la segunda a un 67,5 %, el análisis de la varianza indica diferencias significativas.

En conducto deferente de rata, el tratamiento estadístico de los resultados, revela a la N,N-dimetil y N-metilbencidrilamina potenciando las respuestas a la adrenalina.

El comportamiento farmacodinámico evidenciado por la serie química en este trabajo, nos alienta a continuar nuestras investigaciones a efectos de: interpretar con mayor apoyo experimental el mecanismo de acción, determinar parámetros farmacodinámicos utilizando ensayos *in vitro* e *in vivo* y correlacionarlos con parámetros fisicoquímicos, a fin de racionalizar una relación estructura-actividad.

AGRADECIMIENTOS. Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires por subvencionar en parte esta investigación y a la Fundación Cargill por la donación de alimento balanceado, que nos está permitiendo llevar adelante la cría de animales de experimentación.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fontaine, J. y J.J. Rense (1973) *Arch. Int. Pharmacodyn.* 204: 293-305
2. Webers, J.V. y W.F. Bruce (1948) *J. Am. Chem. Soc.* 70: 1422-4
3. Novelli, A., V. Ferrai, O. Alonso y J.R. Barrio (1971) *J. Med. Chem.* 14: 78-80
4. Novelli, A. (1939) *J. Am. Chem. Soc.* 61: 520-1
5. Hellerman, L. y A.G. Sanders (1927) *J. Am. Chem. Soc.* 49: 1742-7
6. Stoelzel, E. (1941) *Ber.* 74: B: 982-6
7. Wragg, A.H., T.S. Stevens y D.M. Oswald (1959) *J. Chem. Soc.* 1959: 4057-64
8. Yoder, C.H. y R.D. Gardner (1981) *J. Org. Chem.* 46 (1): 64-6
9. Semper, L. y L. Lichtenstadt (1918) *Ber.* 51: 928-42
10. Sommelet, M. (1922) *Compt. Rend.* 175: 1149-55
11. Stevens, T.S. (1930) *J. Chem. Soc.* 1930: 2107-19
12. Miroslav Protiva y O. Exner (1953) *Chem. Lysty* 47: 1621-32
13. Rossum Van, J.M. (1963) *Arch. Int. Pharmacodyn.* 143: 299-330