

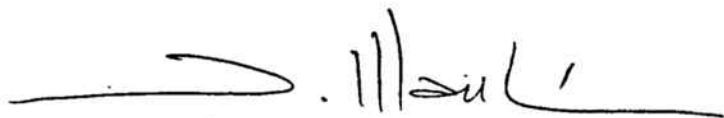
RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD EN COMPUESTOS
RELACIONADOS CON LA BENEXTRAMINA. ANALOGOS HE-
TEROCICLICOS, OXIGENADOS Y PORCIONES TERMINAL
Y CENTRAL.

Tesina presentada por Dña M^a Dolores Pujol Dilmé para optar
al grado de Licenciada en Farmacia.



Dirigida por:

Dr. D. David Mauleón



Departamento de Química
Orgánica y Farmacéutica
Facultad de Farmacia
Universidad de Barcelona
Junio de 1983



Mi más sincero agradecimiento
a quienes han hecho posible
la realización de este trabajo.

INDICE

1. Introducción y objetivos.....	1
1.1.- Análogos heterocíclicos de la benextramina.....	7
1.2.- Porción central de la benextramina.....	8
1.3.- Porción terminal de la benextramina.....	10
1.4.- Análogos oxigenados de la benextramina.....	11
2. Síntesis.....	13
2.1.- Síntesis de análogos oxigenados de la benextramina.....	14
2.2.- Síntesis de análogos de los fragmentos central y terminal de la benextramina.....	20
2.2.1.- Disulfuros de diamina (8-12).....	20
2.2.2.- N-(Arilmetil)hexametilendiaminas (13-17)....	22
2.3.- N,N'-Bis(6-bencilhexiloxihexil)cistaminas (18-20).....	25
2.3.1.-Preparación de aminoéteres (28-30).....	26
2.3.2.-Análogos oxigenados de la benextramina.....	30
3. Valoraciones farmacológicas.....	32
3.1.- Disulfuros de tetraamina y diamina.....	33
Tabla-1.....	35
3.2.- Arilmetilhexanodiaminas.....	36
Tabla-2.....	38
3.3.- Relaciones estructura-actividad.....	38
4. Parte experimental.....	43
4.1.-Benextramina y análogos heterocíclicos.....	44
4.2.- Formación de monoarilmetilhexanodiaminas.....	55
4.3.- Formación de disulfuros de diamina.....	64

4.4.- Formación de derivados oxigenados de la benextra- mina.....	73
4.4.1.- Formación de arilmetil bromohexil éteres....	73
4.4.2.- Formación de N-(6-arilmetoxihexil)ftalimidas	77
4.4.3.- Hidracinólisis. (28-30).....	82
4.4.4.- 6-Arilmetoxihexilaminoetanotioles.....	86
4.4.5.- Preparación de los disulfuros.....	89
4.5. Ensayos farmacológicos.....	94
Representación gráfica de los resultados obtenidos en los ensayos farmacológicos.....	97
5. Bibliografía.....	109
6. Conclusiones.....	112

1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS

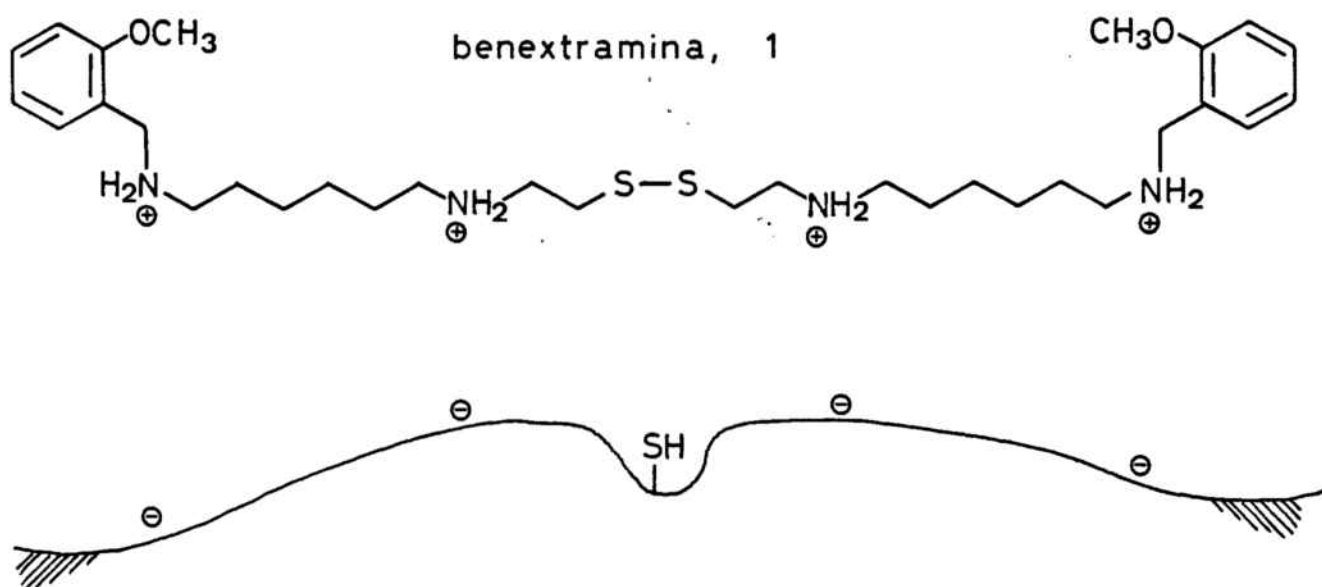
Hace algunos años Belleau observó que la N,N'-bis(ω -aminopentil)cistamina es capaz de bloquear in vitro la respuesta frente a los agonistas adrenérgicos alfa. Poco después Melchiorre y Belleau^{2,3,4} describieron la preparación y ensayo de una serie de disulfuros de tetraamina, cuyas propiedades como bloqueador irreversible del receptor adrenérgico alfa les convertían en importantes herramientas de investigación farmacológica. En particular, el compuesto que resultó más activo fue la benextramina (N,N'-bis(6-(o-metoxibencilamino)hexil)cistamina¹), que a una concentración de 20 μ M bloquea total e irreversiblemente la respuesta del conducto deferente de rata frente a la noradrenalina, tras un contacto de 30 minutos con el órgano.

Posteriormente se han realizado numerosos estudios acerca de la selectividad farmacológica de la benextramina frente a diferentes tipos de tejidos y acciones.⁵⁻⁹

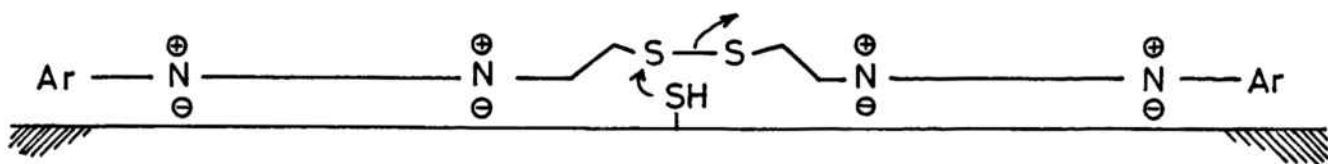
Los mismos autores han propuesto un posible mecanismo de acción para el bloqueo ejercido por la benextramina y sus análogos.¹⁰⁻¹¹ Se trata, inicialmente, de una interacción reversible con una serie de centros aniónicos situados en la superficie del receptor adrenérgico alfa. Lógicamente, en el enlace establecido intervienen otras fuerzas como uniones de

tipo hidrófobo con las cadenas alquílicas o de Van der Waals con la posición terminal. La interacción provoca un cambio conformacional y conduce a la exposición de un grupo tiol, que normalmente no se encuentra accesible a otros reactivos bloqueadores u oxidantes. Finalmente, tiene lugar la formación de un enlace covalente S-S entre dicho grupo tiol y la benextramina, por medio de una reacción de intercambio disulfuro-tiol; esta reacción origina un nuevo cambio conformacional que conduce a la inactivación irreversible del receptor alfa.¹²

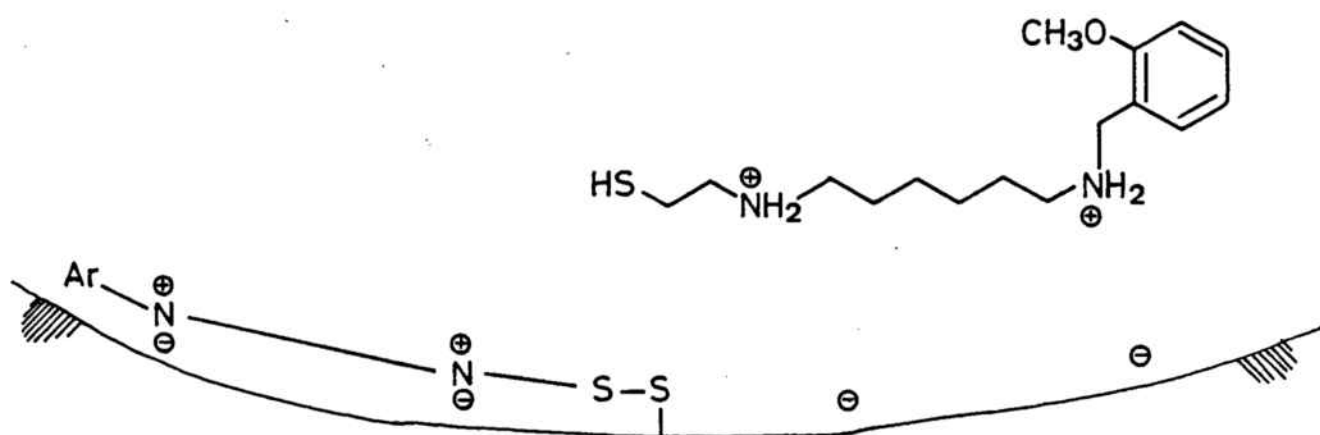
Etapa 1: Interacción reversible.



Etapa 2: Formación del enlace.



Etapa 3: Bloqueo irreversible.

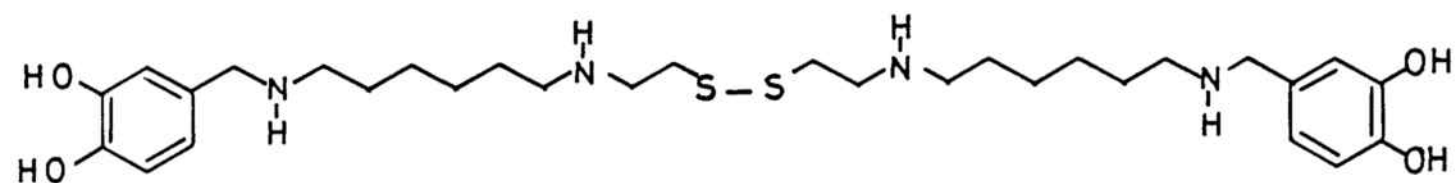


Desde un punto de vista cinético, la reacción de intercambio será tanto más rápida cuanto menor sea la energía de su estado de transición (que, en cierto modo, podemos considerar representada por la etapa 2 anterior). Por consiguiente, cuanto más fuertes sean las interacciones enlazantes entre cadenas laterales poliamínicas y la biofase, mayor será la estabilidad del estado de transición y más rápido el intercambio disulfuro-tiol. Puesto que los ensayos farmacológicos *in vitro* se realizaron a un tiempo constante (30 minutos de incubación con el bloqueador), el resultado final será

que aquellos compuestos con un mayor grado de interacciones reversibles (iónicas, hidrófobas, etc.) darán lugar a un mayor grado de bloqueo irreversible, determinado como el porcentaje de reducción de la respuesta máxima a la noradrenalina. Así pues, las modificaciones moleculares en la serie de los disulfuros de tetraamina permiten establecer una serie continua de compuestos, ordenados según su actividad relativa que, a concentración y tiempo de incubación constantes, representa una medida de su velocidad de acción relativa o, lo que es lo mismo, del grado de interacción fármaco-receptor en el estado de transición.

Un punto del mayor interés en el anterior modelo de actuación para la benextramina lo constituye la hipótesis, hasta hoy no demostrada, de que los grupos aromáticos y las aminas terminales de la benextramina establezcan sus interacciones reversibles con zonas del receptor adrenérgico alfa coincidentes o periféricas con el lugar de unión de las catecolaminas neurotransmisoras.^{13,14} De este modo, la benextramina ejercería su bloqueo no sólo por un mecanismo alostérico (cambio estructural del receptor originado al exponer el tiol) sino también por la inhibición directa del centro activo del receptor alfa.

La hipótesis se apoya preferentemente en la protección que la noradrenalina ejerce sobre el bloqueo de la benextramina, así como en que el análogo 3,4-dihidroxibencílico (2) de la benextramina conserva prácticamente la misma actividad que ésta.



Análogo catecólico de la benextramina.

Se trata de una estructura parecida a las catecolaminas en lo referente al núcleo; sin embargo, el hecho de que el grupo amino ocupe una posición bencílica en lugar de la feniletílica hace difícil de creer una interacción simultánea de dicho grupo y del catecol con el centro activo de las catecolaminas.

Muy recientemente, Melchiorre ha propuesto un segundo tipo de mecanismo de acción para los disulfuros de tetraamina. La formación del enlace covalente de tipo disulfuro con la biofase no provocaría necesariamente una modificación del centro receptor de las catecolaminas, sino que daría lugar a un cierre definitivo de los canales postulados para el ión calcio en la membrana celular.¹⁵

Triggle y colaboradores han propuesto que, en el conducto deferente de rata, el centro de reconocimiento de las catecolaminas se halla asociado obligatoriamente a centros de movilización del calcio, de modo que la activación del receptor alfa da lugar a la disponibilidad del Ca^{2+} para la respuesta contráctil.^{16,17} La imposibilidad de entrada de Ca^{2+} en la célula muscular impediría su contracción estimulada

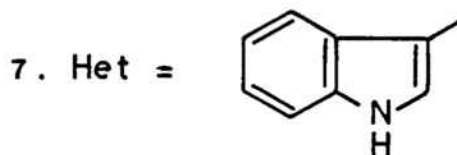
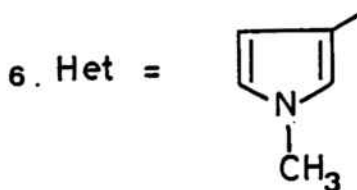
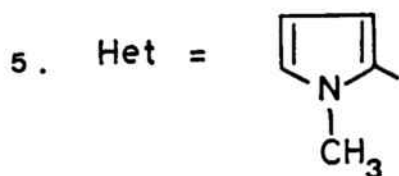
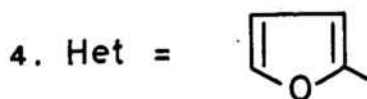
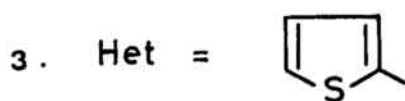
por la noradrenalina, aunque los receptores de ésta se hallasen eventualmente intactos.

Como es lógico, los mecanismos de bloqueo de los canales del calcio o de los centros para las catecolaminas son mutuamente excluyentes y, aunque podría tratarse de un mecanismo doble, ello requeriría que el receptor contuviese un excesivo número de grupos tiol adecuadamente rodeados de centros aniónicos. El estudio de las relaciones estructura-actividad en la serie de los disulfuros de tetraamina puede aportar nuevos datos que permitan la clarificación del tipo de mecanismo (alostérico o directo) en el que se fundamenta su acción bloqueadora.

En este sentido, en nuestro departamento se viene llevando a cabo una investigación sobre la síntesis y relaciones estructura-actividad de los disulfuros de tetraamina relacionados con la benextramina. El objetivo del presente trabajo consiste en la preparación, caracterización y evaluación farmacológica preliminar de algunas series de compuestos que representan modificaciones moleculares del prototipo benextramina, cuya estructura se detalla a continuación.

1. Análogos heterocíclicos de la benextramina.

Como primer objetivo, nos hemos propuesto la síntesis de análogos de la benextramina en los que la porción terminal de orto-metoxifenilo de la misma se ha sustituido por un núcleo heterocíclico, como el tiofeno, furano, N-metilpirrol o indol.

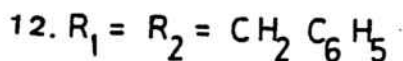
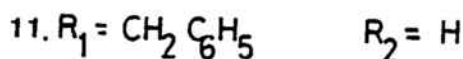
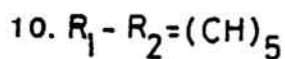
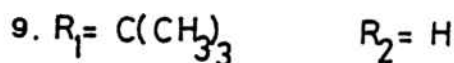
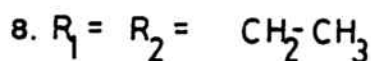
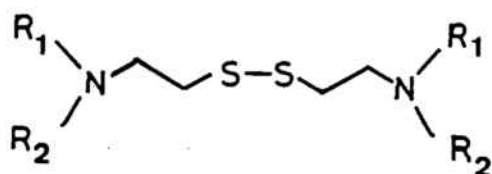


La extrema disimilitud de la zona aromática de este tipo de compuestos con la correspondiente a las catecolaminas puede indicar, una vez conocida su actividad, la falta de relación estructural entre el centro aceptor de la benextramina y la zona aceptora de los neurotransmisores en el receptor alfa.

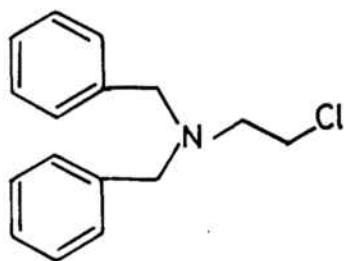
2. Porción central de la benextramina.

Puesto que la acción bloqueadora irreversible de los disulfuros de tetraamina se ha atribuido a la formación de

un enlace disulfuro con la biofase, cualquier estructura parcial que contenga la porción central de la benextramina (unidad de cistamina, $N-(CH_2)_2-S-S-(CH_2)_2-N$) debe presentar este tipo de efecto, aunque es posible que varíe su intensidad debido al cambio en la velocidad de reacción originado por la modificación estructural. En este sentido, nos hemos propuesto la preparación de los siguientes disulfuros de diamina:



El compuesto (12) resulta un análogo estructural de la dibenammina (N-(2-cloroetil)dibencilamina), conocido fármaco bloqueador irreversible del receptor adrenérgico alfa.

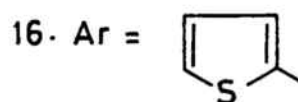
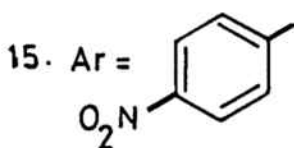
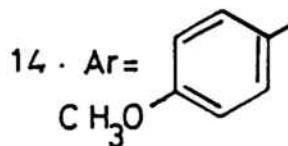
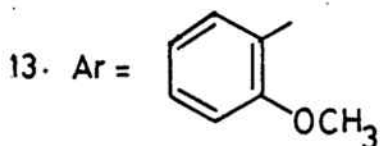
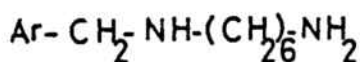


dibenammina

Por consiguiente, el disulfuro (12) puede contribuir a establecer una relación farmacológica entre ambas series de bloqueadores covalentes.

3. Porción terminal de la benextramina.

Si, como se ha postulado, la zona terminal de las moléculas de benextramina y sus congéneres se asocian directamente con el centro activo de las catecolaminas, podremos esperar que dicha porción terminal, separada del resto de la molécula, posea un cierto grado de acción bloqueadora o agonista, que, lógicamente, habrá de ser reversible por tratarse de compuestos carentes del grupo disulfuro. Así, nos proponemos la obtención de las siguientes diaminas:

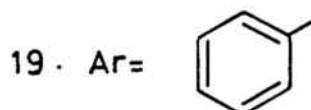
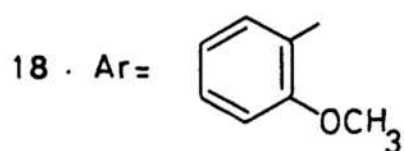
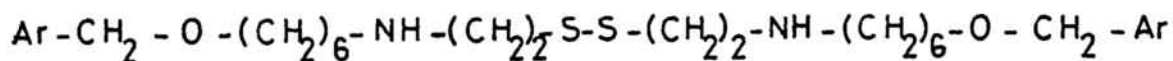


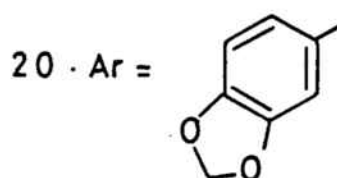
El compuesto (13) corresponde exactamente a la porción terminal de la benextramina; los derivados (14) y (15) corresponden a análogos de la misma. Las diaminas heterocíclicas (16) y (17) constituyen partes de la molécula de los disulfuros de tetraamina (3) y (4), preparados en este mismo trabajo.

4. Análogos oxigenados de la benextramina.

La interacción de la porción terminal de la benextramina con el centro activo de las catecolaminas requiere inexcusablemente de la presencia de un átomo de nitrógeno protonable que mimetice al correspondiente de la noradrenalina, en su asociación con dos de los cuatro centros aniónicos postulados en el receptor. Así pues, el ensayo de la potencia bloqueadora de análogos de la benextramina en los que las funciones amina terminales se hayan sustituido por grupos éter, no protonables, habrá de aportar una interesante información acerca del mecanismo de acción de los disulfuros α -bloqueadores.

Los compuestos cuya síntesis nos proponemos son:



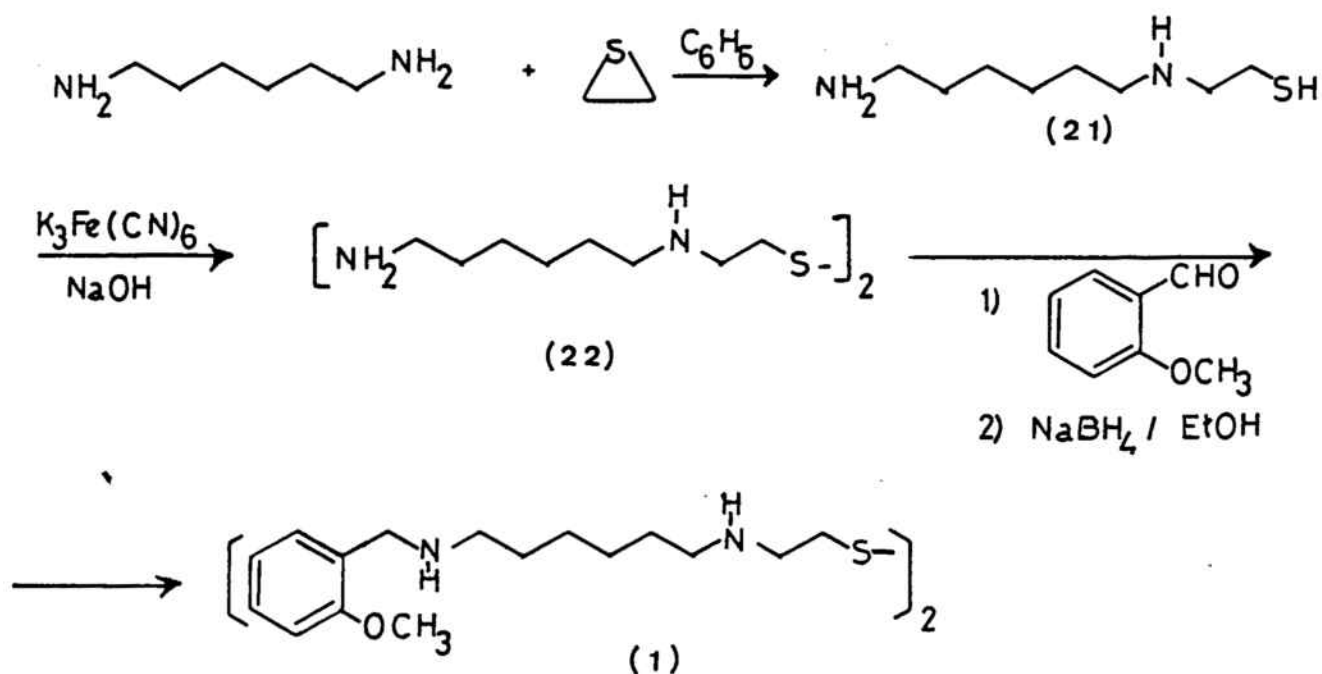


El disulfuro (18) es el análogo dioxigenado de la benex-tramina, mientras que los compuestos (19) y (20) constituyen modificaciones de otros disulfuros de tetraamina también des-critos.

2. SINTESIS

2.1. SINTESIS DE ANALOGOS HETEROCICLICOS DE LA BENEXTRAMINA.

La benextramina (1) prototipo de los disulfuros de tetraamina bloqueadores α , se ha sintetizado a partir de la 1,6-hexanodiamina, en cuatro etapas consistentes en monomercaptoetilación, dimerización oxidativa, formación de una diimina con el orto-metoxibenzaldehído y reducción.⁵



Con el fin de disponer de un patrón para los ensayos farmacológicos, hemos reproducido en primer lugar la anterior síntesis, con resultados concordantes a los descritos en la bibliografía.

Así, la mercaptoetilación de la 1,6-hexanodiamina se llevo a cabo con tiirano y en disolución bencénica.

La reacción requiere de un gran exceso de la diamina, de forma que la alquilación ocurra en uno sólo de sus átomos de nitrógeno; el exceso de reactivo se separó por destilación a presión reducida y, finalmente, el aminotiol (21) se purificó por destilación. En el espectro de RMN de (21) se observan únicamente tres grupos de señales: un singulete a δ 1,0 correspondiente a los cuatro protones unidos a heteroátomos, un singulete ancho a δ 1,6 debido a los cuatro grupos metileno centrales de la cadena hexametilénica, y un multiplete entre δ 2,3 y 3,0 ppm correspondiente a los grupos metileno contiguos a nitrógeno o azufre. Los rendimientos descritos para el aminotiol (21) sólo se alcanzan al emplear 1,6-hexanodiamina recientemente destilada y unas condiciones estrictamente anhidras.

