

Resolución Racémica y Evaluación Farmacológica del Clorhidrato del (\pm)1,2-bis(p-Metoxifenil)Etilamino Acetato de Etilo

AMALIA G. de VAZQUEZ

*Cátedra de Farmacoquímica, Departamento de Ciencias Biológicas,
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata,
calle 47 y 115, La Plata 1900, Argentina*

y JUAN P. ROSSI

*Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica,
Universidad de Buenos Aires, Junín 956, Buenos Aires 1113, Argentina*

RESUMEN. El clorhidrato de (\pm)1,2-bis(p-metoxifenil)etilamino) acetato de etilo demostró poseer actividad espasmolítica *in vitro* frente a la histamina y la acetilcolina. Sus derivados ópticamente activos se separaron para comparar la actividad farmacológica con la del racemato. El (+)isómero incrementa la acción antiespasmódica y disminuye la acción antihistamínica con relación al racemato.

SUMMARY. "Racemic Resolution and Pharmacological Evaluation of ethyl(\pm)1,2-bis(p-methoxyphenyl)ethylamine acetate". Biological evaluation of ethyl(\pm)1,2 bis-(p-methoxyphenyl)ethylamine acetate, monohydrochloride, shows *in vitro* spasmolytic activity on histamine and acetylcholine. The optical resolution of the two enantiomers has been done in order to compare its pharmacological action with the racemic. More spasmolytic and less antihistaminic action is found in (+)isomer.

En el estudio de la acción a nivel molecular, se considera que uno de los factores responsables de las propiedades farmacológicas de un compuesto es la manera en que distintos átomos o grupos de átomos se distribuyen en el espacio alrededor de otro átomo, llamado centro quiral, dando lugar a la existencia de estereoisómeros. La diferencia en la actividad de muchos estereoisómeros es la mejor evidencia de la existencia de un requerimiento estructural previo para lograr la máxima actividad de una sustancia.

La relación clásica estructura-actividad para drogas que inhiben el espasmo producido por la histamina y la acetilcolina requieren que el centro quiral se localice en posición *alfa* con respecto al anillo aromático y dentro de éstos, aquellos derivados que posean sustituciones en posición *para* en relación al carbono $\alpha^{1, 2}$.

Extendiendo estudios previos concernientes a la síntesis y evaluación farmacológicas de drogas, que inhiben el espasmo producido por la histamina y la ace-

PALABRAS CLAVE: Resolución óptica; Actividad espasmolítica; (\pm)1,2-bis(p-metoxifenil)-etilamino acetato de etilo; Clorhidrato.

KEY WORDS: *Optical Resolution; Spasmolytic activity; ethyl(\pm)1,2-bis(p-methoxyphenyl)-ethylamine acetate; Monohydrochloride.*

tilcolina³, se ha encarado la preparación óptica de unos de estos compuestos, con el objeto de estudiar probables diferencias farmacológicas de los enantiómeros.

Los isómeros se separaron por vía química, transformándolos en tartratos^{4,5}. Las sales diastereoisómeras fueron purificadas por recristalización. Por descomposición de las respectivas sales se regeneraron las bases, de las cuales se prepararon los respectivos clorhidratos.

ENSAYOS QUIMICOS

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Thomas-Hoover y no están corregidos. El análisis elemental se efectuó en un aparato automático Coleman. Las determinaciones del poder rotatorio se realizaron en un aparato Perkin-Elmer Polarimeter. Las variaciones del poder rotatorio son demasiado pequeñas para usarse como criterio de purificación, se usa punto de fusión.

Resolución del (±)1,2-bis(p-metoxifenil)etilamino acetato de etilo⁶. Preparación de tartratos.

Se solubilizan 3 g del éster en 100 ml de etanol, y se agrega una solución caliente de ácido D(+) tartárico (2 g) en 60 ml de etanol-agua (3:1). Se calienta a 60 °C hasta disolución y luego se deja enfriar a temperatura ambiente, $(\alpha)_D^{25} = + 81,5$ (etanol 2%).

Las aguas madres de cristalización se reúnen, concentran y secan.

Se agregan 50 ml de agua y se calienta a 60 °C hasta disolución. Luego de dejar enfriar a temperatura ambiente, se filtra y recristaliza de etanol-agua, p.f.: 110-12 °C, 25%, $(\alpha)_D^{25} = -27$ (etanol 2%).

Preparación de Clorhidratos

A 500 mg de tartrato se agregan 100

ml de agua y se alcaliniza con solución de hidróxido de sodio al 2%. Se extrae con éter etílico y se seca con sulfato de magnesio anhidrido. Luego de concentrar se agrega etanol-clorhídrico, se filtra y recristaliza de etanol-éter etílico anhidros.

(+)Tartrato, p.f.: 173-75 °C; clorhidrato, p.f.: 146-47 °C. $(\alpha)_D^{25} = +37$ (etanol 2%). $C_{20}H_{25}O_4N.HCl$. Encontrado C: 62,50; H: 7,20; N: 3,65. Calculado C: 62,79; H: 7,12; N: 3,58.

(-)Tartrato p.f.: 110-12 °C; clorhidrato, p.f.: 146-47 °C; $(\alpha)_D^{25} = -35$ (etanol 2%). $C_{22}H_{25}O_4N.HCl$. Encontrado C: 62,80; H: 6,95; N: 3,50. Calculado C: 62,79; H: 7,12; N: 3,58.

ENSAYOS FARMACOLOGICOS

Se hicieron sobre órgano aislado: en duodeno de rata, para verificar la acción antiespasmódica³, y en íleon de cobayo para la acción antihistamínica³ (cuadro 1).

Compuesto	Acción espasmolítica relativa Papaverina HCl = 1	Acción antihistamínica relativa Benadryl = 1
Racémico	0,92	0,53
(+)ClH.	1,15	0,27
(-)ClH.	0,75	0,23

Cuadro 1. Acciones espasmolítica y antihistamínica relativas del racémico y sus enantiómeros en ensayos sobre duodeno de rata e íleon de cobayo aislados, respectivamente.

Los resultados obtenidos indican que la forma dextrógira del clorhidrato del 1, 2-bis(p-metoxifenil)etilamino acetato de

etilo, presenta mayor selectividad de acción en relación al racemato ya que incrementa la actividad antiespasmódica en desmedro de la acción antihistamínica.

AGRADECIMIENTOS. A los Dres. Santiago Starita y Osvaldo A.N. Baldini de la Cátedra de Farmacodinamia de la Universidad Nacional de La Plata por los ensayos farmacológicos realizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Witiak, D.T. y R.C. Cavestri (1981) "*Bueger's Medicinal Chemistry*", (M.E. Wolf Ed.), Wiley, New York, págs. 553-622
2. Rama Sastry, B.V. (1981) "*Burger's Medicinal Chemistry*", (M.E. Wolf, Ed.), Wiley, New York, págs. 487-553
3. Grand, C., L.E. Bruno Blanch, A.G. de Vázquez, P. Lufrano y O.A.N. Baldini (1984) *Acta Farm. Bonaerense* 3: 39-45
4. Ault, A. (1965) *J. Chem. Ed.* 42: 269
5. Cope, A., W. Moore, R. Bach y H. Winckler (1970) *J. Am. Chem. Soc.* 92: 1243-7
6. Vázquez, A.G. de, J.D. Bonafede y M.J. Vernengo (1975) *Anales Asoc. Quím. Argentina* 63: 271-7