El tratamiento oxidativo de (21) con ferricianuro potásico en medio alcalino condujo con excelentes rendimientos al disulfuro de tetraamina (22). Su espectro de RMN es muy similar al del aminotiol de partida, pero se observa claramente la desaparición de uno de los protones móviles, correspondiente al grupo SH. El anterior disulfuro es un compuesto relativamente inestable, que se descompone en unos pocos días al contacto con el aire y la luz; por esta razón, debe utilizarse al poco tiempo de su preparación.

El disulfuro (22) se hizo reaccionar con el o-metoxibenzaldehído, en disolución bencénica y en condiciones de eliminación de agua. El producto obtenido, sin purificación, se sometió a reducción con borohidruro sódico en etanol. Se obtuvo así la benextramina (1) en forma de base, en cuyo espectro de RMN se observan, además de los grupos de señales equivalen-

tes a las del disulfuro (22), otras correspondientes al anillo aromático (δ 6,5-7,2), al grupo metoxilo (δ 3,83) y al metileno bencílico (δ 3,5). La benextramina así obtenida se convirtió en su tetrahidrocloruro (monohidrato), que se recristalizó de etanol hasta un punto de fusión de 191-193°C, concordante con el de una muestra de benextramina comercial (Aldrich Chemicals); el espectro infrarrojo de los productos sintetizado y comercial también resultó idéntico.

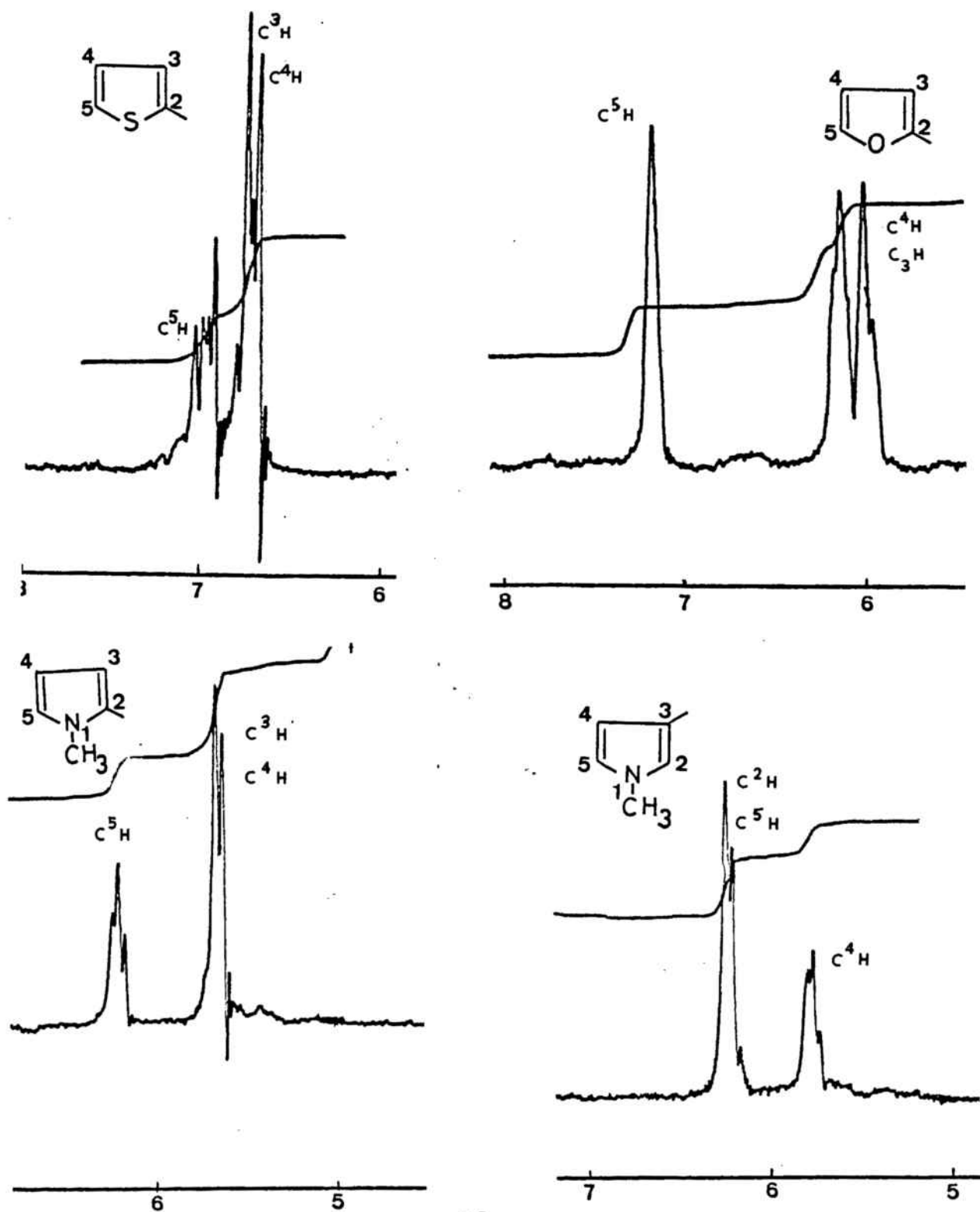
Obtenida ya una muestra patrón de benextramina y comprobada la validez del método sintético descrito para la misma, procedimos a la preparación de los disulfuros de tetraamina heterocíclicos (3 a 7). El compuesto (22) constituye un intermedio común para todos ellos, dado que por reacción con diferentes aldehídos, seguida de reducción, debe conducir a los sistemas deseados. El tiofeno-2-aldehído, el furfural y el indol-3-aldehído son compuestos asequibles comercialmente; la obtención del 1-metilpirrol-2-aldehído se efectuó mediante la reacción de Vilsmeier-Haak del 1-metilpirrol, seguida de separación por destilación.

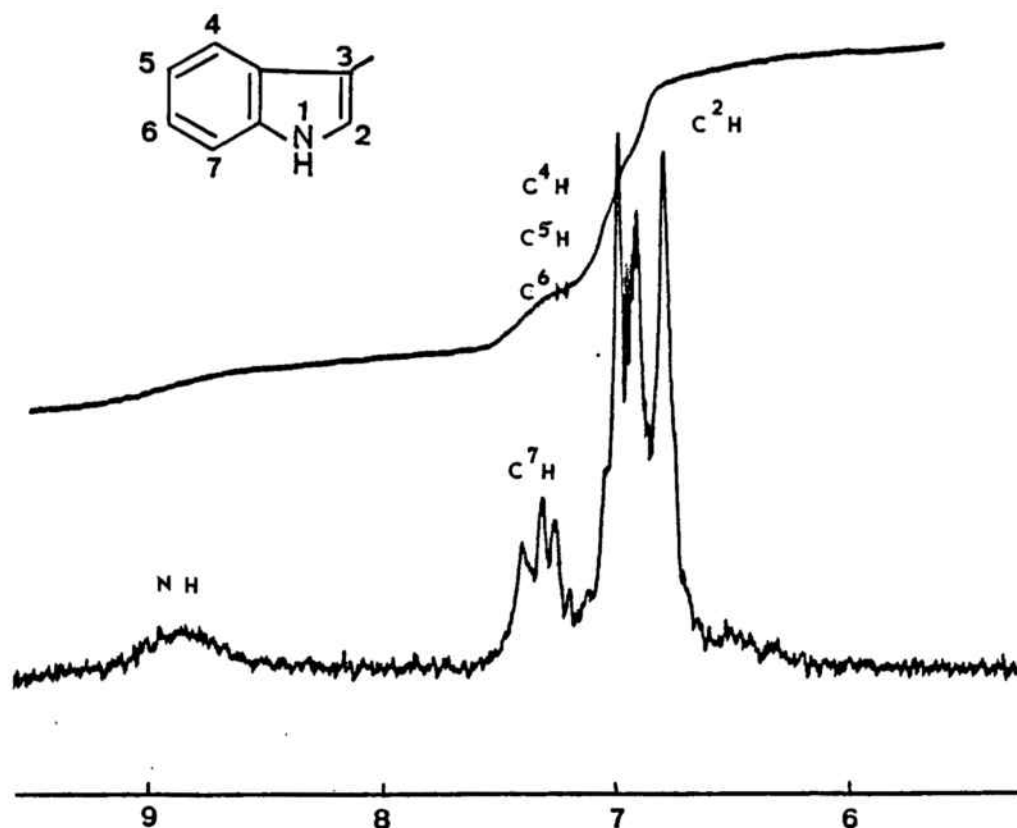
Las diferentes reacciones de condensación se llevaron a cabo en las condiciones descritas anteriormente, es decir, dos equivalentes del aldehído en disolución bencénica y en condiciones de destilación azeotrópica del agua formada. Seguidamente, se evaporó el disolvente y el residuo se trató con un exceso de borohidruro sódico en etanol.

Los rendimientos obtenidos oscilaron entre un 70 y un 90%, aproximadamente. Los disulfuros (3 a 7) se identificaron mediante sus espectros de RMN, en forma de base. Puesto que estos compuestos presentan todos una porción común de 6-aminohexilcistamina, en sus espectros de RMN aparece también una serie de señales comunes entre sí y con las de la benextramina. Así, aproximadamente a δ 1,5 se observa un singulete ancho correspondiente a los grupos metileno centrales de la cadena de hexametilendiamina, mientras que entre δ 2,3 y 3,0 aparecen los grupos metileno contiguos a nitrógeno o azufre (con la excepción del bencílico), en forma de dos multipletes ensanchados. Los protones unidos al nitrógeno, debido a que pueden intercambiarse con rapidez, dan lugar a una única señal cuyo desplazamiento depende de la concentración (enlace de hidrógeno); generalmente se observa entre δ 1 y 1,5. Por otra parte, la posición de la señal correspondiente al grupo metileno bencílico depende ligeramente de la naturaleza del núcleo aromático; en el análogo tiofénico (3) da lugar a un singulete a δ 3,90, en el furánico (4) resuena a 3,66, en los compuestos pirrólicos (5) y (6) lo hace a δ 3,34 y 3,46 respectivamente, y en el indol (7) el grupo metileno resuena a δ 3,87.

Las señales correspondientes a la parte aromática también permiten la identificación de las estructuras 3 a 7 en las que el heterociclo se encuentra sustituido por un grupo alquilo. Así, los compuestos 3, 4 y 5 presentan el patrón de señales y acoplamientos característicos de un tiofeno, furano o pirrol sustituidos en 2, respectivamente (Figura 1). El grupo N-metilo de (5) da lugar a un singulete a δ 3,63. Por

otra parte, en el pirrol (6) se observan dos protones a campos bajos y uno a campos altos, como corresponde a un sistema sustituido en 3; el grupo N-metilo resuena a δ 3,47 ppm. Para el derivado indólico (7) se observan señales correspondientes a los grupos NH, C⁷-H, C²-H y los restantes protones aromáticos (Figura 1).



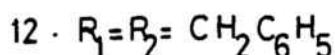
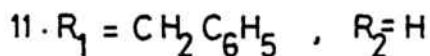
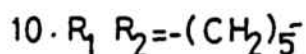
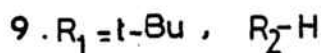
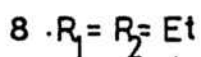
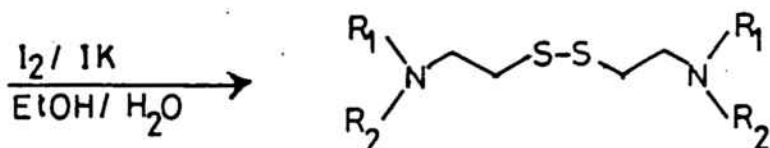
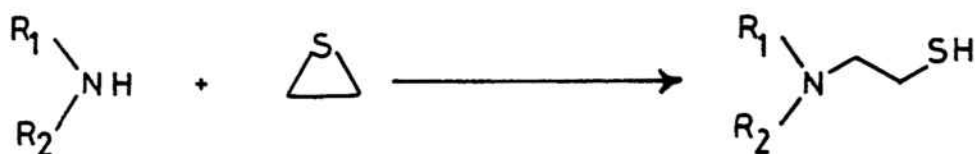


Los disulfuros de tetraamina heterocíclicos (3 a 7) se convirtieron en un derivado sólido (hidrocloruro de (3), oxalato de (4) y (7)), que se recristalizó del disolvente adecuado hasta punto de fusión constante y mancha única en la cromatografía de capa fina; la pureza se comprobó asimismo por análisis elemental. Los análogos pirrólicos (5) y (6) no pudieron derivatizarse, pues al intentar cristalizar tanto el hidrocloruro como el oxalato se observó una rápida descomposición acompañada de la aparición de un intenso color rojo y de la precipitación de materiales resinosos. Por consiguiente, no nos ha sido posible hasta el momento la purificación final de los análogos pirrólicos de la benextramina.

2.2. SINTESIS DE ANALOGOS DE LOS FRAGMENTOS CENTRAL Y TERMINAL DE LA BENEXTRAMINA.

2.2.1. DISULFUROS DE DIAMINA (8-12)

Para la preparación de las cistaminas sustituidas (8 a 12), análogos de la porción central de la benextramina, hemos puesto a punto un método en dos etapas consistente en la mercaptoetilación con tiirano de la amina adecuada primaria o secundaria, seguida de dimerización oxidativa del tiol resultante.



Las aminas de partida para los compuestos (8 a 12) serán respectivamente, la dietilamina, la terc-butilamina, la piperidina, la bencilamina y la dibencilamina. Esta última se obtuvo con buenos rendimientos, por aminación reductiva (Na BH_4) del benzaldehído mediante la bencilamina.¹⁸

La mercaptoetilación de aminas primarias y secundarias es un proceso bien estudiado y descrito en la bibliografía;¹⁹⁻²⁵ así, para la reacción de la piperidina con tiirano se cita un rendimiento del 84%, mientras que la terc-butilamina se mercaptoetila sólo con un 12% de rendimiento, probablemente a causa del elevado impedimento estéreo.²⁶ La reacción se lleva a cabo a reflujo de benceno anhidro, con cantidades equimoleculares de los reactivos (o con un exceso de la amina, para evitar la polimerización del tiol resultante). En nuestro caso hemos encontrado rendimientos similares a los mencionados en el caso de los derivados piperidínico y terc-butílico; los restantes aminotioles se obtuvieron con rendimientos aceptables.

Los aminotioles obtenidos se sometieron, sin purificación a la oxidación por medio de yodo-yoduro potásico en disolución hidroalcohólica. De este modo se obtuvieron los disulfuros de diamina (8 a 12), que se purificaron por recristalización en forma del correspondiente hidrocioruro. En el caso de la N,N,N',N',-tetrabencilcistamina (12), el disulfuro se obtuvo impurificado con dibencilamina, que pudo eliminarse fácilmente por recristalización del producto deseado en éter de petróleo.

La identificación de los disulfuros (8 a 12) se llevó a

cabo por medio de sus espectros de RMN, en forma de base. Así, el derivado dietílico (8) presenta sólo tres señales: un triplete a δ 0,97 debido a los grupos metilo, un cuadruplete a δ 2,45 asignable a los grupos metileno del etilo, y un singulete a δ 2,61 correspondiente a la cadena $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$. El derivado terc-butílico (9) posee un espectro también muy simple, con un singulete a δ 1,02 debido al grupo terc-butilo y un multiplete a δ 2,70 correspondiente a los metilenos de la cadena.

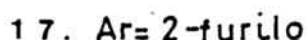
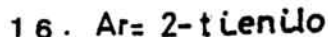
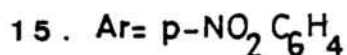
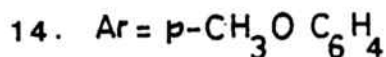
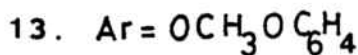
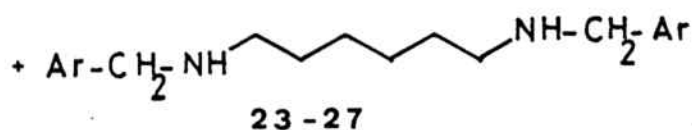
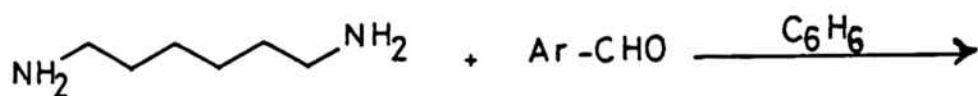
El compuesto (10) da lugar a un espectro algo más complejo, con dos grupos de señales: un singulete ancho a δ 1,45 debido a los metilenos de las posiciones 3, 4 y 5 de la piperidina, y dos multipletes (δ 2,2-2,5 y 2,4-2,9) debidos a los metilenos 2 y 6 de la piperidina y a la cadena $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ respectivamente.

Finalmente, en los espectros de los derivados bencílicos y dibencílico (11) y (12) se observan señales para el anillo bencénico (singulete a δ 7,0-7,1), grupos metileno bencílicos (singulete a 3,61 en (11) y 3,93 en (12) y la cadena central (aproximadamente a δ 2,5-2,7). Lógicamente, el compuesto (11) da lugar a una señal móvil correspondiente a los grupos NH.

2.2.2. N-(ARILMETIL)HEXAMETILENDIAMINAS 13-17.

Para la síntesis de la porción terminal de la benextramina, N-(o-metoxibencil)-1,6-hexanodiamina (13), así como de sus análogos (14) a (17), hemos empleado un proceso de dos pa-

Los consistentes en la condensación de un exceso de 1,6-hexanodiamina con el aldehído adecuado, seguido de reducción de la monoimina resultante.



La reacción se llevó a cabo sin aislamiento de la imina intermedia; en todos los casos se obtuvo una mezcla de tres productos: la hexanodiamina de partida, el monobencil derivado (13 a 17) deseado y el correspondiente producto de disustitución (23-27), formado por reacción de dos moléculas de aldehído con una de la diamina. Aunque la cantidad de producto de disustitución se reduce al aumentar la relación molar entre la 1,6-hexanodiamina y el aldehído, no logramos evitar por

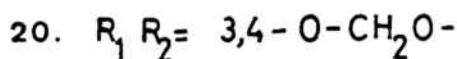
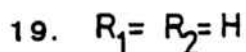
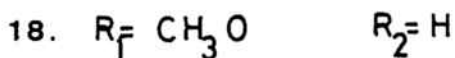
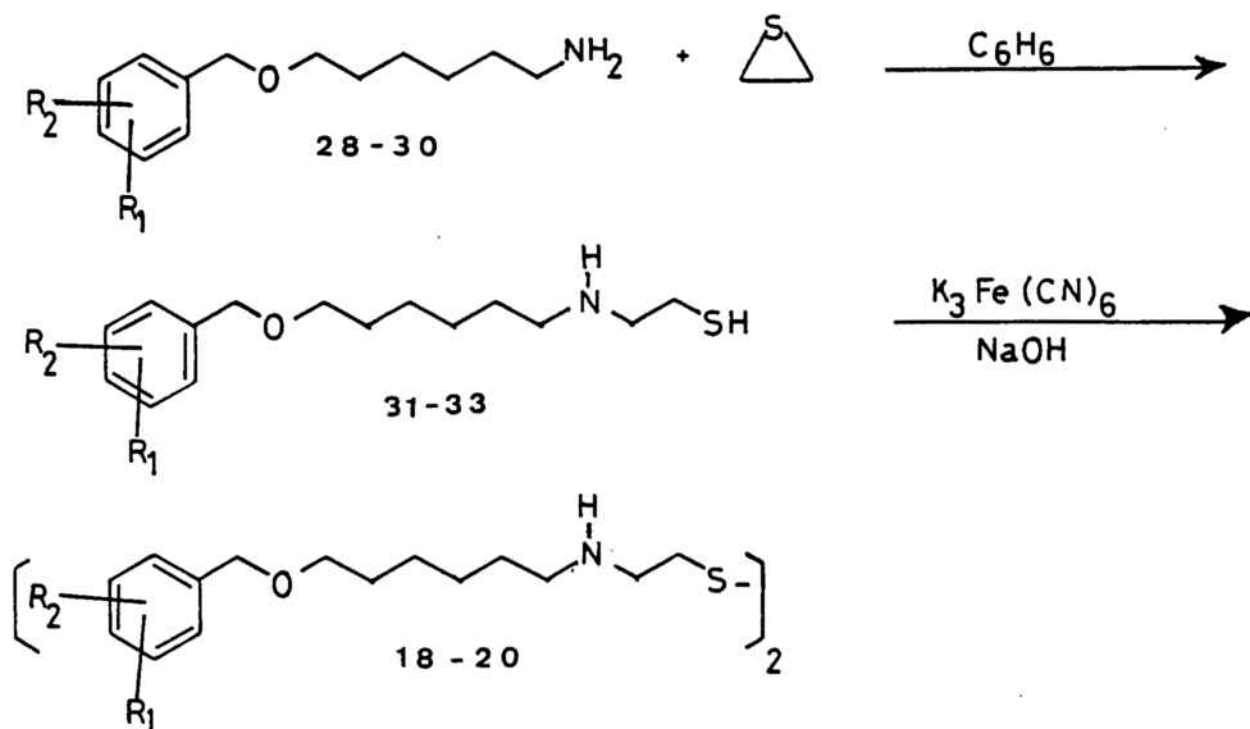
completo su formación en ningún caso. La 1,6-hexanodiamina pudo separarse fácilmente mediante lavados con agua, pero los compuestos simétricos (23-27) debieron separarse por cromatografía en columna.

De este modo pudieron obtenerse las diaminas (13) a (17) con buenos rendimientos y elevado grado de pureza; posteriormente se convirtieron en el correspondiente hidrocloruro.

Como en los casos anteriores, la identificación de los compuestos (13 a 17) se realizó por medio de la espectroscopía de RMN. Así, todos los espectros presentan una serie de señales aproximadamente comunes, correspondientes a los grupos metileno centrales de la cadena hexametilénica (singulete ancho próximo a δ 1,3), a los grupos metileno contiguos a un átomo de nitrógeno (triplete deformado alrededor de δ 2,5) y el grupo metileno bencílico (singulete próximo a δ 3,7). Por otra parte, los anillos aromáticos dan lugar en cada caso a señales características y distintas para todos ellos. Así, el compuesto o-metoxilado (13) presenta un multiplete complejo entre δ 6,5 y 7,2, mientras que el isómero para (14) da lugar a un doble doblete (sistema AB) a δ 6,6 y 7,05. Este mismo tipo de sistema aparece también en el nitroderivado (15), pero desplazado a campos más bajos (δ 7,33 y 7,90) debido al efecto atrayente de electrones del grupo nitro. Los análogos tiofénico (16) y furánico (17) originan sistemas de señales muy parecidos a los que ya se han descrito para los compuestos (3) y (4). (apartado 2.1).

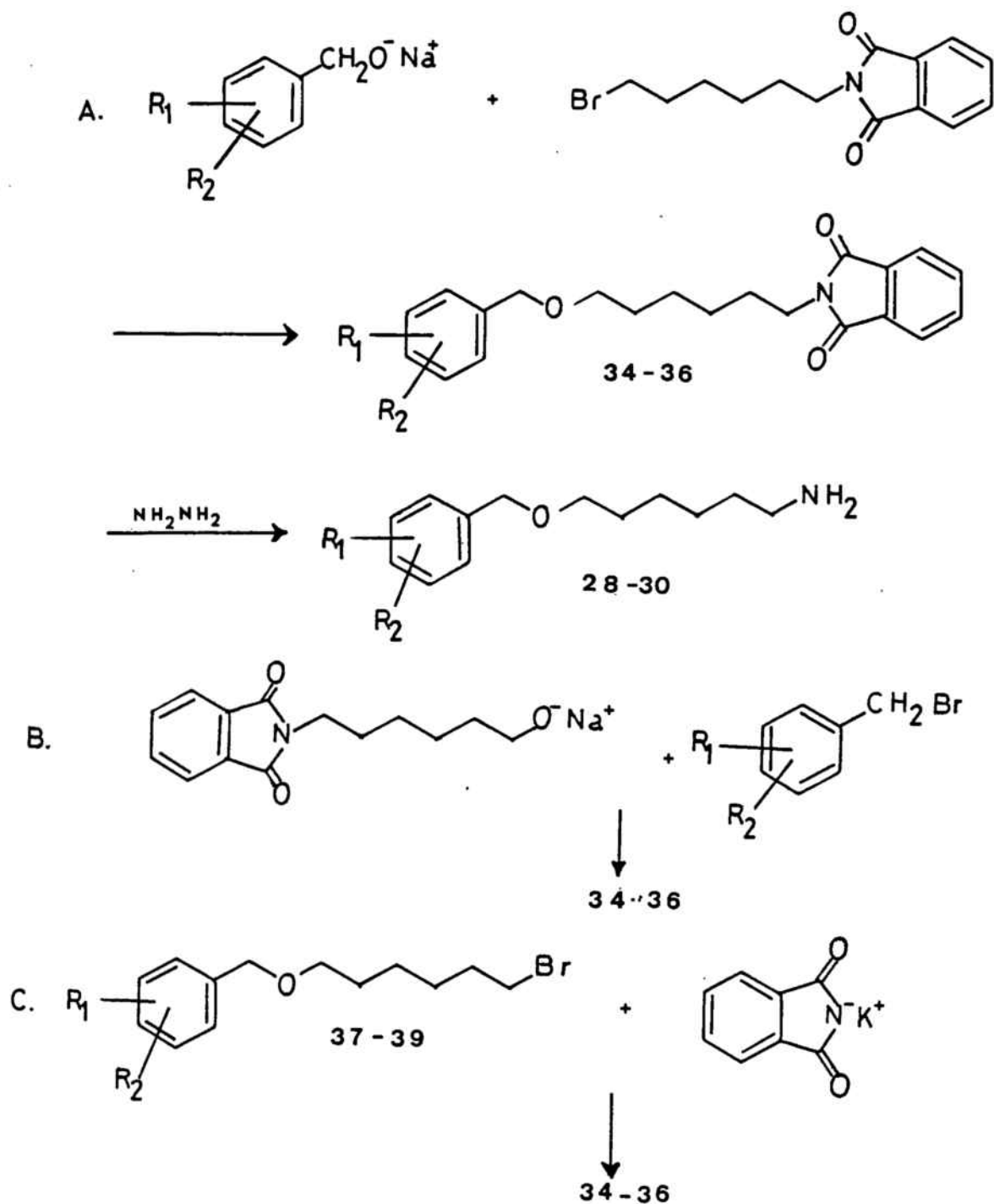
2.3. SINTESIS DE N,N'-BIS(6-BENCILOXIHEXIL)CISTAMINAS (18-20).

La integración del grupo funcional éter, en lugar de la amina secundaria habitual en los disulfuros estudiados hasta ahora, hace que la vía sintética que debemos emplear sea notablemente distinta a las anteriores. De entre las diversas posibilidades que pueden preverse, hemos elegido aquellos procedimientos que parten de una 6-(benciloxi)hexilamina adecuada, cuya mercaptoetilación con tiorano seguida de la dimerización oxidativa debe conducir a los disulfuros (18 a 20) deseados.

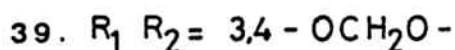
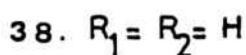
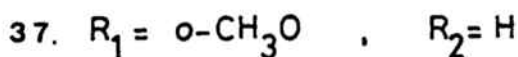
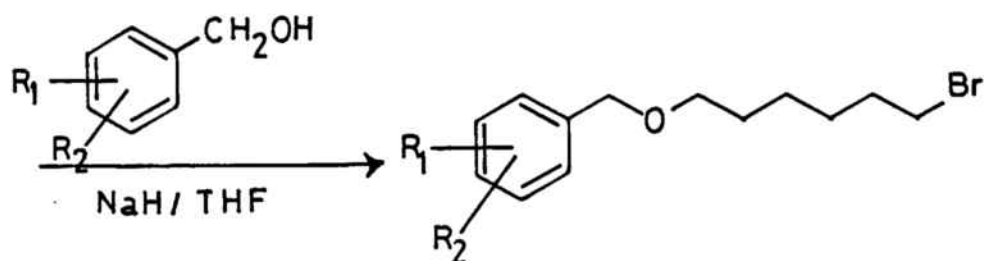
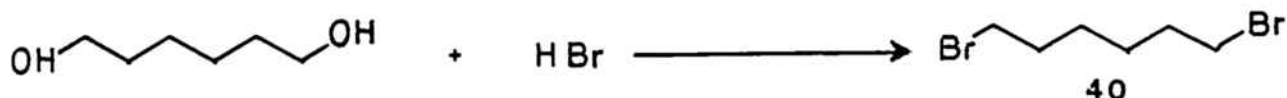


2.3.1. PREPARACION DE LOS AMINOETERES (28-30).

El precursor más inmediato de los aminoéteres (28-30) es, en cada caso, la correspondiente N-(benciloxihexil)ftalimida (34-36). Dicho compuesto, a su vez, puede prepararse a través de diferentes vías alternativas, como son las indicadas en el esquema siguiente.



Los dos primeros métodos presentan el inconveniente de que emplean un alcóxido (condiciones fuertemente alcalinas) en presencia de la ftalimida, lo cual podría dar lugar a la hidrólisis de dicha función. El tercer procedimiento, que puede considerarse una síntesis de Gabriel clásica, consiste en la reacción de un bromoéter adecuado (37-39) con ftalimida potásica y, a priori, no presenta ningún inconveniente previsible. Por consiguiente, procedimos a la obtención de los bromoéteres (37-39) por reacción de Williamson a partir del 1,6-dibromohexano (40). Este, a su vez, se preparó por reacción del 1,6-hexanodiol con ácido bromhídrico concentrado.²⁷



El 1,6-dibromohexano (40) se purificó por destilación a presión reducida. Para la reacción de Williamson²⁸ se utilizó un exceso de dibromuro, de modo que se obtuviese mayori-

tariamente el producto de monosustitución deseado. Como es lógico los éteres (37 a 39) resultantes se hubieron de separar del dibromuro de partida, lo que se consiguió por destilación de éste a presión reducida.

En el espectro de RMN de los bromoéteres (37-39) se observa una señal compleja entre δ 1,1 y 2,0 correspondiente a los cuatro grupos metileno centrales, un multiplete (dos tripletes deformados) próximo a δ 3,3 y debido a los grupos CH_2Br y OCH_2 , muy parecidos en desplazamiento químico, y un singulete (δ 4,32 , 4,33 y 4,20 para (37), (38) y (39), respectivamente) correspondiente al grupo metileno bencílico. El grupo aromático y sus sustituyentes dan lugar a señales características de cada compuesto.

La reacción de los bromoéteres (37 a 39) con ftalimida potásica²⁹, primer paso de la síntesis de Gabriel de aminas primarias, se llevó a cabo en el seno de dimetilformamida, disolvente dipolar aprótico que favorece las reacciones de sustitución nucleófila como la indicada. Las N-(benciloxihexil) ftalimidias (34 a 36) se obtuvieron con buenos resultados como sólidos de bajo punto de fusión, que se purificaron por recristalización en n-hexano. En los espectros de RMN de las ftalimidias (34 a 36) se presentan, como características diferenciales más importantes con respecto a los bromuros (37 a 39) de partida, una señal (multiplete simétrico) próxima a δ 7,7 correspondiente a los protones del núcleo de ftalimida, y un desplazamiento a campos ligeramente más bajos (0.1 -0.2ppm) de la señal correspondiente al grupo metileno terminal, ahora unido al átomo de nitrógeno de ftalimida. Por otra parte,

en el espectro de IR de los compuestos (34 a 36) se observan las absorciones características de la función imida.

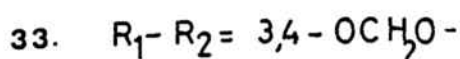
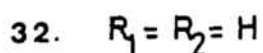
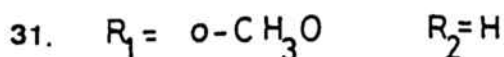
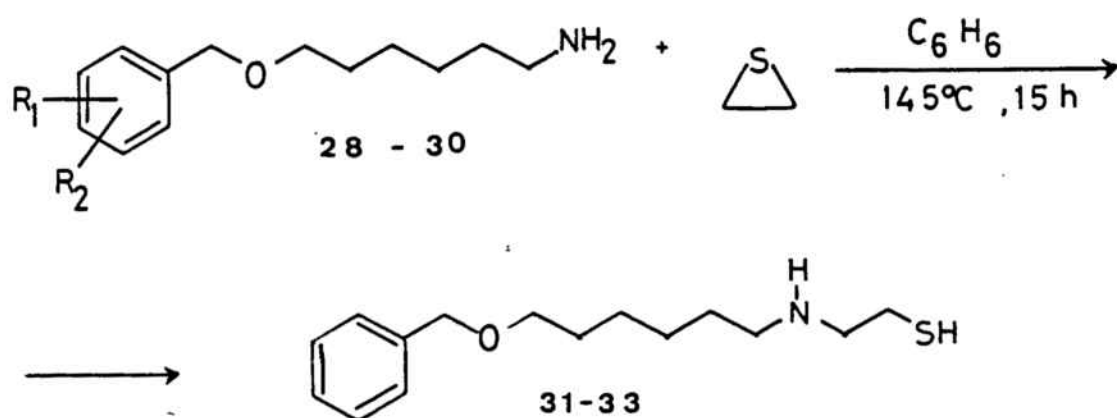
La conversión de las ftalimidas (34 a 36) en las correspondientes aminas primarias (28 a 30) se llevó a cabo por hidracinólisis. De entre los diferentes métodos que permiten la apertura de la función imida, el tratamiento con hidracina en disolución etanólica constituye el más selectivo y menos enérgico, por lo que suele ser el procedimiento de elección para llevar a cabo la segunda parte de la síntesis de Gabriel. En nuestro caso, los rendimientos obtenidos fueron excelentes y las aminas primarias (28-30) se purificaron por destilación a presión reducida. Como en anteriores ocasiones, las aminas (28-30) se identificaron por medio de sus espectros de RMN. Así éstos presentan una serie de señales comunes a los tres compuestos, como son una señal ancha entre δ 1,2 y 1,5, debida a los cuatro grupos metileno centrales, un singulete móvil para los protones del grupo amino, un triplete deformado a δ 2,5 debido al metileno terminal CH_2NH_2 , otro triplete a δ 3,3 para el grupo $-\text{O}-\text{CH}_2-$ y un singulete próximo a δ 4,3 correspondiente al grupo metileno bencílico.

Las señales que permiten la diferenciación de los aminoéteres (28-30) son las correspondientes al núcleo aromático y sus sustituyentes: un multiplete (δ 6,46 - 7,33) y un singulete (δ 3,63 , OCH_3) para 28, un singulete (δ 7,05) para 29, y un doblete y un singulete superpuestos (δ 6,60), acompañados de un singulete (δ 5,76) para el grupo metilendioxi, en el caso de (30).

2.3.2. ANALOGOS OXIGENADOS DE LA BENEXTRAMINA.

La mercaptoetilación de las aminas primarias (28)-(30) se llevó a cabo con tiirano en benceno a reflujo, como en ocasiones anteriores. No obstante, los rendimientos obtenidos fueron muy bajos, debido a que la reacción tuvo lugar sólo parcialmente. En general, en la bibliografía se encuentra descrito que la reacción del tiirano con otras aminas que posean grupos polares (hidroxilo,éter,amino...) en la misma molécula suele transcurrir con rendimientos inferiores a los encontrados para alquilaminas sencillas.²⁶

En nuestro caso, la reacción se logró optimizar, alcanzando rendimientos próximos al 70%, al efectuarla en un reactor de tubo cerrado, a temperaturas de 135-140°C durante 15-20 horas. No obstante, el producto obtenido se encontró en todos los casos parcialmente impurificado por polimeros procedentes de la



mercaptoetilación sucesiva con varias moléculas de tiirano; con el fin de minimizar el contenido de impurezas, se empleó normalmente un ligero exceso molar de la amina de partida con respecto al tiirano.

La diferencia más notable en los espectros de RMN de los aminotioles (31-33) con respecto a las aminas (28-30) consiste en la aparición de una señal correspondiente a los dos grupos metilenos de la cadena de etanotiol, a δ 2,4-2,8 y superpuesta con la señal correspondiente al grupo CH_2N terminal. El resto del espectro resulta prácticamente idéntico al de la amina de partida respectiva.

La obtención de los disulfuros (18)-(20) se llevó a cabo por tratamiento oxidativo de los aminotioles correspondientes (31-33) con ferricianuro potásico en medio alcalino. La reacción transcurrió con rendimientos aceptables y los disulfuros de diamina (18)-(20), productos aceitosos de elevada viscosidad, se purificaron a través de su conversión en un derivado sólido (oxalato de (18) y (20), hidrocloreuro de (19)), seguida de recristalización . Cuando la recristalización de la sal se llevó a cabo en metanol o metanol-agua, los disulfuros anteriores no se lograron purificar por completo, dado que la cromatografía en capa fina indicaba la presencia de impurezas de polímeros. No obstante, los compuestos (18)-(20) pudieron obtenerse con un grado de pureza suficiente, comprobado por cromatografía en capa fina y análisis elemental, al efectuar la recristalización de sus derivados en agua.

3. VALORACIONES FARMACOLOGICAS

3.1. DISULFUROS DE TETRAAMINA Y DIAMINA.

La valoración biológica de los disulfuros de tetraamina sintetizados en el presente trabajo la hemos realizado por el método descrito en la bibliografía por Belleau y Melchiorre para la benextramina y sus análogos; de este modo, se hace posible la comparación entre nuestros resultados y la potencia bloqueadora de las moléculas previamente descritas.³

El procedimiento de ensayo emplea el conducto deferente de rata, suspendido a 32°C en un baño de órganos con disolución de Krebs-Hukovik y aireado con carbógeno. El órgano se somete a una tensión de 0,5 g. y, tras un período de estabilización con frecuentes lavados, se trata con noradrenalina en concentraciones acumulativas desde 10^{-7} μM hasta 10^{-4} μM . La contracción del órgano, registrada mediante un transductor isométrico, nos proporciona la curva patrón de respuesta a la noradrenalina. Seguidamente se incuba el órgano con el disulfuro a ensayar, durante 30 minutos, se lava y se repite la valoración con noradrenalina. La respuesta frente al antagonista irreversible se expresa como el porcentaje de reducción de la respuesta máxima frente al agonista.

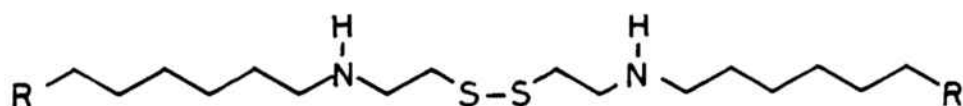
En la bibliografía se encuentra que la benextramina (1) a una concentración en el baño de 20 μM y en las anteriores condiciones, produce una inhibición total (100%) de la respuesta del conducto deferente de rata frente a la noradrenalina.³ Con el fin de establecer una comparación entre nuestros resultados y los descritos en la bibliografía, procedimos a repetir el ensayo de la benextramina patrón (Aldrich Chemicals),

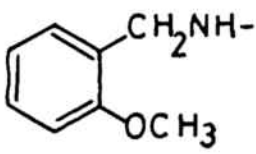
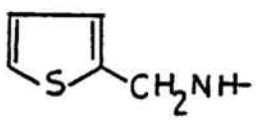
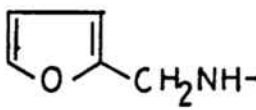
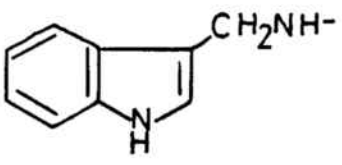
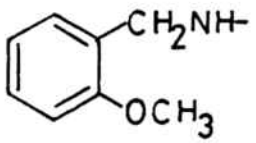
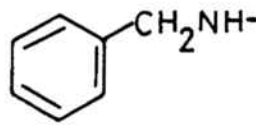
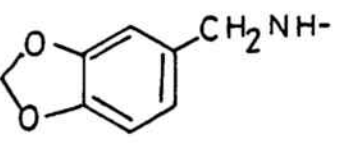
así como de la obtenida en nuestro laboratorio. En ambos casos se obtuvieron resultados plenamente concordantes entre sí y con los anteriormente descritos, lo que indicó que el método de valoración seguido era correcto.

Seguidamente pasamos a efectuar el ensayo de una parte de los compuestos problema cuya síntesis se ha descrito en el capítulo anterior, en concreto (3), (4), (7), (18), (19), y (20). La valoración farmacológica de los restantes disulfuros forma parte de otro trabajo de licenciatura realizado en nuestro Departamento. Los disulfuros de tetraamina o de diamina (3), (4), (7) y (18-20) se ensayaron inicialmente a una concentración de 20 μM , igual a la empleada con el patrón de benextramina, de modo que resultase posible la comparación de su potencia. En aquellos casos en que el compuesto así ensayado resultó inactivo o muy poco activo, se repitió su valoración a una concentración cinco veces superior (100 μM), con el fin de poder establecer también una escala de actividad dentro de los compuestos menos bloqueadores.

Los resultados obtenidos se reúnen en la siguiente Tabla; cada uno de los resultados indicados es el promedio de al menos cuatro determinaciones concordantes.

TABLA.1. Porcentaje de inhibición de la respuesta máxima a la noradrenalina en conducto deferente de rata.



COMPUESTO	R	% INHIBICION		
		100 μ M	20 μ M	6 μ M
1		-	100	35
3		-	70	-
4		-	100	79
7		46	0	-
18		-	58	-
19		-	60	-
20		45	-	-

3.2. ARILMETIL HEXANODIAMINAS.

La valoración farmacológica de arilmetilhexanodiaminas, análogos de la porción terminal de la benextramina, no puede realizarse mediante el ensayo descrito para los disulfuros de tetraamina, dado que éste pone de manifiesto únicamente las propiedades como bloqueador irreversible del receptor- α . Los compuestos (13) a (17), por carecer de la función disulfuro, no serán capaces de formar un enlace covalente con la biofase y, por consiguiente, su potencial acción habrá de ser de tipo reversible.

Así pues, para este tipo de compuestos elegimos un ensayo farmacológico destinado a evaluar la potencia antagonista reversible frente a la noradrenalina, en el conducto deferente de rata. Este órgano se escogió por analogía con el empleado en la valoración de la benextramina y sus análogos, dado que si estos actúan sobre el centro activo del receptor adrenérgico α , es de esperar que los compuestos (13) a (17) presenten cierta acción sobre dicho receptor, y debe emplearse un tejido que contenga receptores lo más similares posibles en ambos casos.

Las condiciones de montaje y estabilización del órgano fueron parecidas a las que hemos descrito en el apartado anterior. Una vez realizadas dos curvas patrón acumulativas frente a la noradrenalina (de 0,1 μ M a 100 μ M), se adiciona el antagonista a ensayar (0,1 μ M), se incuba durante treinta minutos y, sin lavar el órgano, se procede a realizar una curva acumulativa frente a la noradrenalina. El proceso se repite con concentraciones crecientes del compuesto problema (1

μM , 10 μM , 100 μM , y 1 mM).

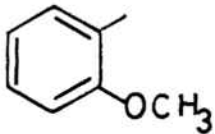
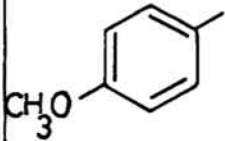

En estas condiciones se han valorado la N-(o-metoxiben-
cil)-1,6-hexanodiamina (13), su isómero sustituido en para
(14), y la N-(2-tenil)-1,6-hexanodiamina (16).

Estos compuestos no han mostrado actividad como antago-
nistas competitivos de la noradrenalina, en ninguna de las
concentraciones ensayadas. Los metoxiderivados (13) y (14)
a dosis bajas provocan una ligera potenciación del efecto má-
ximo de la noradrenalina; cuando la concentración empleada
fue muy elevada (100-1000 μM) se observó una inhibición no
competitiva del agonismo de la noradrenalina; la reducción
porcentual del efecto máximo producida por ésta se indica en
la Tabla-2.

Por otra parte, el compuesto tiofénico (16) resultó un
débil inhibidor no competitivo de la noradrenalina en el con-
ducto deferente de rata; en la Tabla-2 se indica el porcentaje
de reducción del efecto máximo producido por el agonista.

TABLA 2. Modificación del efecto máximo de la noradrenalina producido por las diaminas (13), (14) y (16).



COMPUESTO	Ar	% POTENCIACION(+) o INHIBICION(-)				
		0,1 μM	1 μM	10 μM	100 μM	1000 μM
13		+10	+15	+20	+15	-50
14		+6	+8	+10	0	+25
16		-9	-17	-28	-24	-

3.3. RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

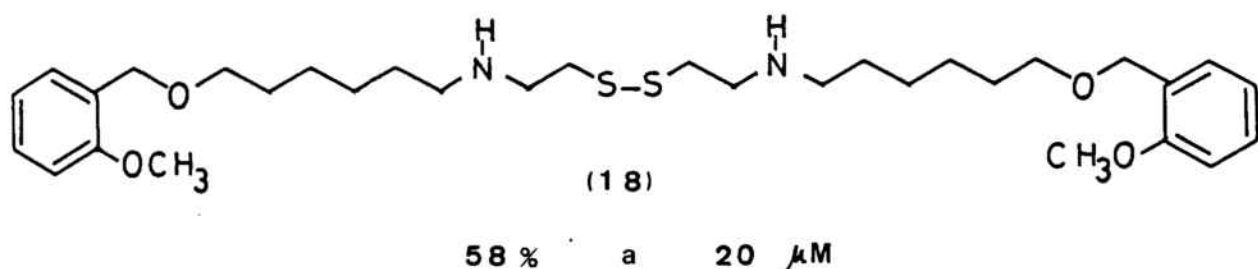
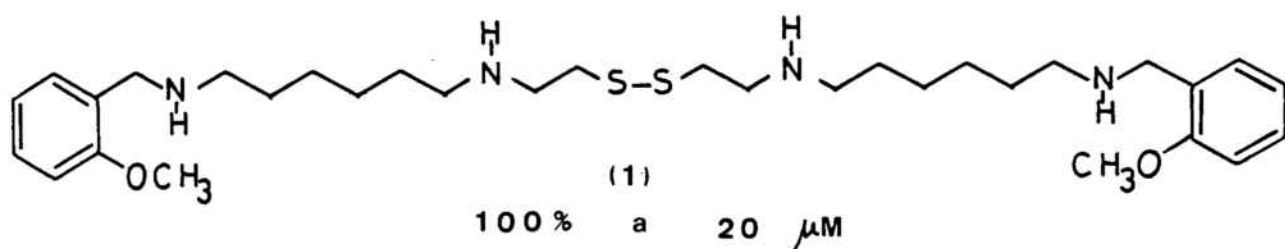
El presente trabajo de Licenciatura se encuadra en un proyecto de investigación más amplio que se viene realizando en nuestro Laboratorio. Dentro de dicho proyecto, se hallan en curso otros trabajos dirigidos a la síntesis de disulfuros de tetraamina y a la evaluación de su potencia bloqueadora

del receptor adrenérgico α ; como ya hemos indicado, el ensayo farmacológico de parte de los compuestos cuya síntesis hemos descrito aquí forma parte de otro trabajo de Licenciatura, en el que tratan de establecer asimismo las correspondientes relaciones entre estructura química y actividad biológica. Por consiguiente, nos limitaremos aquí a enumerar brevemente algunas de las consecuencias que pueden deducirse de los valores de actividad bloqueadora α que hemos hallado experimentalmente dentro de este mismo trabajo y que se han indicado en las anteriores tablas 1 y 2.

Por lo que se refiere a los disulfuros análogos heterocíclicos de la benextramina (3), (4) y (7), presentan una actividad bloqueadora irreversible de los receptores adrenérgicos α del conducto deferente de rata; en los derivados tiofénico (3) y furánico (4), esta actividad resulta comparable a la del prototipo benextramina (1), hasta ahora la molécula más potente que se conoce dentro de la clase de los disulfuros de tetraamina. La comparación de la actividad bloqueadora de la benextramina y de su análogo furánico (4), realizada a una concentración inferior de $6 \mu\text{M}$ en el baño de órganos, resulta claramente favorable al segundo compuesto, que mantiene una potencia bloqueadora del 79%, mientras que en el caso de la benextramina ésta se reduce hasta un 35%. En cuanto al análogo indólico (7), resulta inactivo a una concentración de $20 \mu\text{M}$ y ligeramente activo a $100 \mu\text{M}$; no obstante, este resultado no puede considerarse como totalmente significativo, dado que el disulfuro de tetraamina (7) (oxalato) es un compuesto muy poco soluble en agua y, durante su valoración, se observó un enturbiamiento en el baño de órganos

indicativo de su separación en forma de precipitado.

Los restantes disulfuros (18)-(20) ensayados en el presente trabajo, en los que los grupos amino terminales de la benextramina y sus análogos se han sustituido por átomos de oxígeno, presentan una significativa actividad bloqueadora irreversible, que permite clasificarlos como moderadamente activos en relación al prototipo. En particular, la comparación entre la benextramina (1) (bloqueo del 100% a 20 μM) y su análogo oxigenado (18) (58% a la misma concentración), indican que los grupos amino terminales de los disulfuros de tetraamina no son en absoluto imprescindibles para su actividad biológica.



Los anteriores resultados arrojan serias dudas acerca del modelo de actuación de la benextramina a nivel molecular propuesto por Belleau y Melchiorre. Así, como se ha puesto de manifiesto en la introducción de esta Tesina, dichos autores proponen que los átomos de nitrógeno terminales de los disulfuros de tetraamina podrían asociarse al centro anió-

co receptor del nitrógeno de las catecolaminas; nuestros resultados no indican un mecanismo de este tipo (antagonismo reversible seguido de otro irreversible), dado que la elevada actividad de derivados heterocíclicos como (3) ó (4), incluso superior a la de la benextramina en el segundo caso, no puede explicarse por un parecido estructural entre la porción de tenil o furfurilamina con las catecolaminas neurotransmisoras. Más concluyente aún, el análogo oxigenado (18) de la benextramina carece de los átomos de nitrógeno en cuestión y, en cambio, conserva gran parte de la actividad bloqueadora adrenérgica. La posibilidad de que ambos compuestos, benextramina y (18), actúen a través de la unión con zonas aceptoras distintas resulta bastante remota, dado que se trata de bioisómeros de estructura idéntica, salvo por la modificación mencionada.

Finalmente, la falta de actividad bloqueadora competitiva hallada para las arilmetilhexanodiaminas (13), (14) y (16) indica una vez más la falta de relación farmacológica entre las catecolaminas y la porción terminal de la benextramina o sus análogos. La acción bloqueadora no competitiva hallada para dosis elevadas de los compuestos (13), (14) y en el derivado (16) ha de deberse a mecanismos distintos a la inhibición directa del centro de unión de las catecolaminas, debido precisamente a su carácter no competitivo (reducción del efecto máximo) y a su escasa dependencia de la dosis de antagonista; la intensidad del efecto prácticamente no se modifica al llevar a cabo el ensayo a una concentración 100 veces superior.

Por todo lo indicado, nos inclinamos a aceptar un meca-

nismo alostérico para la acción irreversible de los disulfuros de poliamina, por el cual éstos formarían un enlace covalente estable con un grupo tiol de la biofase, situado en una zona independiente del centro de unión de las catecolaminas.

La unión fármaco-biofase resultante daría lugar a un cambio de conformación cuya consecuencia final consiste en la inhibición de la contracción muscular; está por demostrar cuál es el proceso molecular concreto (entrada de iones Ca^{2+} asociación de las catecolaminas, etc.) que queda bloqueado.

4. PARTE EXPERIMENTAL

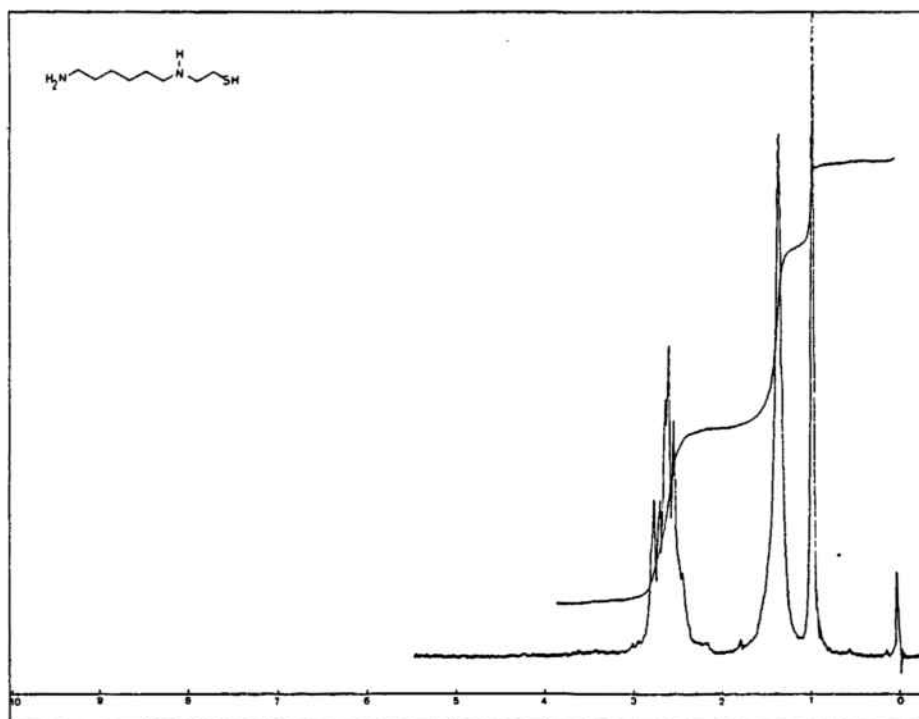
4.1. Benextramina y análogos heterocíclicos.

6-aminohexilcisteamina (21)

En un matraz de 500 ml, equipado con entrada de gases, refrigerante de reflujo y embudo de adición lleno de cloruro cálcico se disponen 154 g (1,32 mmoles) de 1,6-hexanodiamina previamente destilada y 200 ml de benceno anhidro. La mezcla se mantiene a temperatura de reflujo aproximadamente una hora, a fin de eliminar la posible agua que acompaña a la amina. A continuación se enfría el matraz de reacción con hielo y se adiciona lentamente 9,91 g (0,165 moles) de tiorano disueltos en 60 ml de benceno anhidro, procurando que durante la adición la temperatura no supere los 50°C. Se deja la mezcla a temperatura de reflujo durante 3 horas y, después de evaporar el benceno, se destila el producto obtenido a presión reducida para eliminar el exceso de hexametildiamina. (p. eb. 100-105°C a 10-15 mm de Hg).

El residuo se destila nuevamente a una presión de 0,65 mm de Hg (p. eb. 140-150°C), con lo que se recogen 17,11 g de un líquido incoloro que se identifica como la cisteamina esperada (21). (Rendimiento 58,9%).

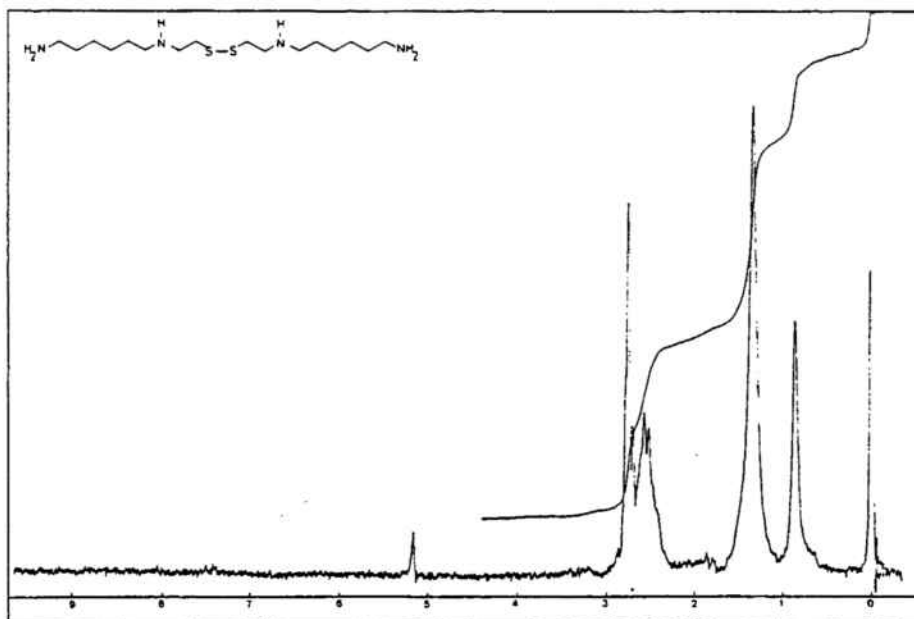
RMN (CCl₄) : δ 1,02 (s, 4H, NH y SH); 1,3-1,53 (sa, 8H, CH₂ centrales); 2,30-3,00 (m, 8H, CH₂-N y CH₂S-).



Bis(6-aminohexil)cistamina (22)

Se prepara una disolución de 17,11 g. del compuesto (21) en 224 ml de agua y se ajusta su pH a 8-9 con hidróxido sódico 2 N. Paralelamente, se prepara otra disolución de 38,32 g. (0,1164 moles) de ferricianuro potásico en 150 ml de agua, que se adiciona sobre la anterior. La mezcla así obtenida, se deja en reposo durante 30 minutos a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se añaden 84,16 g. de hidróxido sódico, procurando que la temperatura no se eleve, por medio de un baño de hielo. Seguidamente se satura la mezcla con cloruro sódico y se extrae con cloruro de metileno; los extractos reunidos se lavan con disolución igualmente saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. Obtenemos 15,30 g. de un residuo oleoso amarillento de alta viscosidad. (Rendimiento 90,5%).

RMN (CCl_4): δ 0,83 (s, 6H, NH y NH_2); 1,43 (sa, 16H, CH_2 centrales); 2,40-2,90 (m, 16H, CH_2N y CH_2S).



Obtención de N,N-Bis(6-(heteroaryl)hexil)cistaminas.

Método general

En un matraz equipado con un embudo lleno de cloruro cálcico y refrigerante de reflujo se disponen 0,01 moles del compuesto (22), disueltos en 140 ml de benceno destilado. A la disolución anterior se añaden lentamente (mediante un embudo de adición) 0,02 moles del aldehído correspondiente, disueltos en 90 ml de benceno destilado. La mezcla así obtenida se deja a temperatura de reflujo durante 5 horas. El benceno se evapora a presión reducida y el residuo obtenido se redissuelve con 160 ml de etanol destilado. Procurando que la mezcla se mantenga

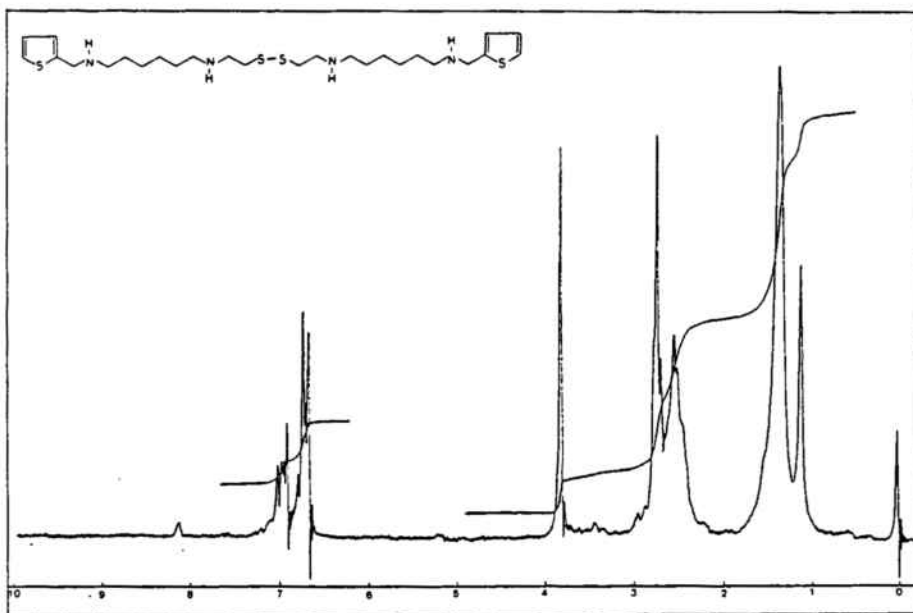
a una temperatura próxima a los 0°C, se añaden lentamente 0,907 g. (0,024 moles) de borohidruro sódico. Terminada la adición, se mantiene en agitación durante una hora a temperatura ambiente.

A la reacción se le añade ácido clorhídrico concentrado hasta pH ácido (durante esta adición se enfría el matraz con hielo) y seguidamente evaporamos el etanol a presión reducida; el residuo que se obtiene se extrae con sucesivas porciones de cloruro de metileno, separandose una capa no aminada. Los extractos acuosos se alcalinizan con hidróxido sódico 2N y se vuelve a extraer con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se lavan con agua saturada de cloruro sódico, se secan, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida.

N,N-Bis(6-(2-tenil-amino)-n-hexil)cistamina (3)

Se prepara siguiendo el método general anteriormente expuesto, a partir de 3,55 g. (10 mmoles) de N,N-Bis(6-aminohexil)cistamina (22) y 2,5 g. (22 mmoles) de tiofeno-2-aldehído. La imina resultante se reduce con 0,95 g. (25,13 mmoles) de borohidruro sódico. Se obtienen 3,71 g. de un aceite amarillento identificado como la cistamina (3). (Rendimiento 67,2%).

RMN (CCl₄) : 1,10 ppm (s, 4H, NH); 1,35 (sa, 16H, CH₂ centrales); 2,40-2,80 (m, 16H, CH₂N y CH₂S); 3,80 (s, 4H, Ar-CH₂-N-); 6,63-7,00 (m, 6H, tiofeno).



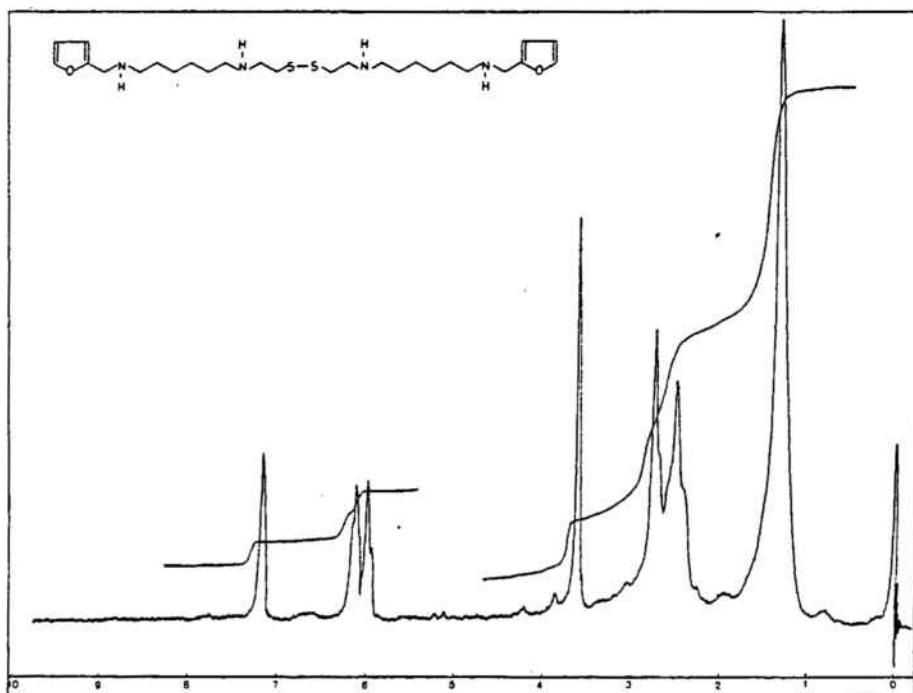
IR (base, CHCl_3):



N,N-Bis(6-furfurilamino)-n-hexil)cistamina (4)

Se parte de 2,98 g. (8,25 mmoles) de la tetraamina (22), 1,73 g. (18 mmoles) de furfural (previamente destilado a una presión de 30 mm de Hg y temperatura 70-74°C) y, para la posterior reducción, disponemos de 0,76 g. (20 mmoles) de borohidruro sódico. Obtuvimos 0,98 g. de N,N-Bis(6-furfurilamino)-n-hexil)cistamina (4) en forma de un aceite amarillento de alta viscosidad. (Rendimiento 75%).

RMN (CCl_4): δ 1,36 (s, 20H, CH_2 centrales y NH); 2,32-2,83 (m, 16H, CH_2 -N y CH_2 S); 3,61 (s, 4H, CH_2 Ar); 6,08 (d, 4H posiciones 3,4 y 3',4' del furano); 7,16 (s, 2H posiciones 5 y 5' del furano).

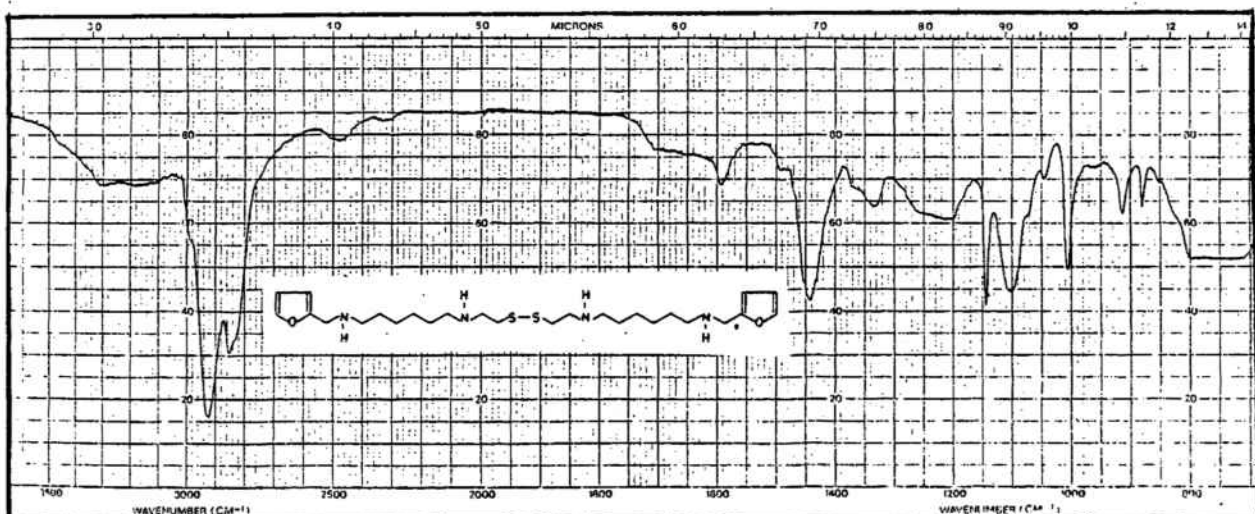


La base correspondiente del producto (4), se convierte en el respectivo oxalato, tratando un equivalente de base con

cuatro equivalentes de una disolución de ácido oxálico en éter al 2,5% P/V. La sal se purifica por recristalización en metanol absoluto y agua, hasta punto de fusión constante de 221-223°C.

Análisis elemental calculado para $C_{34}H_{54}O_{18}N_4S_2$: C, 46,98%; H, 6,25%; N, 6,43%. Encontrado: C, 47,11%; H, 6,33%; N, 6,46%.

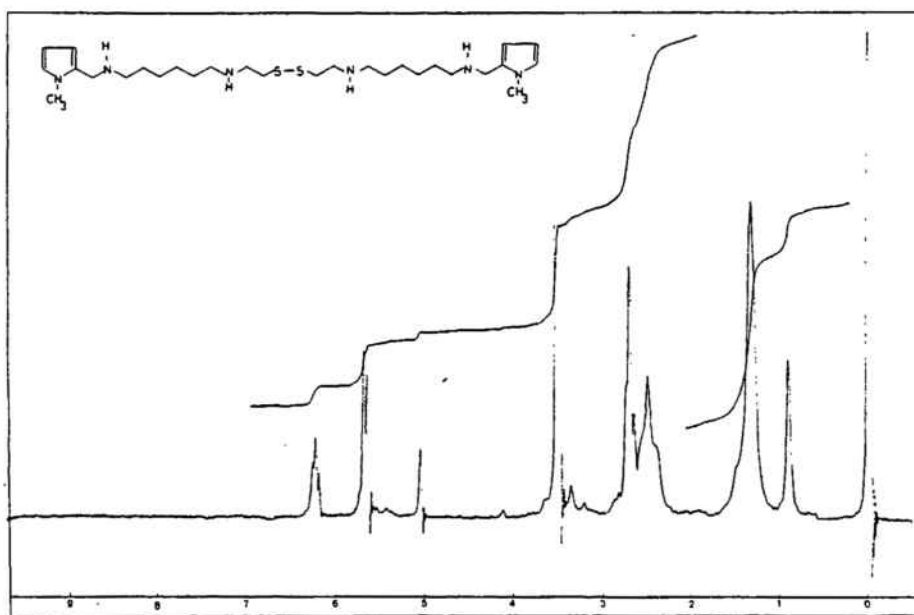
IR (base, $CHCl_3$):



N,N-Bis(6-(1-metil-2-pirrolilmetilamino)-n-hexil)cistamina (5)

Por el mismo método descrito y partiendo de 5g del compuesto (22) (14,2 mmoles) y 3,11 g (28,4 mmoles) de N-metilpirrol-2-aldehído, obtenemos la diimina correspondiente, que reducimos con 1,40 g (36,9 mmoles) de borohidruro sódico y nos rinde 6,12 g. de la cistamina (5). (Rendimiento 80,5%).

RMN (CCl_4): δ 0,90 ppm (s, 4H, NH); 1,36 (sa, 16H, CH_2 centrales); 2,35-2,76 (m, 16H, CH_2N y CH_2S); 3,34 (s, 10H CH_3N y Ar- CH_2); 5,67 (d, 4H, metilenos posiciones 3,4 y 3',4' del pirrol); 6,33 (sa, 2H de posiciones 5,5' del pirrol).

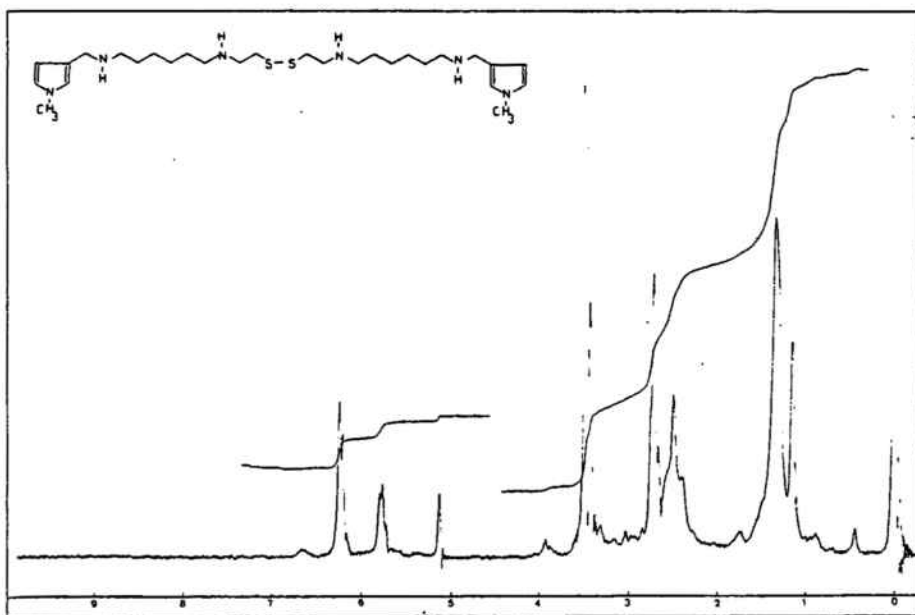


La conversión de la base (5) en una sal cristalina no fue posible, ya que se descompuso parcialmente durante la recristalización.

N,N'-Bis(6-(1-metil-3-pirrolilmetilamino)-n-hexil)cistamina (6)

Partimos de 2,92 g (8,3 mmoles) del compuesto (22) y 1,8 g (16,7 mmoles) de 1-metilpirrol-3-aldehído; la diimina correspondiente la reducimos con 0,76 g (20 mmoles) de borohidruro sódico. Obtenemos 4,14 g de la cistamina (6) esperada. (Rendimiento 90,8%).

RMN (CCl_4) : δ 1,01 ppm (s, 4H, NH); 1,36 (s, 16H, CH_2 centrales); 2,38-2,83 (m, 16H, CH_2N y CH_2S); 3,46 (m, 10H, CH_3N y Ar- CH_2); 5,76 (m, 2H, posiciones 4 y 4' del pirrol); 6,16-6,33 (sa, 4H, CH posiciones 2,5 y 2',5' del pirrol)



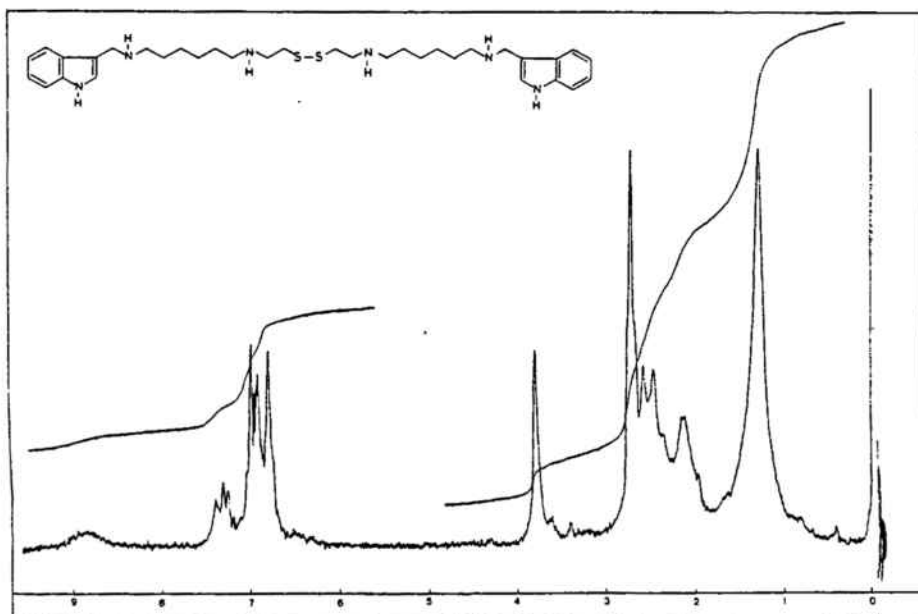
Al igual que el isómero anterior, la purificación fue imposible por descomposición de los derivados salinos.

N,N'-Bis(6-(3-indolilmetilamino)-n-hexil)cistamina. (7)

Disponemos de 3,84 g. (10,9 mmoles) del producto (22) y 3,19 g (22 mmoles) de 3-indolil-aldehído; la diimina resultante se reduce con 0,87 g (23 mmoles) de borohidruro sódico. Obtenemos finalmente 4,11 g de un aceite amarillo identificado como la cistamina (7). (Rendimiento 80,5%).

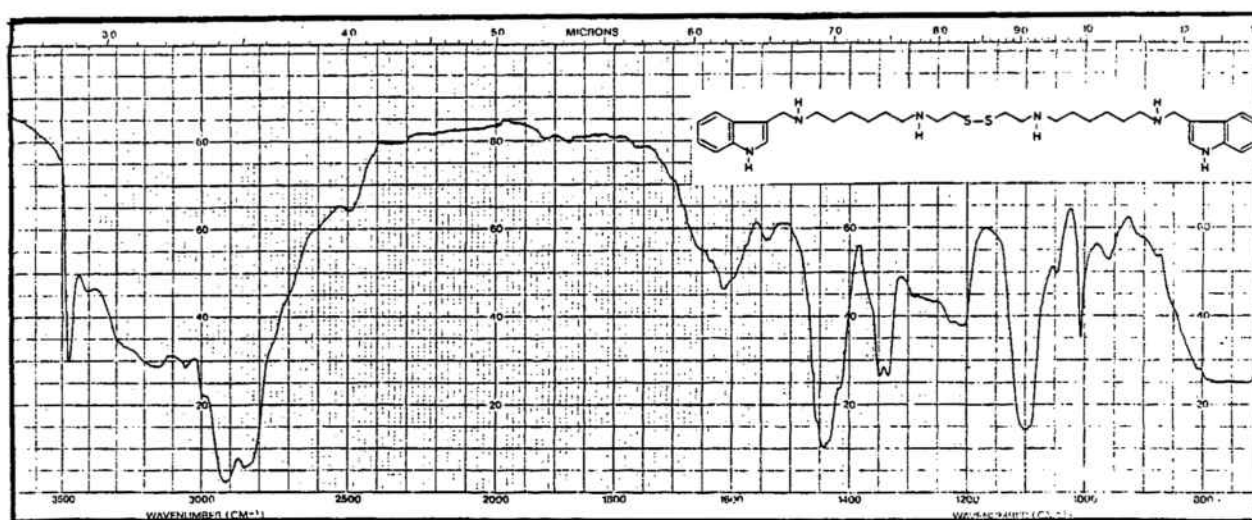
RMN (CCl_4): δ 1,52 (sa, CH_2 centrales, 20 H); 2,32-3,12 (m, 16 H, CH_2N y CH_2S); 3,87 (s, 4H, CH_2Ar); 6,78-7.11 (m, 8H, posiciones 2,4,5,6 y 2',4', 5',6' del anillo aromático); 7,32 (m, 2H, posiciones 7 y 7' del Ar); 8,93 (sa, 2H, de la posición 1 y 1' del indol).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{O}_{16}\text{N}_6\text{S}_2$: C, 52,06% H, 6,24%; N, 8,68%. Encontrado: C, 52,39%; H, 6,24%; N, 8,98%.



Tratando la base (7) con disolución de ácido oxálico al 2,5% P/V en éter, obtenemos la sal, que purificamos por sucesivas recristalizaciones, con disolventes cada vez más polares, hasta obtener un polvo blanco amorfo, de punto de fusión 186-190°C.

IR (base, CHCl_3)



Formación de monoarilmetilhexanodiaminas. Método general.

1- Formación de la imina.

En un matraz de reacción, equipado con agitación magnética, provisto de un refrigerante de reflujo y de un aparato de Dean-Stark, se dispone una mezcla de 10 mmoles del aldehído apropiado y 20 mmoles de hexametilendiamina, disuelta en 200 ml de benceno. La mezcla se somete a una vigorosa agitación durante cuatro horas, a la temperatura de reflujo. Seguidamente, se evapora el benceno a presión reducida y obtenemos la correspondiente imina, que se utiliza sin otro tratamiento.

2- Reducción con borohidruro sódico

El residuo obtenido anteriormente se disuelve en 80 ml de etanol destilado y, manteniendo la reacción a temperatura próxima a 0°C mediante un baño de hielo, se añaden en pequeñas fracciones 14 mmoles de borohidruro sódico. Terminada la adición, se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante una hora.

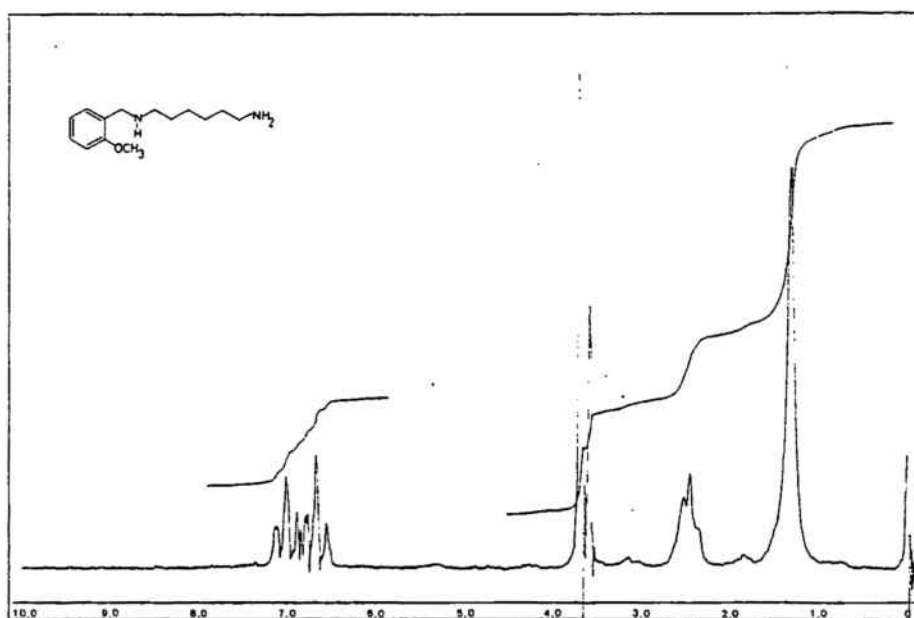
Para la destrucción del exceso de borohidruro sódico, se añade directamente a la reacción ácido clorhídrico concentrado hasta pH ácido, manteniendo la reacción a baja temperatura con un baño de hielo. Seguidamente y tras evaporar el etanol a presión reducida, se trata el residuo con 50 ml de agua y se extrae con varias porciones de cloruro de metileno, separándose primeramente una capa no aminada, que se desecha. La capa acuosa se alcaliniza con hidróxido potásico 2N, se extrae tres veces consecutivas con cloruro de metileno, los extractos se reu-

nen, se secan sobre carbonato sódico anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a sequedad.

6-(o-metoxi-bencilamino)hexilamina (13)

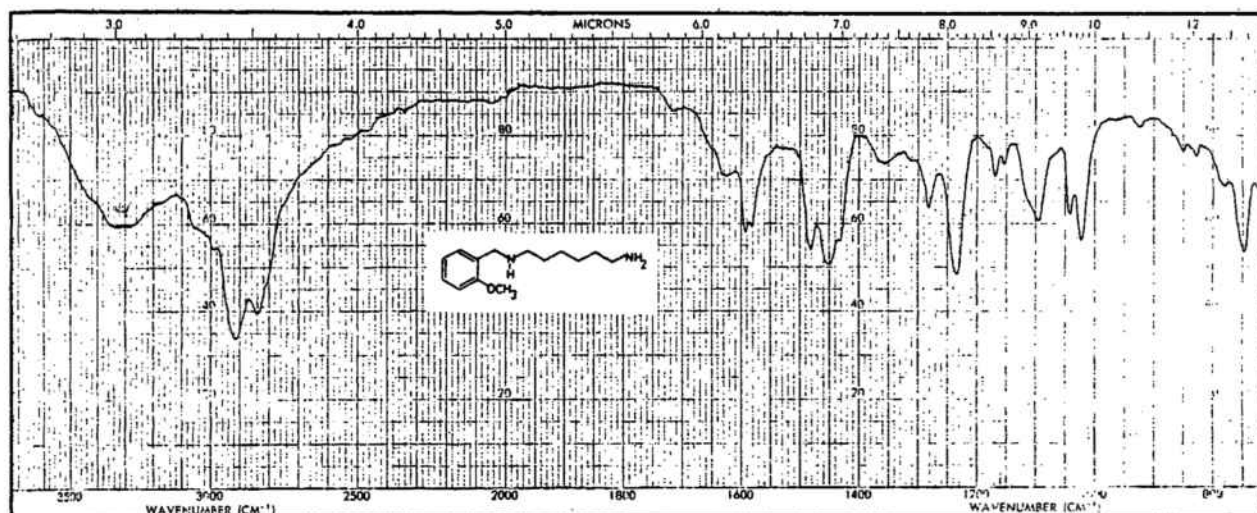
Se sigue el método general a partir de 5,44 g (40 mmoles) de 2-metoxibenzaldehído y 9,28 g (80 mmoles) de 1,6-hexanodiamina. La correspondiente base de Schiff se reduce con 1,7 g. (45 mmoles) de borohidruro sódico, y obtenemos 7,07 g de la diamina (13). (Rendimiento 74,9%).

RMN (CCl_4): δ 1,16-1.46 (sa, 11H, CH_2 centrales y NH); 2,28-2,63 (m, 4H, CH_2N); 3,60 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 6,48-7,13 (m, 4H, grupo bencílico)



IR (Na Cl) : 1240 cm^{-1} (-C-O-C)

3310 cm^{-1} (NH)

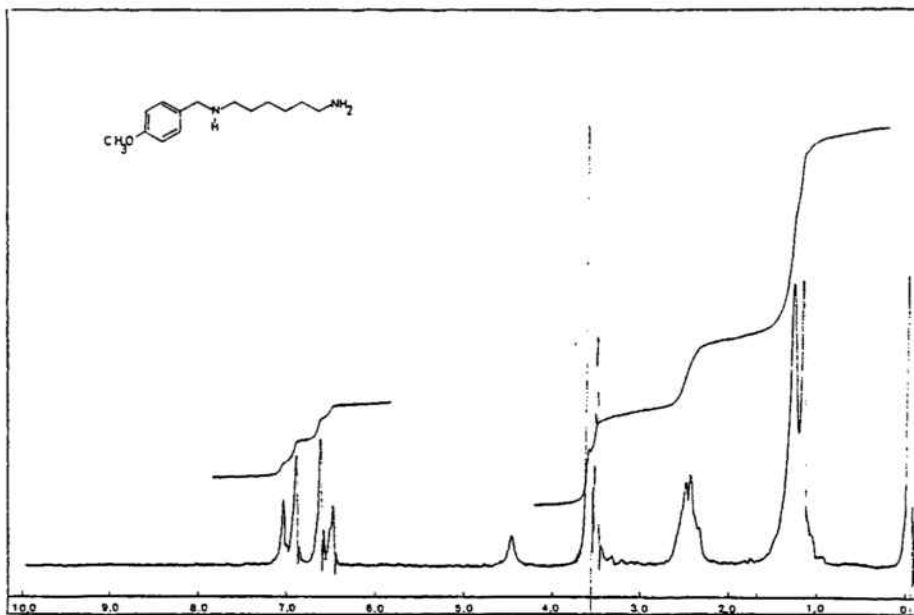


La base (13) se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice. (Eluyente : Cloroformo-metanol 93:7). El producto purificado se trata con una disolución de ácido clorhídrico en éter, para obtener el hidrocioruro, que a su vez se purifica por sucesivas recristalizaciones de alcohol absoluto hasta punto de fusión constante de $146-148^{\circ}\text{C}$.

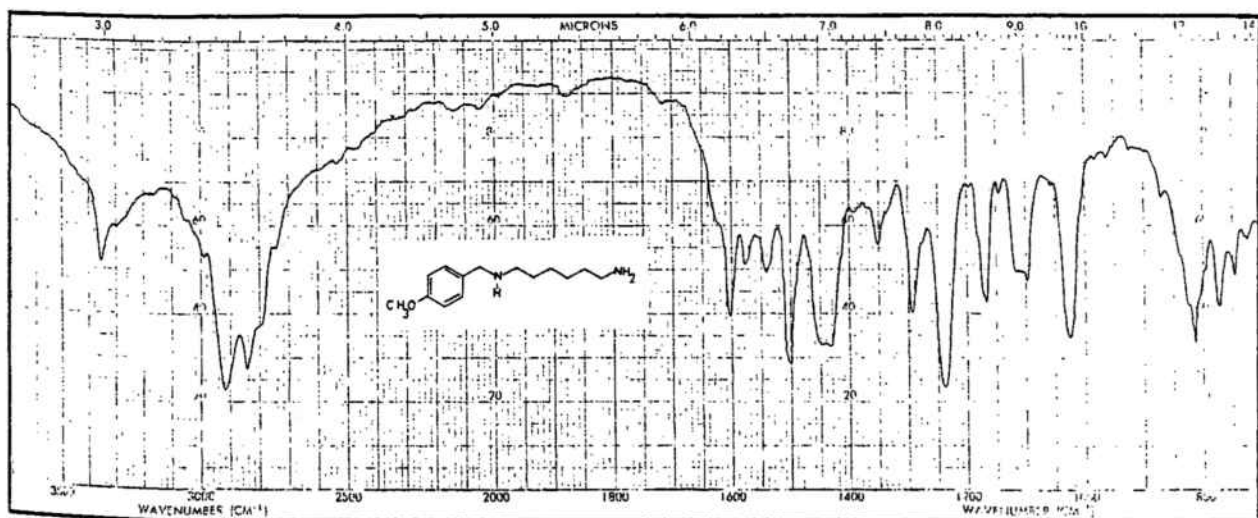
6-(p-metoxibencilamino)hexilamina (14)

Se disponen 9,28 g (80mmoles) de 1,6-hexanodiamina y 5,44 g (40 mmoles) de p-metoxibenzaldehído recién destilado (p. eb. $135-140^{\circ}\text{C}$, 24 mm de Hg) en 150 ml de benceno; la imina correspondiente, se reduce con 1,7 g (45 mmoles) de borohidruro sódico,obteniéndose 7,34 g del producto (14). (Rendimiento 77,8%)

RMN (CCl_4) : δ 1,21-1,50 ppm (d, 11H, CH_2 centrales NH y NH_2); 2,31-2,63 (m, 4H, CH_2N); 3,55 (s, 2H, CH_2Ar); 3,67 (s, 3H, Ar- OCH_3); 6,5-7,08 (dd, 4H, anillo aromático).



IR (Na Cl) : 1240 cm^{-1} (C-O-C)
3340 cm^{-1} (NH)

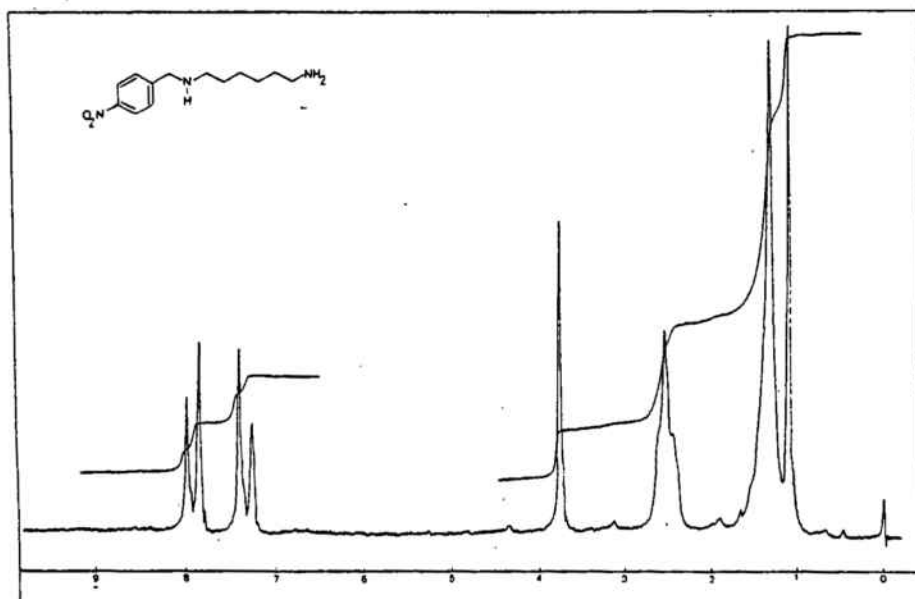


La base fue purificada por columna cromatográfica de gel de sílice (Eluyente: Cloroformo- metanol 92-8) y se convierte en su respectivo hidrocioruro, recristalizándose de etanol-metanol hasta obtener un polvo blanco amorfo de punto de fusión 234-236°C.

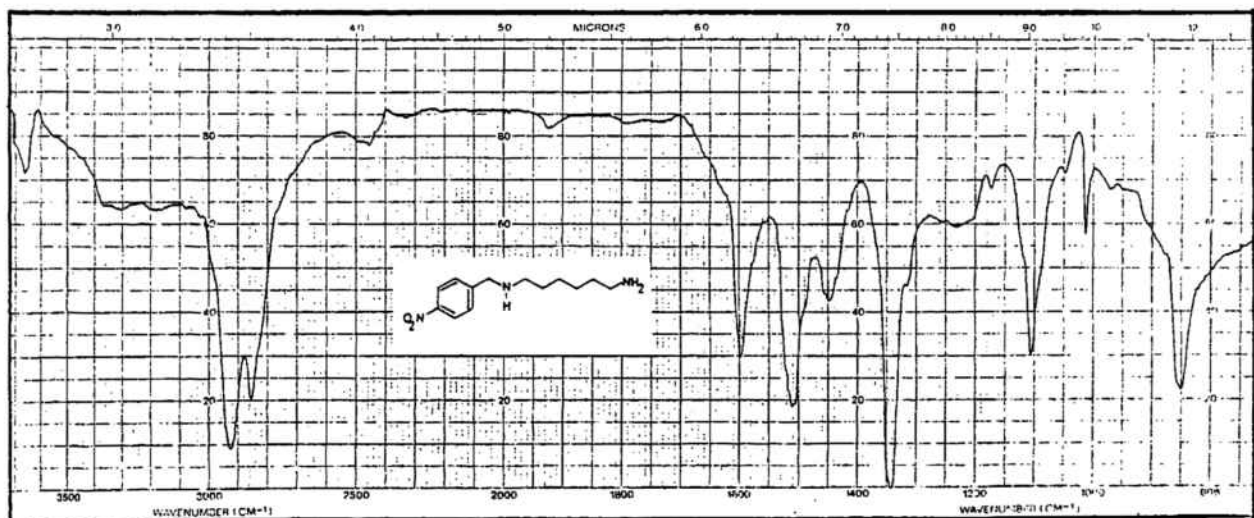
6-(p-nitroencilamino)hexilamina (15)

Partimos de 9,28 g (80 mmoles) de hexametilendiamina y 6,04 g (40 mmoles) de p-nitrobenzaldehído, según el método general descrito; tras reducir con 1,7 g (45 mmoles) de borohidruro sódico, obtenemos 7,66 g de 6-(p-nitroencilamino)hexilamina (15) (Rendimiento 76,3%), que se purifica por comatografía en columna (Eluyente: Cloroformo-metanol 93:7) .

RMN (CCl_4) : δ 1,03 ppm (s, 3H, NH y NH_2); 1,16-1,53 (sa, 8H, CH_2 centrales); 2,33-2,70 (sa, 4H, CH_2N); 3,80 (s, 2H, CH_2Ar); 7,16-7,46 (d, 2H, posiciones 2 y 6 del anillo armático); 7,53-7,90 (d, 2H, posiciones 3 y 5 del Ar).



IR (base, CHCl_3):

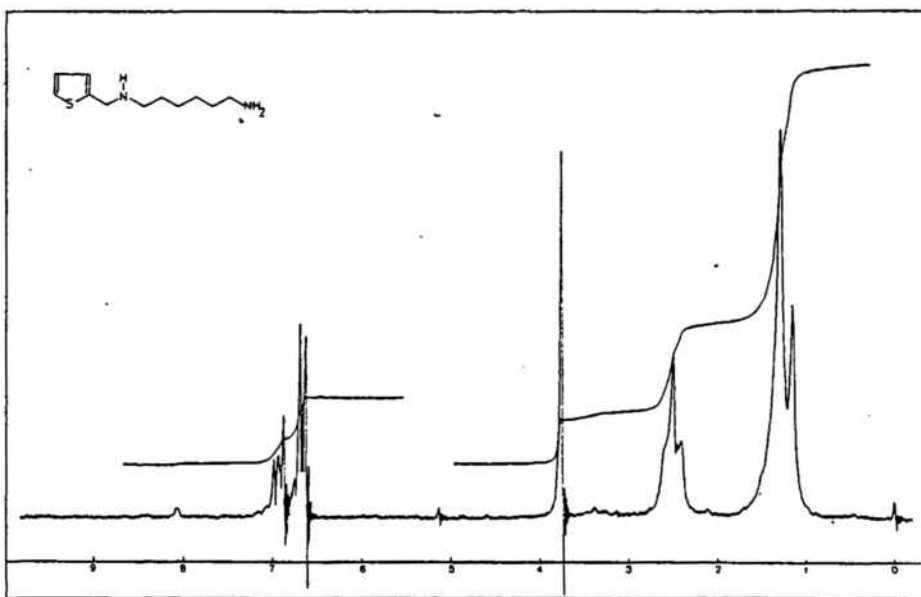


Finalmente se convierte en el hidrocloreto correspondiente y se purifica por recristalización de etanol-metanol hasta obtener un polvo blanco, amorfo, de punto de fusión 145-148°C.

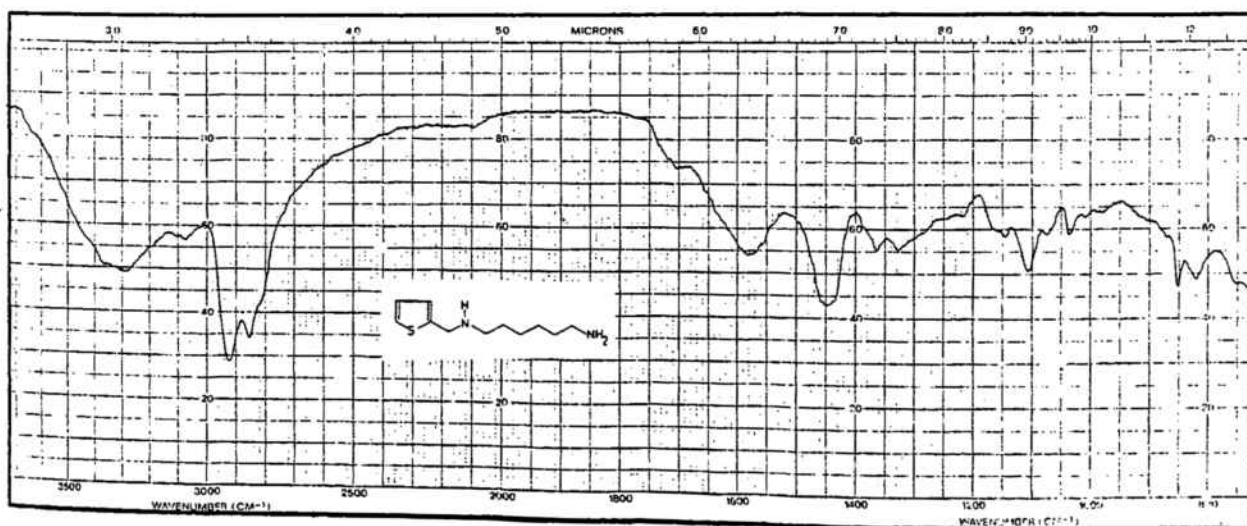
6-(2-tenilamino)hexilamina (16)

Se prepara a partir de 9,28 g (80 mmoles) de hexametilendiamina y 4,48 g (40 mmoles) de tiofeno-2-aldehído, según el método general. Se obtienen 6,49 g de la respectiva diamina (16), que se purifica por cromatografía en columna (Eluyente Cloroformo-metanol 90:10). Obtenido el producto purificado, se convierte en el hidrocloreto correspondiente y se recristaliza de etanol absoluto hasta obtener un polvo amorfo de punto de fusión constante de 210-212°C.

RMN (CCl_4) : δ 1,06-1,51 (sa, 11H, CH_2 centrales y NH) 2,33-2,68 (m, 8H, CH_2N); 3,76 (s, 2H, CH_2Ar); 6,63-7,05 (m, 3H, C^3H , C^4H y C^5H del tiofeno).



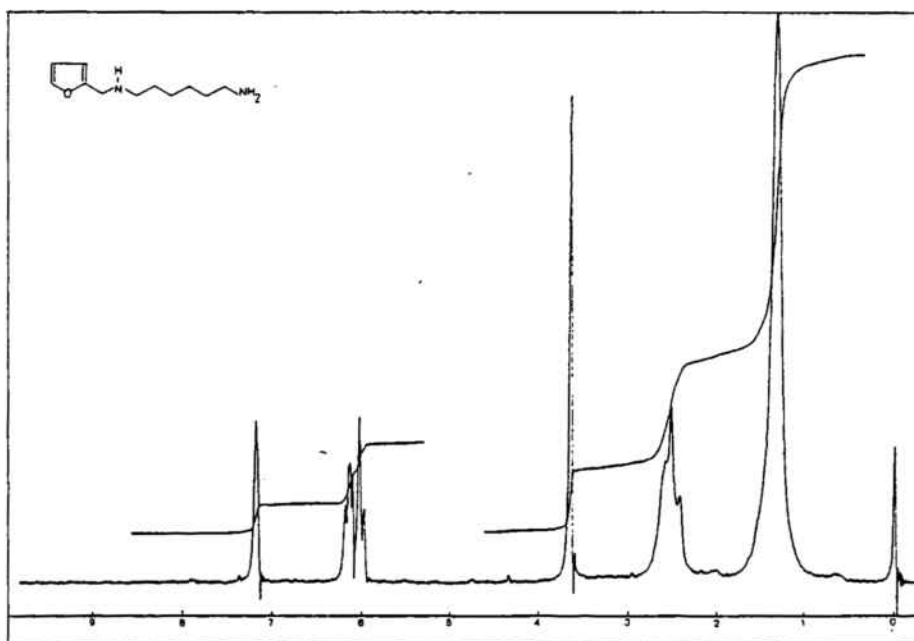
IR (base, CHCl_3)



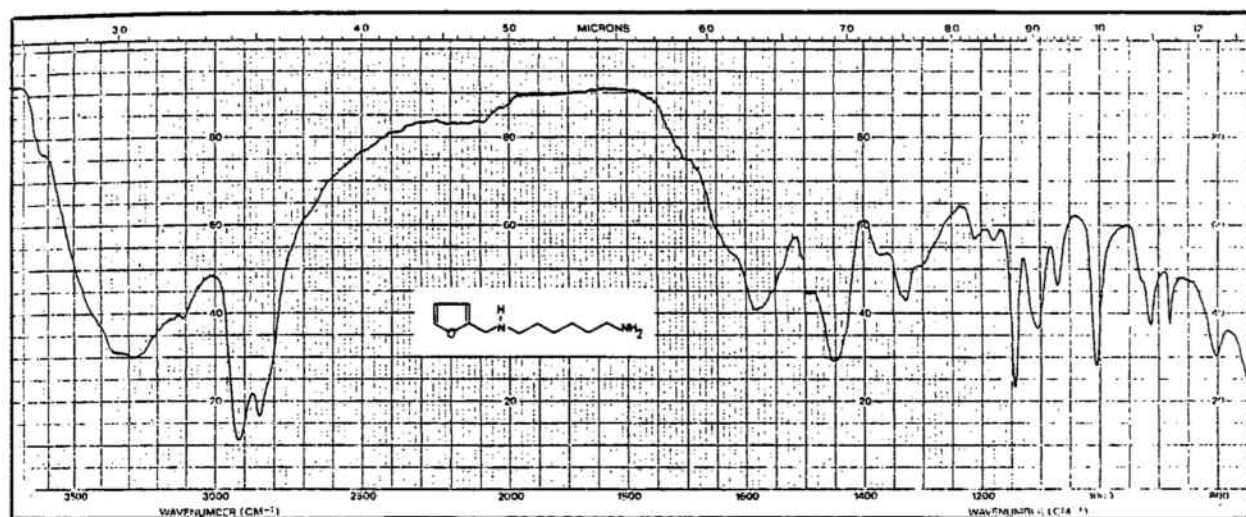
6-(furfurilamino)hexilamina (17)

Se prepara a partir de 2,32 g. (15 mmoles) de 1,6-hexanodiamina, 0,96 g. (10 mmoles) de furfural y 0,53 g (14 mmoles) de borohidruro sódico para reducir la imina resultante. Obtenemos 1,51 g de 6-(furfurilamino)hexilamina (17). (Rendimiento 75%). El producto (17) se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. (Eluyente : Cloroformo-metanol 90:10). La base se convierte en el hidrocioruro, al tratar un equivalente de la misma con dos equivalentes de ácido clorhídrico en éter, y se recristaliza de etanol absoluto hasta punto de fusión constante 177-178°C.

RMN (CCl_4) : δ 1,16-1,56 ppm (sa, 11H, CH_2 centrales y NH); 2,34-2,73 (m, 4H, CH_2N); 3,65 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 5,94-6,24 (m, C^3H y C^4H furano); 7,17 (s, 1H, C^5H furano).



IR (base, CHCl_3)



Formación de disulfuros de diamina. Método general.

1. Obtención del tiol

En un matraz de 3 bocas, provisto de refrigerante de reflujo, entrada de gases y embudo de adición, se disponen 0,02 moles de la amina apropiada, disueltos en 7 ml de benceno anhidro. Tras crear una atmósfera de nitrógeno en todo el sistema, se adicionan lentamente 0,01 moles de tiirano disueltos en 10 ml de benceno. Se procura mantener la reacción a baja temperatura, enfriando el matraz con CO₂ sólido y acetona, durante la adición y media hora después de la misma. A continuación se calienta a reflujo durante 3 horas, se evapora el benceno a presión reducida y obtenemos así el tiol correspondiente.

2. Dimerización

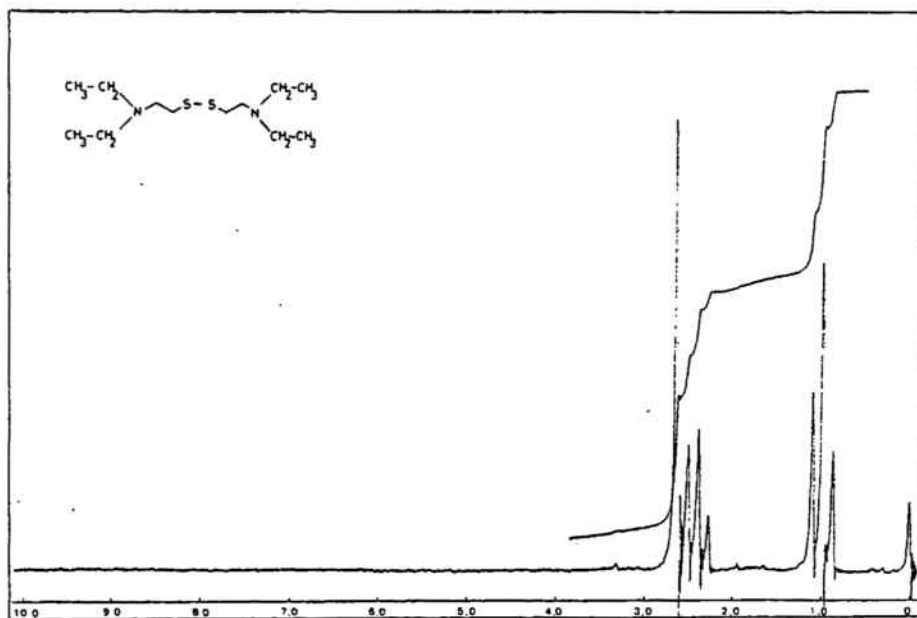
El tiol obtenido anteriormente, sin purificación, se disuelve en 30 ml de etanol destilado y se trata gota a gota a temperatura ambiente con una disolución de yodo, yoduro potásico 0,1 N hasta cambio de coloración, manteniéndose durante la adición una vigorosa agitación. Seguidamente, tras evaporar el disolvente, se trata con agua, se alcaliniza con hidróxido sódico 2 N y se extrae con sucesivas porciones de cloruro de metileno. Los extractos reunidos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y, después de filtrar y evaporar a presión reducida, obtenemos el respectivo disulfuro de diamina.

N,N,N',N'-tetraetilcistamina (8)

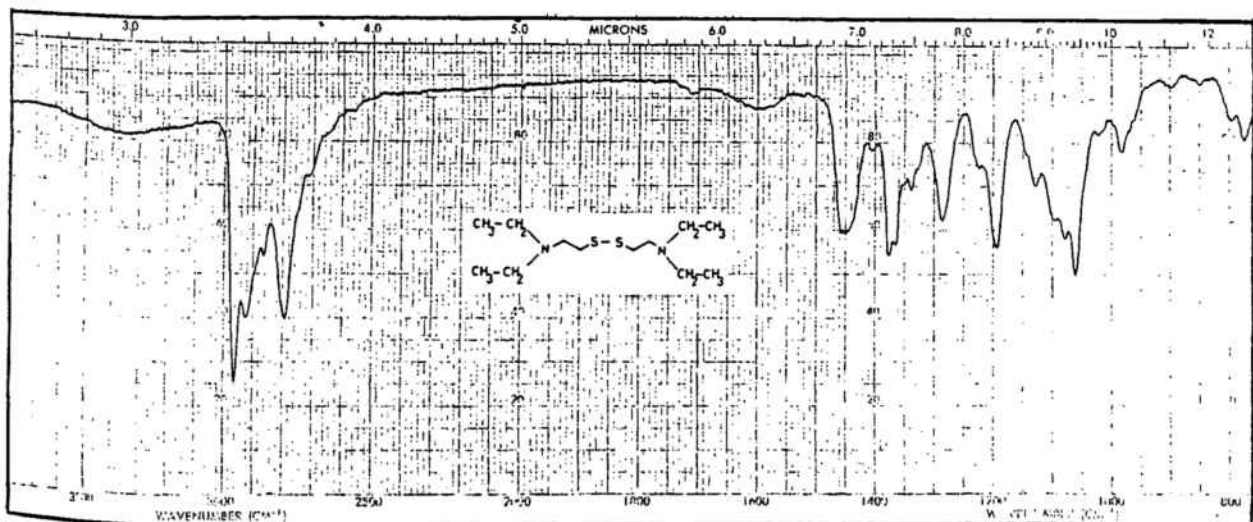
Se parte de 9,08 g. (124,5 mmoles) de dietilamina, que

se tratan con 0,5 g (83 mmoles) de tiirano, según el método anterior. El dietilaminoetanotiol resultante se dimeriza con 416 ml de disolución 0,1 N de yodo-yoduro potásico. Obtenemos 5,33 g de (8). (Rendimiento 48,5%)

RMN (CCl_4) : δ 0,97 (t, 12H, CH_3); 2,45 (q, 8H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)
2,61 (s, 8H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$)



IR (Cl Na) :

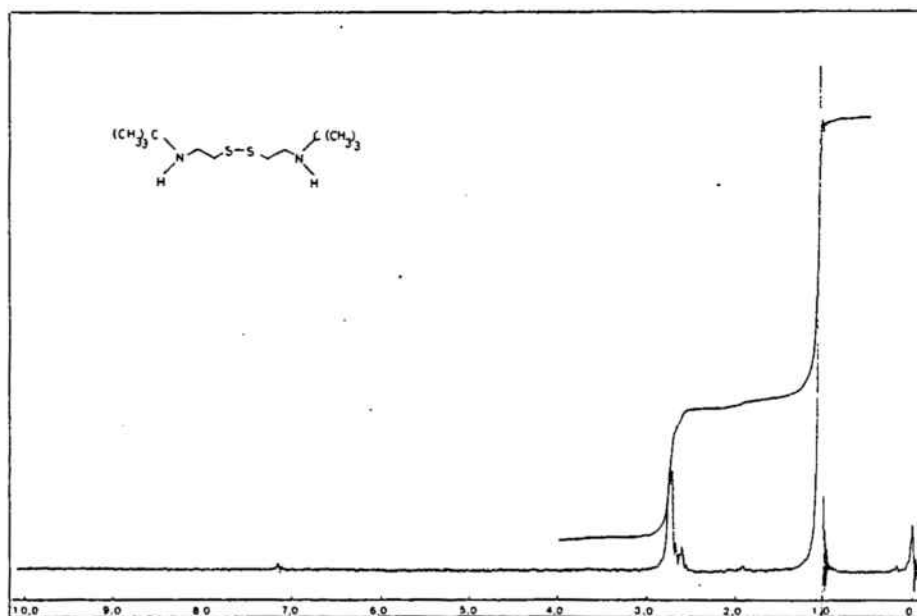


La base (8) se convierte en el respectivo hidrocloreuro, al tratarla con dos equivalentes de ácido clorhídrico en éter, y se purifica por sucesivas recristalizaciones en alcohol absoluto hasta punto de fusión de 88-90°C.

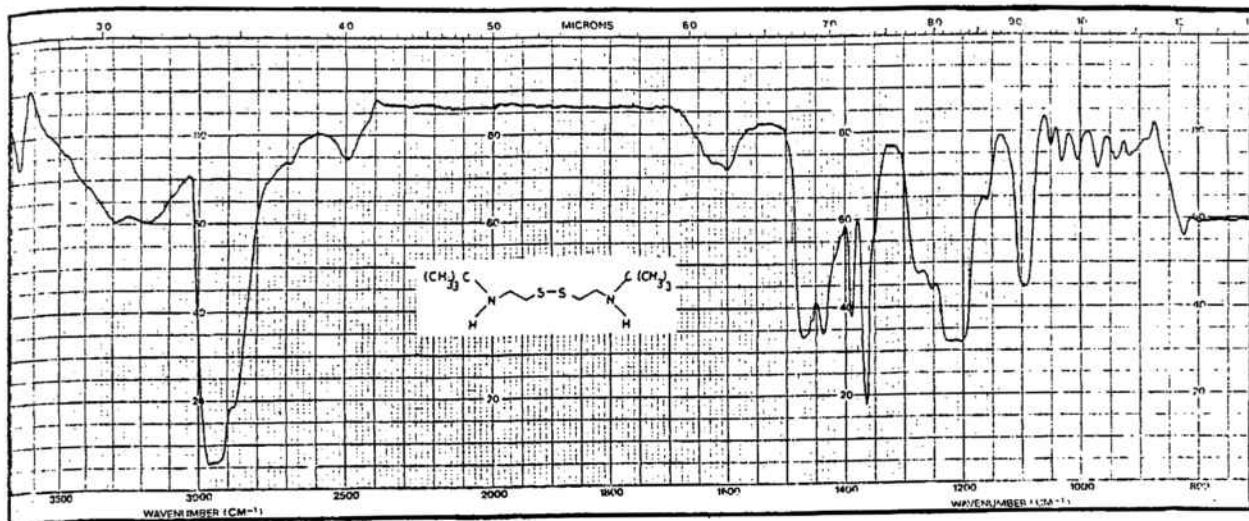
N,N'-di-t-butilcistamina (9)

Tratamos 12,07 g (165 mmoles) de ter-butilamina con 5 g (83 mmoles) de tiirano, según el método general, para obtener la N-terc-butilcisteamina, que seguidamente se convirtió en la cistamina correspondiente por reacción con 74 ml de disolución de yodo 0,1 N. Se obtuvieron 1,12 g del producto (9). (Rendimiento 10,2%).

RMN (CCl₄): δ 1,07 ppm (s, 20H, t-butil y NH); 2,55-2,87 (m, 8H, N-CH₂-CH₂-S).



IR (base, NaCl)



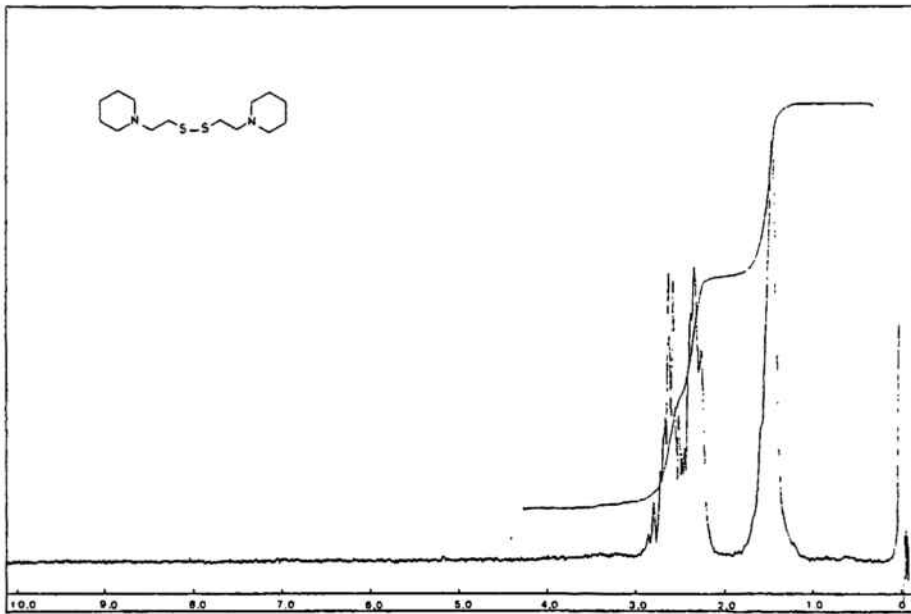
Se convierte la base (9) en el hidrocioruro correspondiente, que se purifica por sucesivas recristalizaciones de etanol absoluto, hasta un punto de fusión constante de 197-199°C.

Bis(2-piperidinoetil)disulfuro (10)

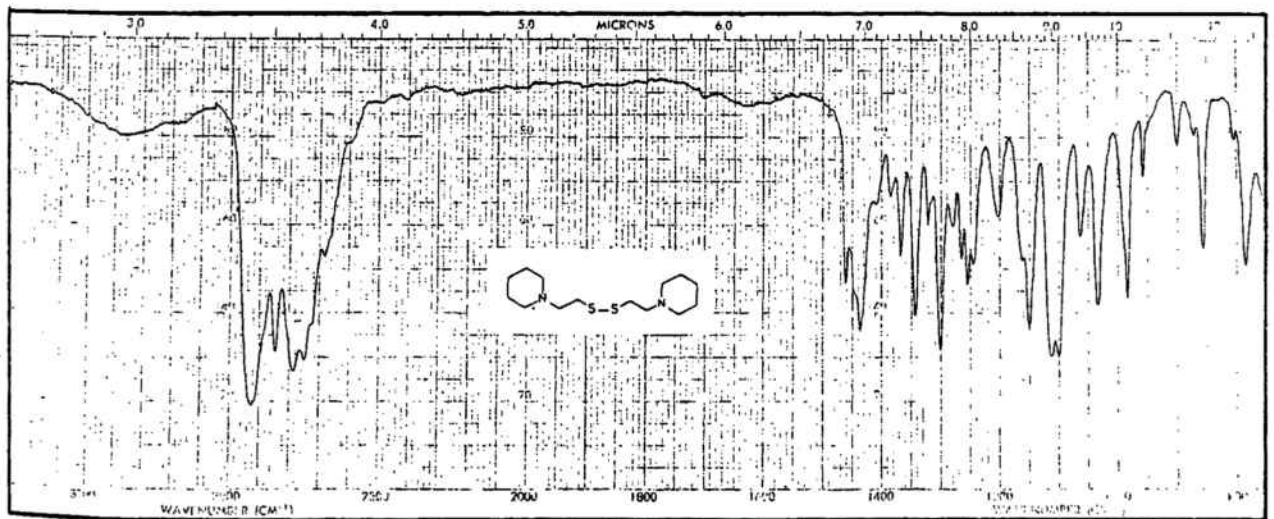
Se parte de 8,22 g (83 mmoles) de piperidina y 5 g (83 mmoles) de tiorano para obtener el tiol, el cual a su vez se oxida con 610 ml de disolución 0,1 N de yodo-yoduro potásico, rindiendo 10,10 g del disulfuro (10). (Rendimiento 83,3%).

El disulfuro se convierte en su respectivo dihidrocioruro que se recristaliza de metanol absoluto hasta un punto de fusión de 249-251°C.

RMN (CCl₄): δ 1,45 (s, 12H, C³, C⁴, C⁵ piperidina); 2,20-2,48 (m, 8H, CH₂ de C² y C⁶); 2,35-2,87 (m, 8H, -N-CH₂-CH₂-S-).



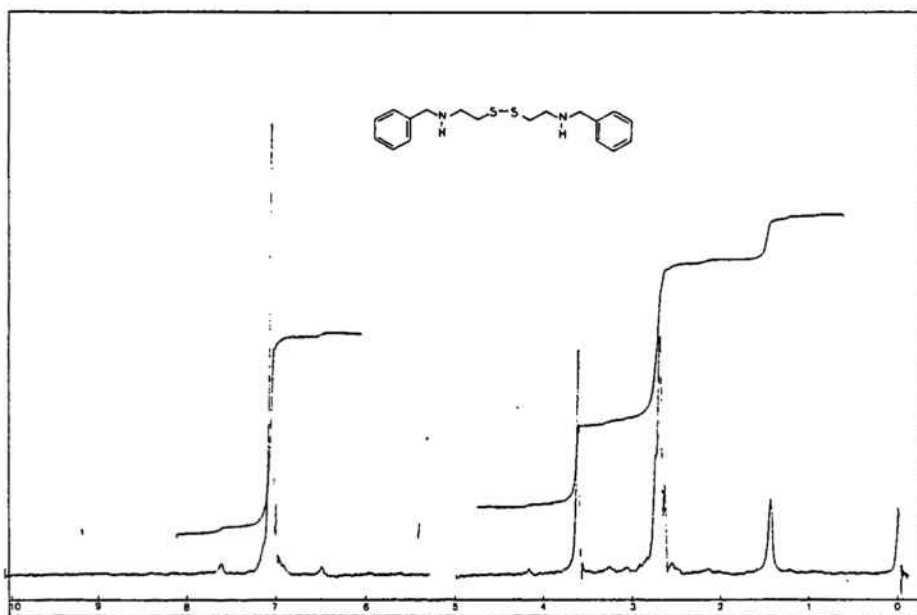
IR (base, NaCl)



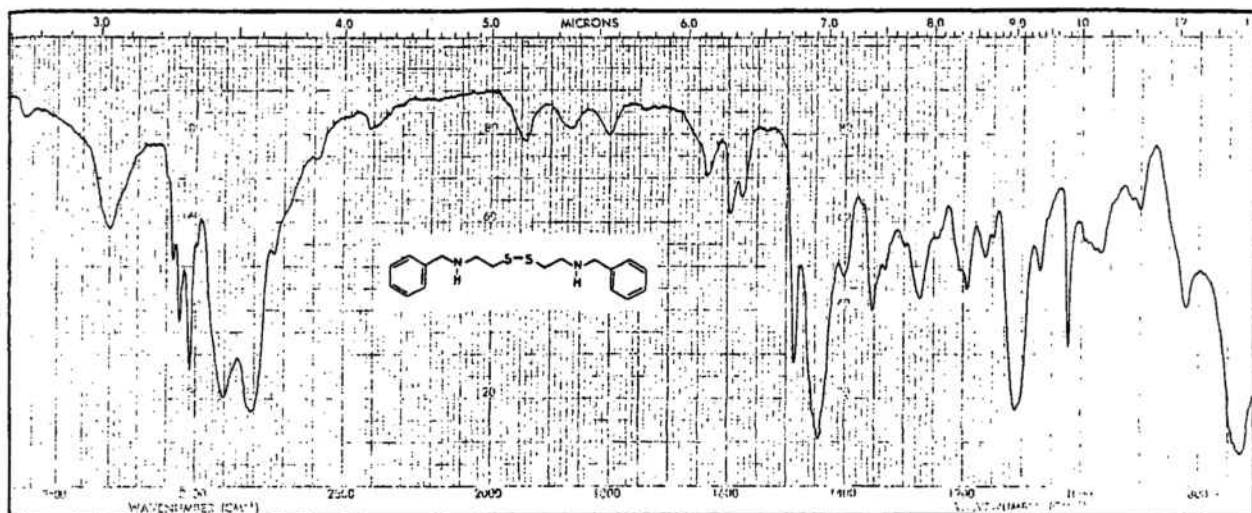
N,N'-dibencilcistamina (11)

Se parte de 17,85 g (165 mmoles) de bencilamina recién destilada (p. eb. 79-81 °C a 20 mm de Hg) y 5 g (83 mmoles) de tiirano, operando de acuerdo al método general. El amino-tiol, se dimeriza con 400 ml de disolución de yodo 0,1 N, para proporcionar 7,70 g de N,N'-dibencilcistamina (11). (Rendimiento 55,7%). El producto obtenido se purifica por columna cromatográfica de gel de sílice (Eluyente cloruro de metileno-etanol 97:3) y por recristalización de metanol-agua, una vez obtenido el hidrocioruro correspondiente, de punto de fusión 263-265°C.

RMN (CCl₄): δ 1,58 ppm (s, 2H, NH); 2,63-2,76 (m, 8H, CH₂ centrales); 3,62 (s, 4H, CH₂-Ar); 7,07 (s, 10H, Ar)



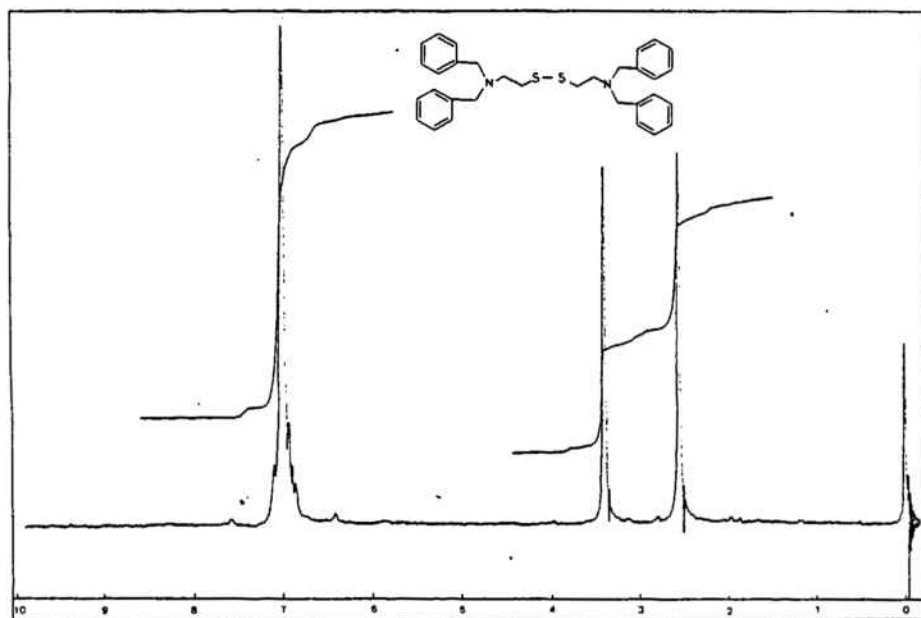
IR (base, NaCl)



N,N,N'-N'-tetrabencilcistamina (12)

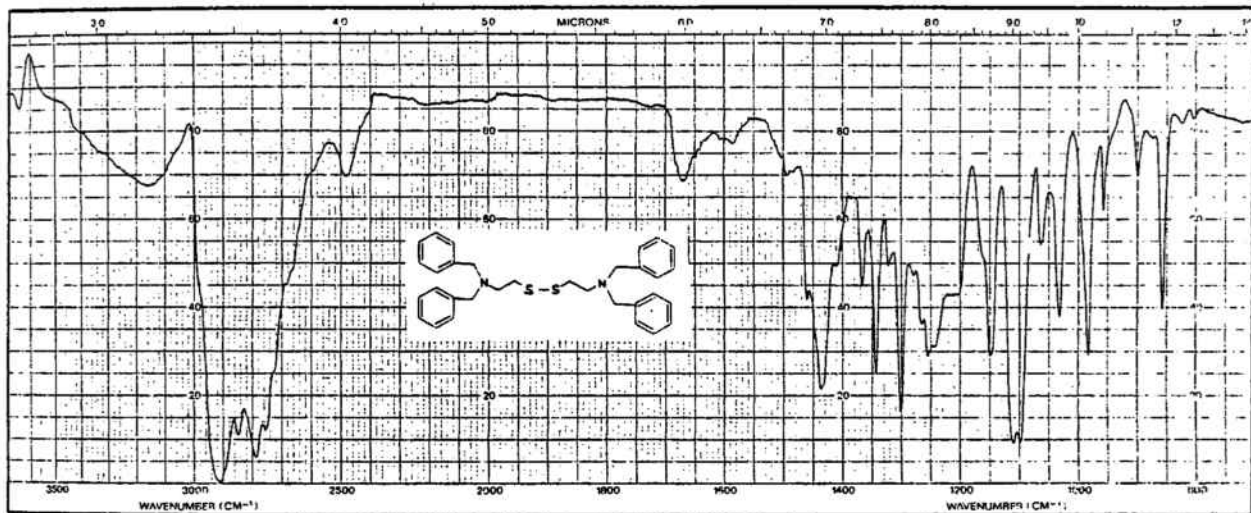
Tratando 4 g (20,3 mmoles) de dibencilamina con 1,21 g (20,3 mmoles) de tiirano, según el método general descrito, se obtiene el correspondiente aminotiol, el cual se oxida, con 135 ml de yodo 0,1N y nos rinde 2,59 g de la cistamina (12) (Rendimiento 50%). Se purifica por sucesivas recristalizaciones de éter de petróleo, hasta ausencia de dibencilamina (RMN)

RMN (CCl₄): δ 2,56 ppm (s, 8H, N-CH₂-CH₂-S); 3,39 (s, 8H, CH₂Ar); 7,03 (m, 20H, núcleos aromáticos).



Se precipita el correspondiente dihidrocloruro, que recristalizado de acetona/etanol tiene un punto de fusión de 201-202°C.

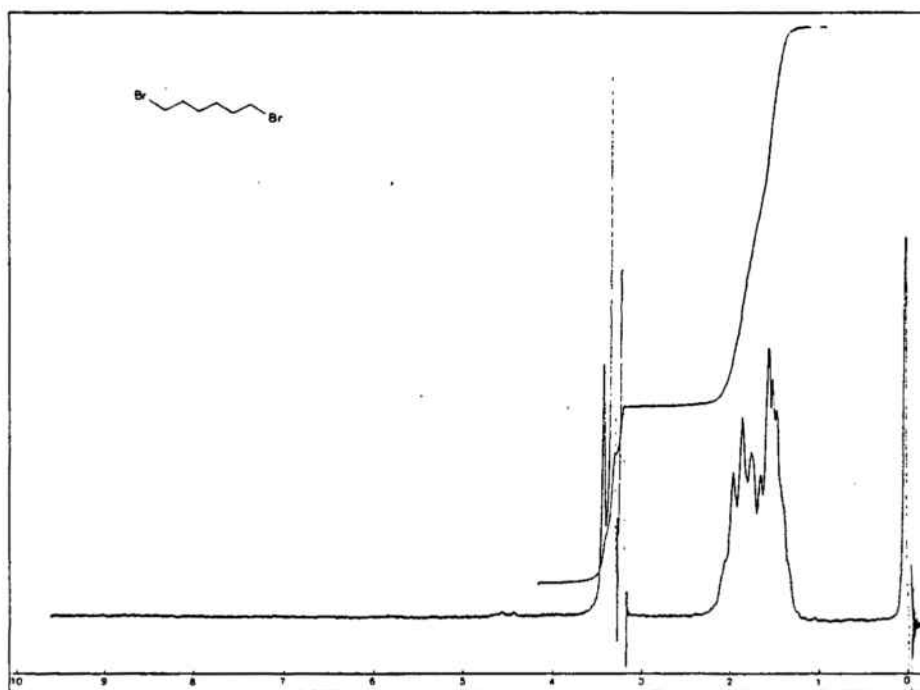
IR (base, CHCl_3)



1,6-Dibromohexano (40)

Una mezcla de 166,4 g de ácido bromhídrico del 45% , 27,2 ml de ácido sulfúrico concentrado y 60 g (400 mmoles) de 1,6-hexanodiol se dispone en un matraz de 100 ml, provisto de refrigerante de reflujo y agitación magnética. Lentamente y con ayuda de un embudo, se adicionan 44 ml de ácido sulfúrico y se deja a temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla oscura se enfría y, tras añadir 100 ml de agua, se separa la capa orgánica; la acuosa se extrae con 3 porciones de cloruro de metileno y los extractos obtenidos se lavan, primero con ácido sulfúrico, después con agua y finalmente con una disolución diluida de carbonato sódico. Obtenemos un residuo oscuro de 115,93 g de peso, el cual purificamos mediante destilación fraccionada a presión reducida (p. eb. del 1,6-dibromohexano: 130-140°C a 30 mm Hg). Obtenemos 103,2 g (Rendimiento 30%)

RMN (CCl_4): δ 1,30-2,16 ppm (m, 8H, CH_2 centrales) ; 3,17-3,50 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-Br}$).



1- Formación de arilmetil bromohexil éteres (37-39)

Método general

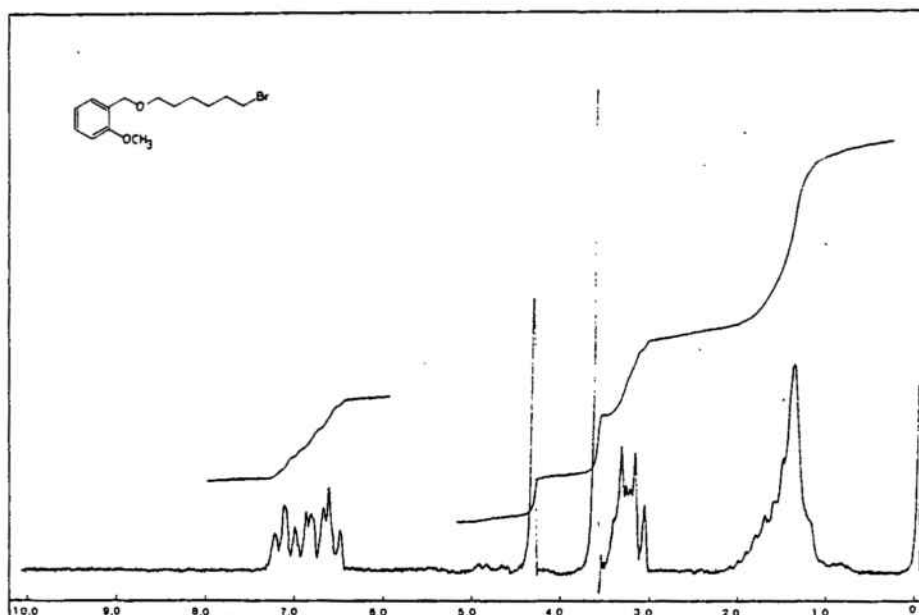
En un matraz de 3 bocas de 500 ml, equipado con entrada de gases, refrigerante de reflujo y embudo de adición, se pesan 100 mmoles de hidruro sódico (50% P/P suspensión en parafinas) que se lava tres veces con hexano, el cual se va eliminando por decantación. A continuación, adicionamos 60 ml de THF y, tras crear una atmósfera de nitrógeno en el sistema, se añaden 200 mmoles de 1,6-dibromohexano y seguidamente (gota a gota), 80 mmoles de alcohol apropiado, disueltos en 20 ml de tetrahidrurofurano. Se pasa otra vez corriente de nitrógeno y se deja con agitación a la temperatura de reflujo, hasta formarse una masa blanca (aproximadamente 30 minutos). La mezcla semi-sólida se vierte sobre agua, a fin de destruir el exceso de hidruro sódico, reacción que se pone de manifiesto por un desprendimiento de hidrógeno. Se extrae con éter, los extractos etéreos se lavan tres veces con agua saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a sequedad. El residuo obtenido se somete a destilación a presión reducida, a fin de separar el producto residuo de la destilación del exceso de 1,6-dibromohexano (producto de partida).

1.1. Formación del o-metoxibencil 6-bromohexil eter (37)

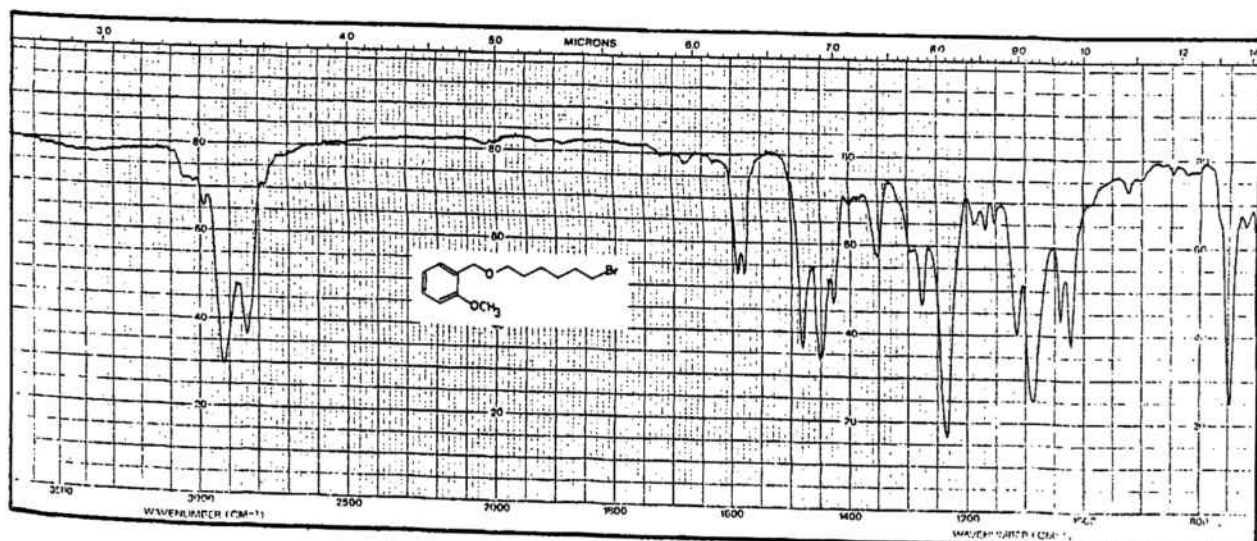
Se parte de 3,12 g (65 mmoles) de hidruro sódico, 35,27 g (133,5 mmoles) de 1,6-dibromohexano, 40 ml de tetrahidrurofurano y 9,08 g (60,7 mmoles) de alcohol o-metoxibencílico. Se procede como hemos descrito en el apartado anterior y se obtienen

48,07 g de producto bruto, que sometemos a destilación a presión reducida; al residuo no destilable, de peso 35,17 g (Rendimiento 70%) se identifica como el éter (37).

RMN (CCl_4) : δ 1,16-1,87 ppm (sa, 8H, CH_2 centrales); 3,00-3,46 (m, 4H, CH_2Br y CH_2O); 3,61 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,35 (a, 2H, $-\text{CH}_2-\text{Ar}$), ; 6,43-7,26(m, 4H, Ar).



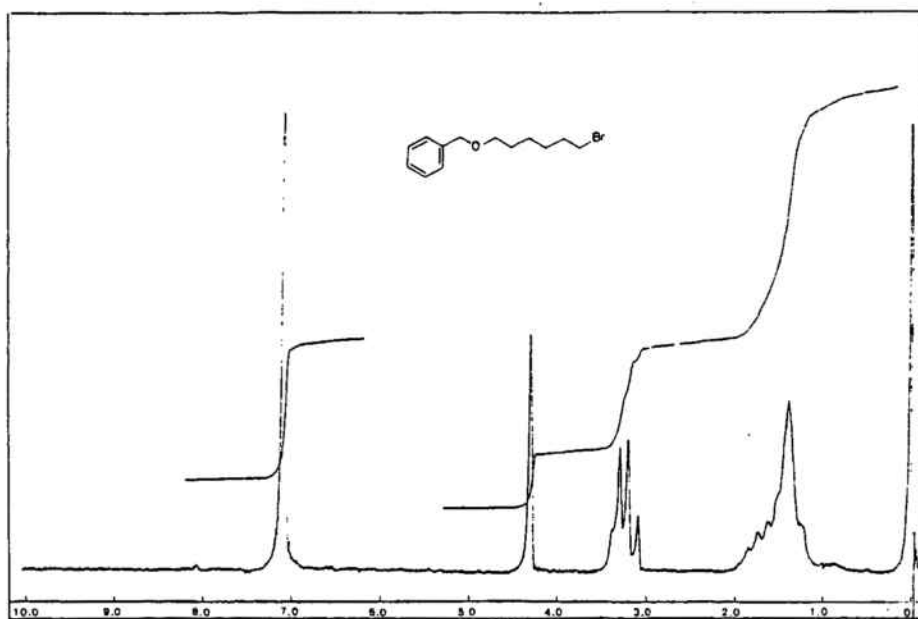
IR (NaCl)



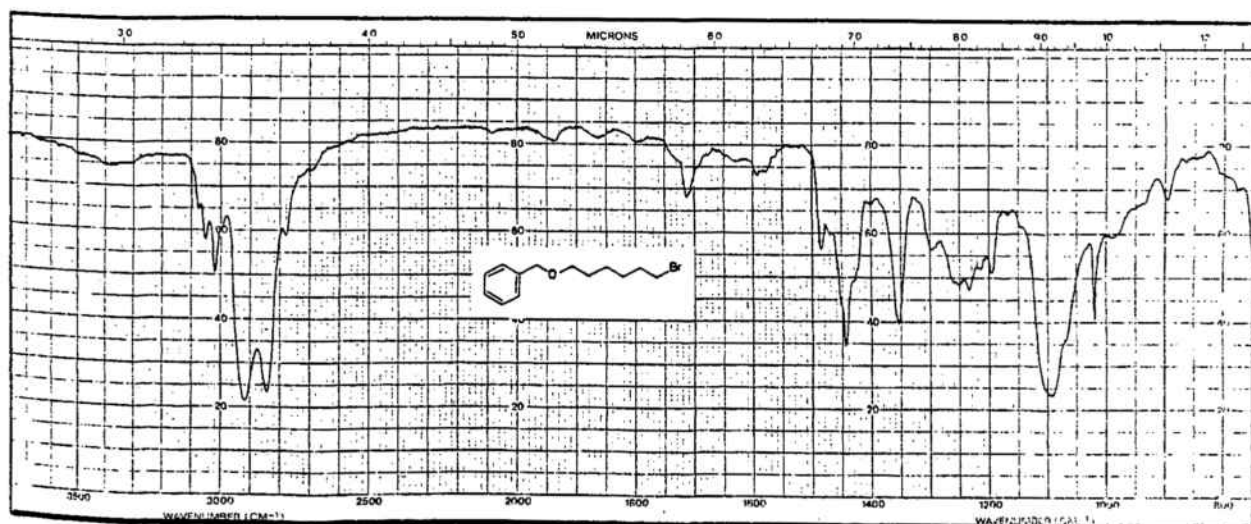
1.2. Bencil 6-bromohexil eter (38)

Partiendo de 4,8 g (100 mmoles) de hidruro sódico, 48,8 g (200 mmoles) de 1,6-dibromohexano disueltos en 40 ml de THF y 8,64 g (80 mmoles) de alcohol bencílico en 20 ml de THF y procediendo según el método general descrito, hemos obtenido 15,22 g de un residuo no destilable que resulta ser el bencil bromohexil éter (38). Rendimiento 29%.

RMN (CCl_4): δ 1,23-1,93 ppm (sa, 8H, CH_2 centrales); 3,06-3,445 (m, 4H, CH_2Br y CH_2O); 4,32 (s, 2H, CH_2Ar); 6,41 (s, 5H, Ar).



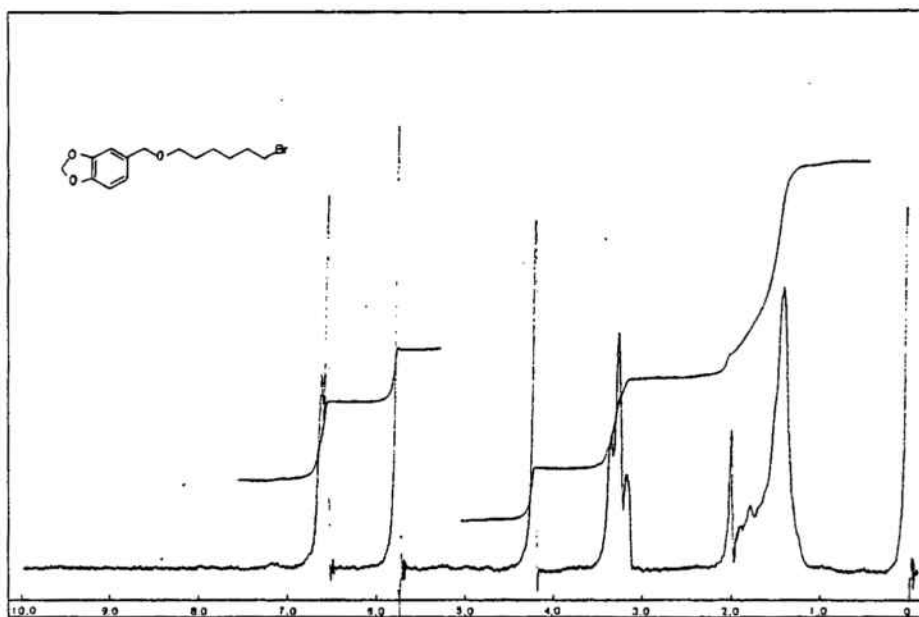
IR (NaCl)



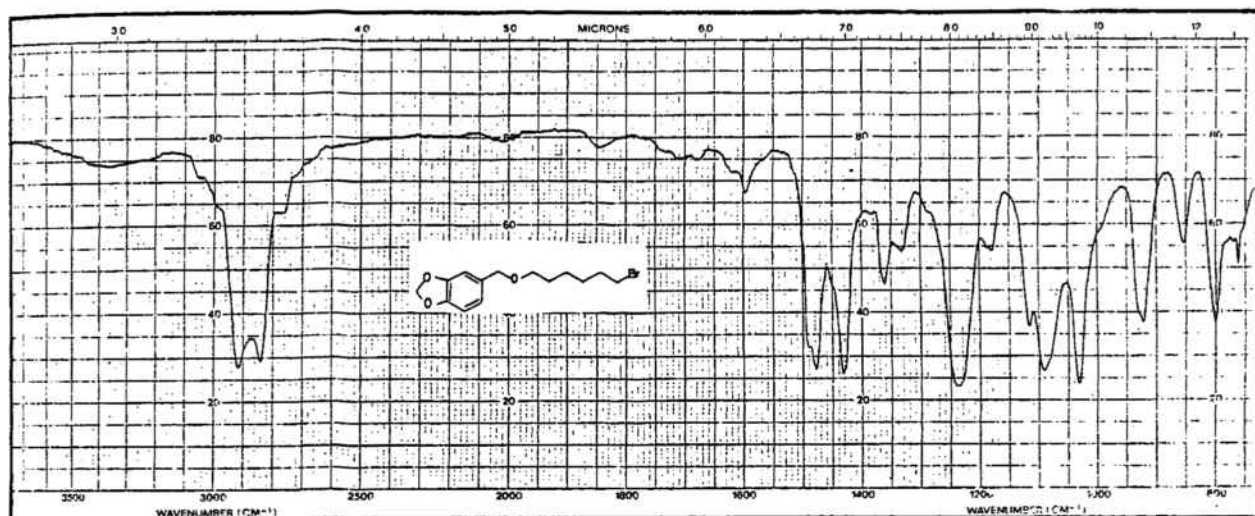
1.3. Metilendioxi**ben**cil 6-bromohexil éter (39)

Se parte de 7,2 g (150 mmoles) de hidruro sódico, 64,66 g (265 mmoles) de 1,6-dibromohexano disueltos en 64 ml de THF y 19,04 g (132,5 mmoles) de alcohol piperonílico disuelto en 18 ml de THF; se opera como en los dos casos anteriores, obteniéndose 61,29 g de producto, que se somete a destilación. Se obtienen 29,15 g de 3,4-metilendioxi**ben**cil 6-bromohexil éter. (Rendimiento 73,46%)

RMN (CCl_4): δ 1,2-2,03 ppm (m, 8H, CH_2 centrales); 3,15-3,44 (m, 4H, CH_2O y CH_2Br); 4,2-4,39 (sa, 2H, CH_2Ar); 5,74 (s, 2H -O- CH_2 -O-); 6,67 (sa, 3H, núcleo aromático).



IR (NaCl)



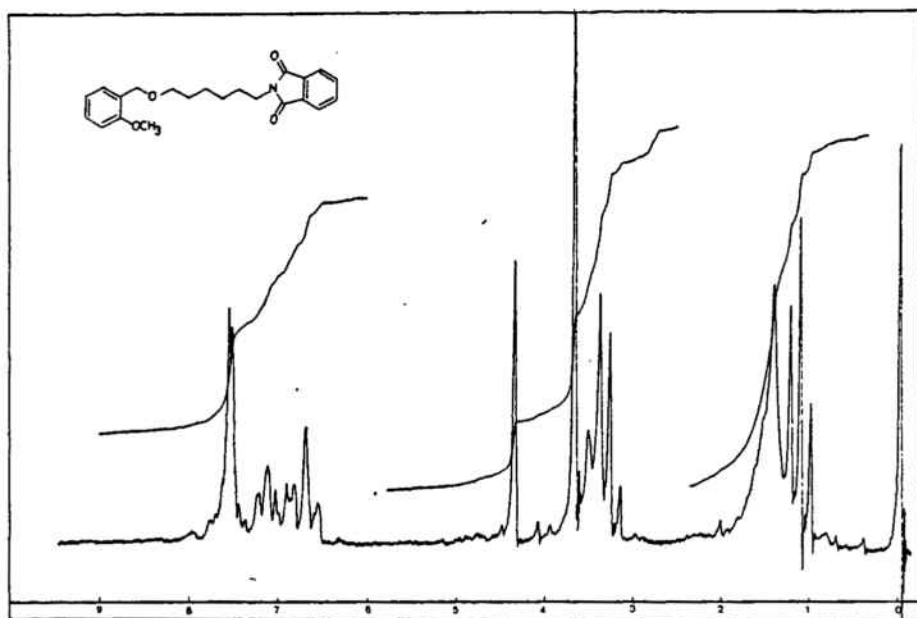
2. Formación de N-(6-arylmethoxyhexil)ftalimidias. Método general.

En un matraz de 250 ml de capacidad equipado con un tubo de cloruro cálcico, se dispone la mezcla de 50 mmoles del derivado monobromado (37,38,39 respectivamente), 50 mmoles de ftalimida potásica y 50 ml de dimetilformamida como disolvente; mediante un baño de aceite la mantenemos a temperatura de $100 \pm 5^\circ\text{C}$ durante un espacio de tiempo no inferior a 5 horas. La mezcla se vierte sobre agua, se extrae con éter y las capas etéreas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y, tras filtrar y evaporar, nos proporcionan la respectiva ftalimida, que posteriormente se purifica por recristalización.

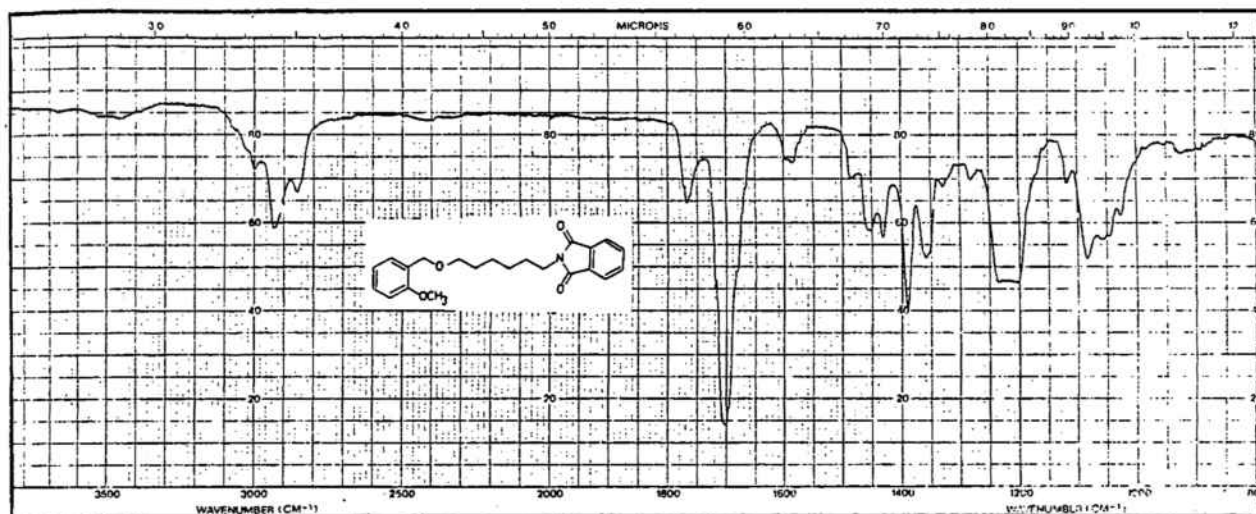
2.1. N-(6-(O-metoxibenciloxi)hexil)ftalimida (34)

Partimos de 16,14 g (53,8 mmoles) de o-metoxibencil bromohexil éter (37), 9,975 g (53,8 mmoles) de ftalimida potásica y 53,8 ml de dimetilformamida. Procedemos según el método descrito y obtenemos 13,93 g de un sólido amarillo oscuro. (Rendimiento 71,06%). EL derivado sólido identificado como producto (34), lo purificamos por recristalización de hexano, hasta obtener un sólido blanco, de punto fusión de 60-62°C.

RMN(CCl₄) : δ 1,00-1,73 (m, 8H, CH₂ centrales); 3,13-3,53 (m, 4H, CH₂N y CH₂O-); 3,83 (s, 3H, -OCH₃); 4,50 (s, 2H, CH₂Ar); 6,50-7,30 (m, 4H, Ar); 7,56 (m, 4H, ftalimida)



IR (CHCl₃)

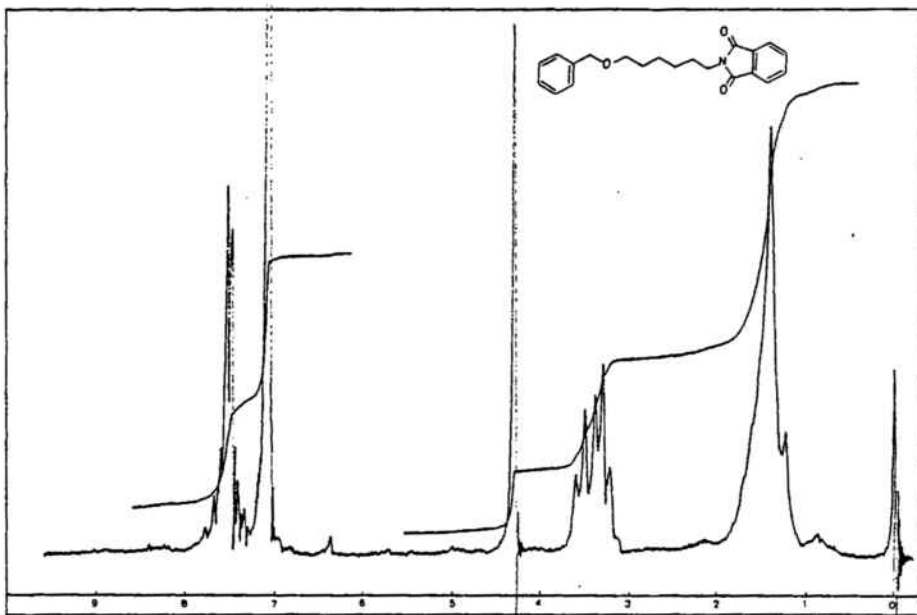


Análisis elemental calculado par C₂₂H₂₅O₄N : C, 71,91%;
H, 6,86%; N, 3,81%. Encontrado : C, 71,84%; H, 6,89%; N, 3,89%

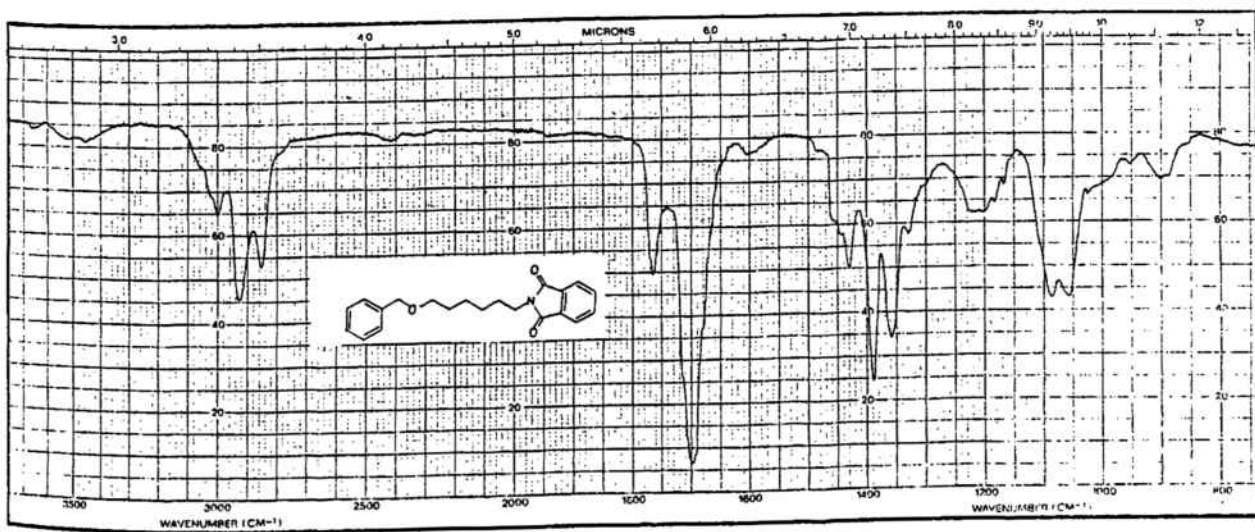
2.2. N-(6-benciloxihexil)ftalimida (35)

La mezcla de 3 g (11,07 mmols) de bencil bromohexil éter. 2,050 g (11,07 mmoles) de ftalimida potásica y 11 ml de dimetilformamida, se trata como en el apartado anterior y nos proporciona 2,53 g del producto (35) (Rendimiento 67%).

RMN (CDCl₃) : δ 1,16-1,76 ppm (sa, 8H, CH₂ centrales);
3,13-3,63 (m, 4H, CH₂O- y CH₂N); 4,30 (s, 2H, CH₂Ar); 7,10
(s, 5H, Ar); 7,36-7,76 (m, 4H, núcleo ftalimida)



IR (CHCl₃)



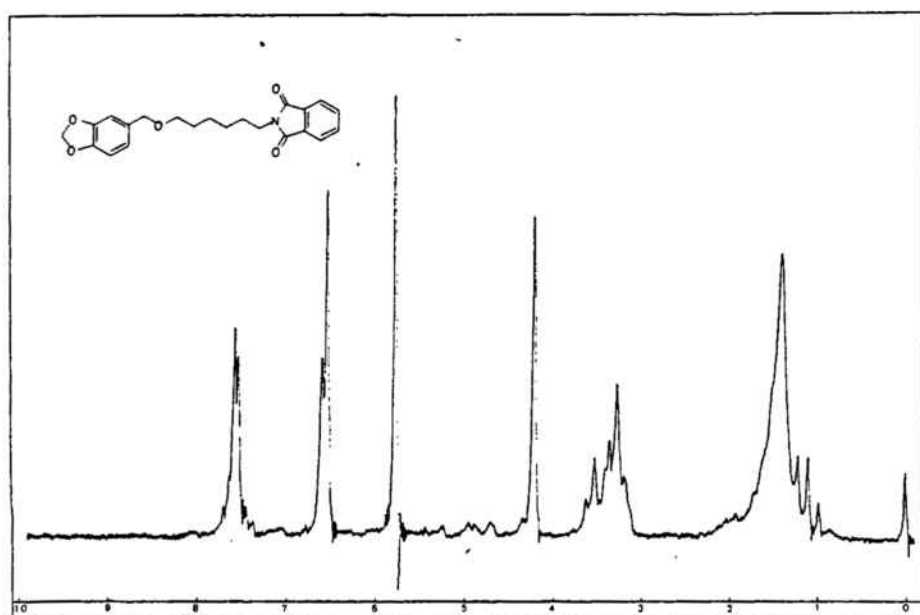
El producto identificado como 6-ftalimido-hexil bencil éter (35) se purifica,recristalizándolo de hexano hasta punto de fusión constante de 63-64°C.

Análisis elemental calculado para $C_{21}H_{23}O_3N$: C,74,75%; H, 6,87%; N, 4,15%. Hallado experimental: C, 74,60%; H, 6,86%; N, 4,16%.

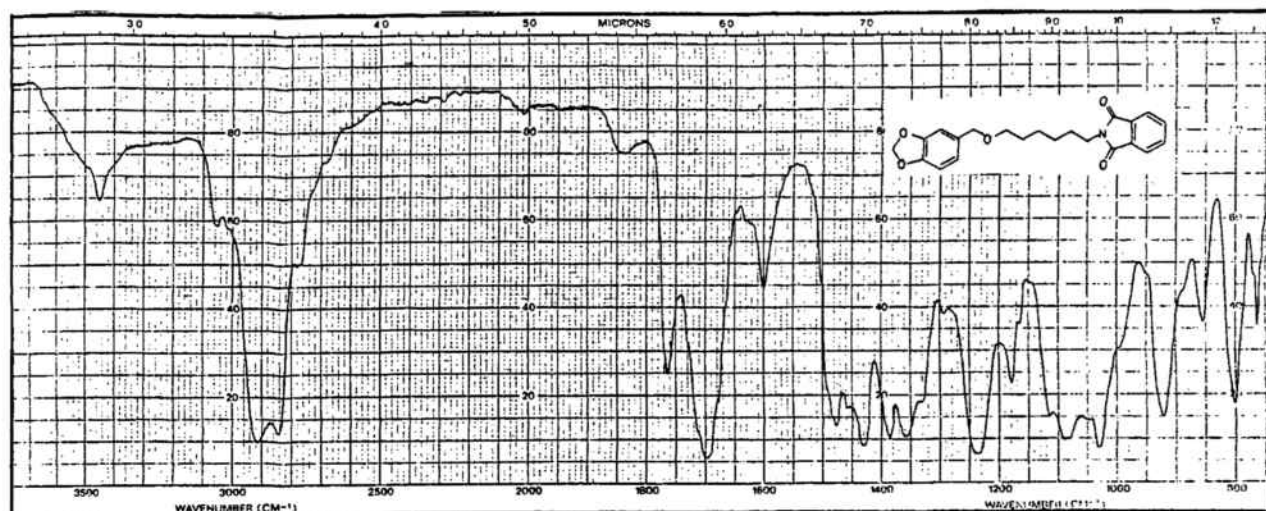
2.3. N-(6-piperoniloxihexil)ftalimida (36)

Partimos de 27 g (85,7 mmoles) de piperonil bromohexil éter (39) , 15,7 g (85,7 mmoles) de ftalimida potásica y 80 ml de dimetilformamida; la mezcla se mantiene 8 horas a 100±5 grados centigrados. Obtenemos 28,68 g de la ftalimida (36)(Rendimiento 95,8%). El producto obtenido es un aceite viscoso anaranjado.

RMN (CCl_4): δ 1,23-1,73 (sa, 8H, CH_2 centrales); 3,12-3,73 (m, 4H, CH_2N y CH_2O); 4,26 (s, 2H, CH_2Ar); 5,86 (s,2H, $O-CH_2-O$); 6,66 (sa, 3H, Ar); 7,66 (sa, 4H, anillo ftalimida).



IR (CHCl₃)



3. Hidracinólisis. Método general

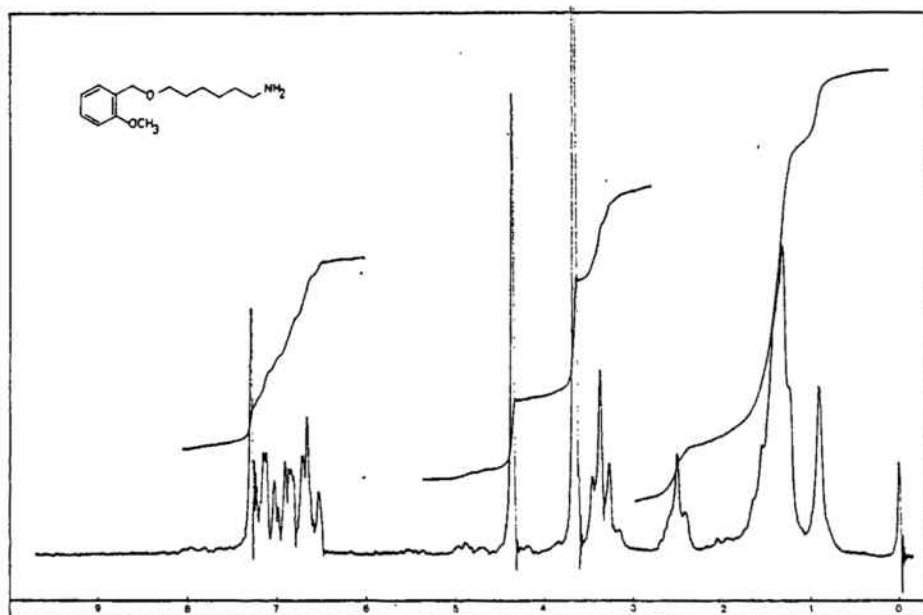
En un matraz de 500 ml, equipado con refrigerante de reflujo y provisto de agitación magnética, se disponen 80 mmoles de la ftalimida apropiada (34,35 ó 36) y 104 mmoles de hidrato de hidracina del 80% disueltos en 300 ml de etanol. La mezcla se calienta 3 horas a temperatura de reflujo, se evapora el etanol a presión reducida (cuidando de no aumentar la temperatura por encima de 40°C) y el residuo sólido se trata con 150 ml de hidróxido sódico 5 N y la cantidad de agua necesaria para disolverlo totalmente. Se extrae con cloroformo; los extractos clorofórmicos reunidos, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y evaporan a presión reducida y rinden un aceite amarillento viscoso, que se identifica como la amina correspondiente.

3.1. 6-(o-metoxibenciloxi)-n-hexilamina (28)

Se parte de 29,63 g (80,7 mmoles) de la ftalimida (34)

y 4,19 g (104,9 mmoles) de hidrato de hidracina disueltos en 300 ml de etanol destilado. Después de proceder como se ha indicado, obtenemos 16,23 g de un aceite amarillento muy viscoso (Rendimiento 85,4%). El producto resultante, identificado como el aminoéter (28) se aísla como derivado sólido mediante la formación de un oxalato, que se purifica por recristalización de acetona, hasta obtener un polvo blanco de punto de fusión 110-112°C. Análisis calculado para $C_{16}O_6NH_{25}$: C, 58,70%; N, 4,28%; H, 7,70%; Encontrado: C, 58,45%; N, 4,29%; H, 7,70%.

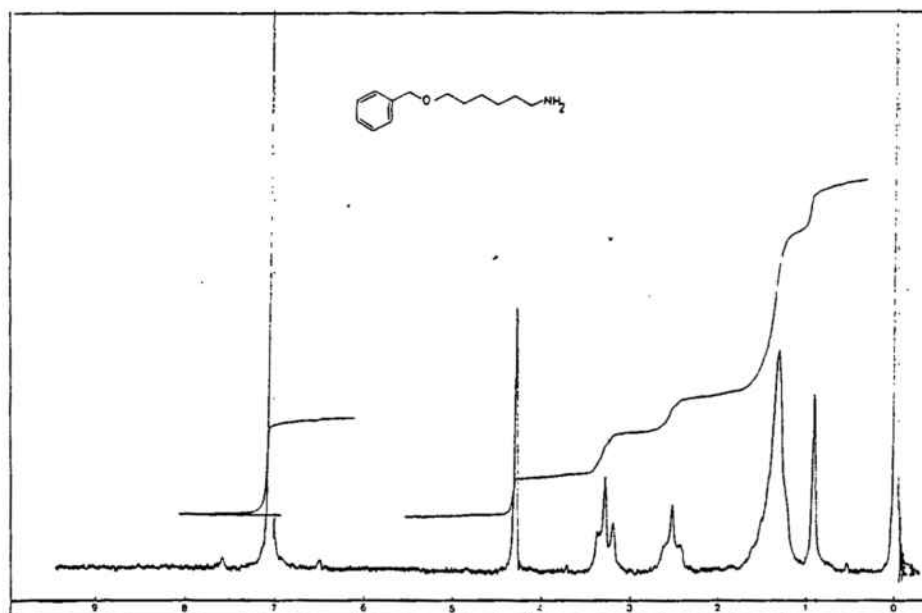
RMN(CCl_4): δ 0,7-1,0 ppm (s, 2H, NH_2); 1,18-1,66 (sa, 8H, CH_2 centrales); 2,30-2,70 (m, 2H, CH_2N); 3,20-3,46 (m, 2H, CH_2-O-); 3,63 (s, 3H, $O-CH_3$); 4,36 (s, 2H, CH_2-Ar); 6,46-7,33 (m, 4H, Ar).



3.2. 6-(benciloxi)-n-hexilamina (29)

Se parte de 0,385 g (9,63 mmoles) de disolución de hidracina monohidrato del 80% P/P, que se adicionan a otra disolución de 2,5 g (7,41 mmoles) de 6-ftalimidohexil bencil éter (35) en 250 ml de etanol destilado. Obtenemos 1,30 g de la amina (29) con un rendimiento del 85%. Se purifica por destilación fraccionada (p.eb.228-230°C a 1,5 mmHg) y se aísla como derivado sólido en forma de oxalato, que se recristaliza de acetona anhidra hasta obtener un sólido blanco, amorfo de punto de fusión constante 118-120°C. Análisis elemental calculado para $C_{15}O_5NH_{23}$ C, 60,59%; N, 4,71%; H, 7,80%. Experimental: C, 60,88%; N, 4,69%; H, 7,95%

RMN: δ 0,90ppm (s, 2H, NH_2); 1,15 (sa, 8H, CH_2 centrales); 2,40-2,66 (m, 2H, CH_2N); 3,18-3,43 (m, 2H, CH_2O); 4,31 (s, 2H, CH_2Ar); 7,05 (s, 5H, Ar).



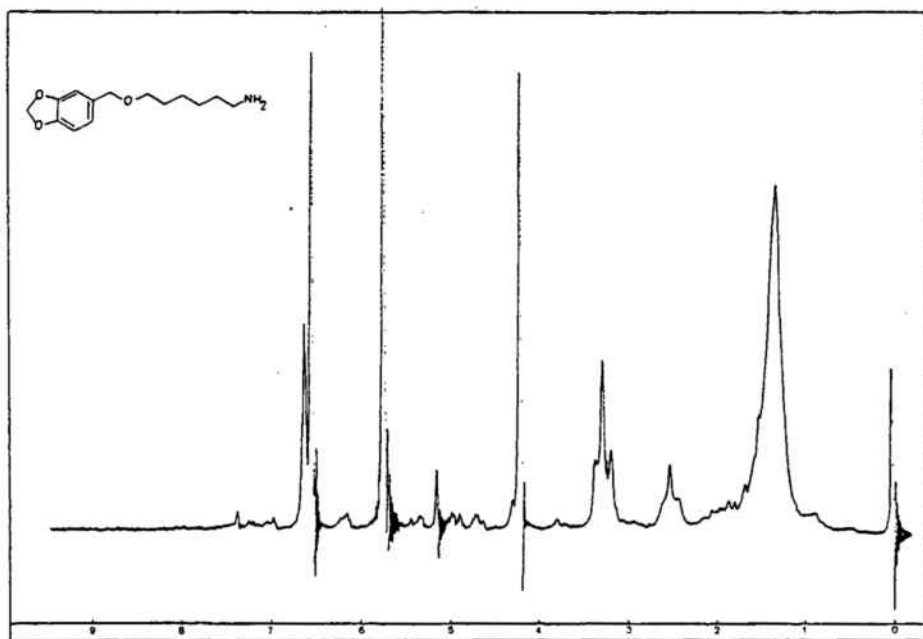
3.3. 6-(Piperoniloxi)-n-hexilamina (30)

Partiendo de 26,8 g (70,4 mmoles) de la ftalimida (36), 3,65 g (91,52 mmoles) de hidracina del 80% P/P y 200 ml de etanol destilado y operando según el método descrito, se obtienen 15,08 g de la correspondiente amina primaria (30) (Rendimiento 85%)

Una alícuota de la amina (30) fue microdestilada a 0,15-0,2 mm de Hg (p. eb. 220-230°C) y se obtiene un aceite blanco que poco a poco toma color amarillo en contacto con la luz. Análisis elemental calculado para $C_{16}O_7NH_{23}$: C, 56,30%; H, 6,79%; N, 4,10%. Experimental: C, 59,62%; H, 7,35%; N, 4,92%.

RMN(CCl_4): δ 1,23 ppm (sa, 10H, CH_2 centrales); 2,33-2,66 (sa, 2H, CH_2N); 3,16-3,43 (m, 2H, CH_2-O); 4,23 (s, 2H, CH_2Ar); 5,76 (s, 2H, $-CH_2O$); 6,60 (d+s, 3H, núcleo aromático).

La amina obtenida se aísla como oxalato y se recristaliza de acetona/ etanol hasta obtener un sólido blanco de punto de fusión 176-180°C.



4. 6-Arilmtoxihexilaminoetanotioles

Método A

En un matraz de 3 bocas equipado con refrigerante de reflujo, entrada de gases y embudo de adición se disponen 75 mmoles de la amina apropiada (28,29 y 30 respectivamente), disuelta en 20 ml de benceno anhidro. Con embudo de adición lleno de cloruro cálcico, se deja a temperatura de reflujo 30 minutos, con el fin de eliminar la posible agua que pueda contener. Se deja enfriar y el embudo de cloruro cálcico se sustituye por otro que contenga 63 mmoles de tiirano disueltos en 60 ml de benceno anhidro. La adición del tiirano sobre la amina se efectúa muy lentamente y manteniendo el matraz de reacción a temperatura aproximada de 0°C, mediante un baño de hielo y en corriente de nitrógeno. La mezcla se mantiene a temperatura de reflujo y con agitación durante 3 horas. Tras evaporar el benceno a presión reducida se obtiene el tiol correspondiente. (31,32,33)

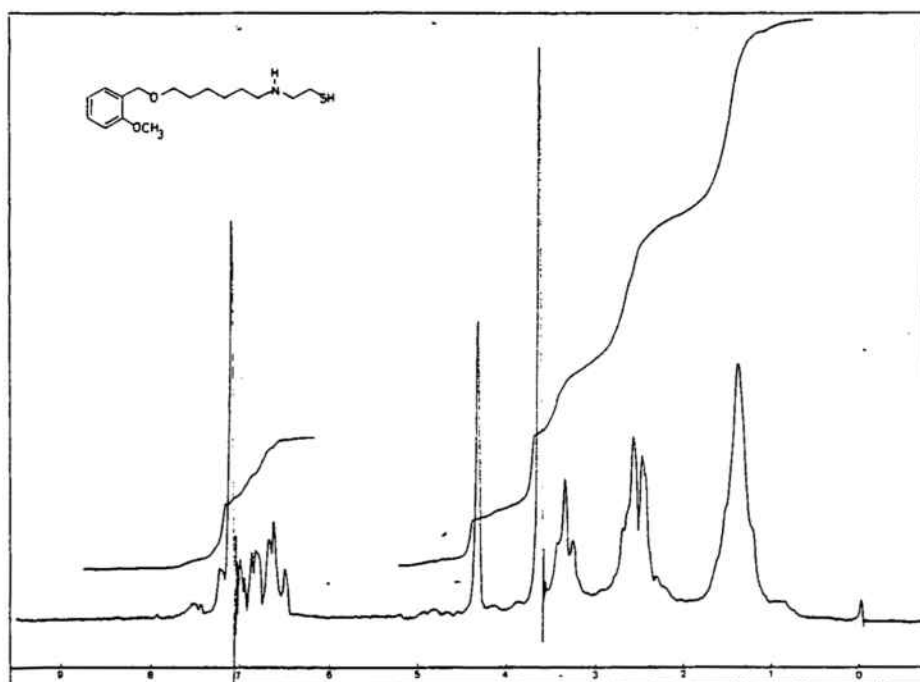
Método B

En un reactor de tubo cerrado se dispone la mezcla de 6 mmoles de amina (28,29 ó 30) previamente destilada a presión reducida, disuelta en 10 ml de benceno anhidro. Se mantiene a temperatura de 135-140°C durante 15-20 horas. Tras dejar enfriar se evapora el benceno a sequedad, obteniendo la correspondiente cisteamina.

4.1. 2-(6-(o-metoxibenciloxi)hexil)aminoetanotiol (31)

Se parte de 17,9 g (75,5 mmoles) de la amina (28) disuelta en 20 ml de benceno anhidro, 3,78 g (62,9 mmoles) de tiirano disueltos en 60 ml de benceno anhidro y se opera según el método B anteriormente descrito. Se obtienen 19,18 g del tiol correspondiente (31) (Rendimiento 85%).

RMN (CCl_4): δ 1,18-1,75 ppm (sa, 10H, CH_2 centrales +NH y SH); 2,40-2,78 (m, 4H, CH_2N); 3,21-3,46 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3,63 (s, 3H, OCH_3); 4,33 (s, 2H, CH_2Ar); 6,46-7,26 (m, 4H, Ar).

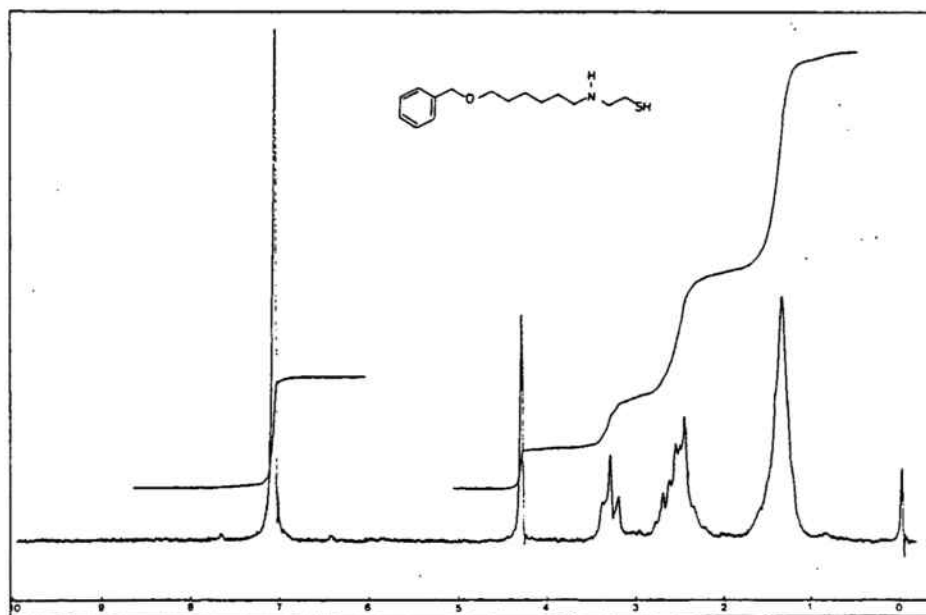


4.2. 2-(6-(benciloxi)hexil)aminoetanotiol (32)

Se parte de 5,25 g (25 mmoles) de 6-(benciloxi)-n-hexil amina (29) disueltos en 20 ml de benceno anhidro y de 1,25 g (20,8 mmoles) de tiirano disueltos en 50 ml de benceno anhidro y se sigue el método A. Obtenemos 5 g de un aceite anaranjado

que se identifica como el etanotiol(32). (Rendimiento 90%)

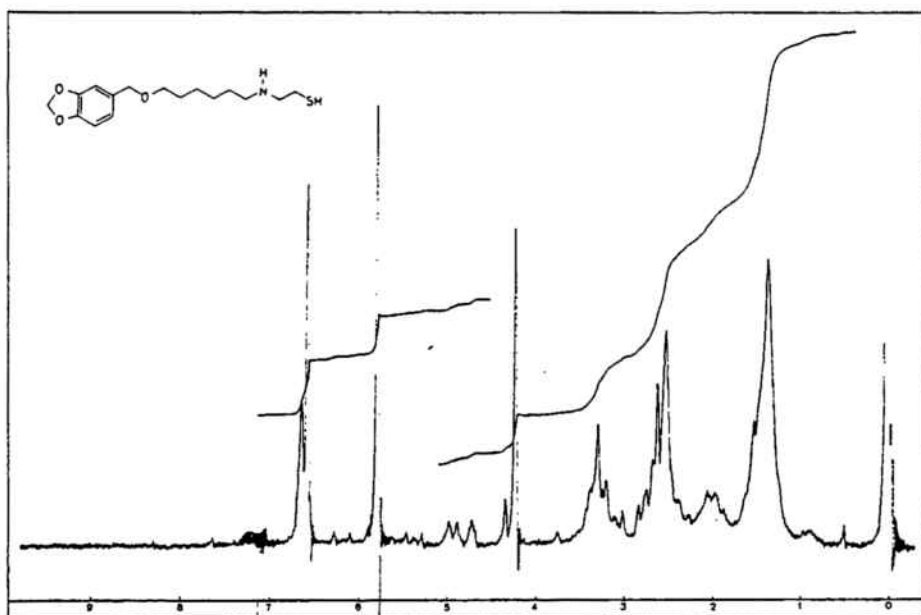
RMN (CCl₄): δ 1,18-1,60 (sa, 10H, CH₂ centrales +NH y SH); 2,25-2,78 (m, 6H, CH₂N y CH₂S); 3,13-3,43 (m, 2H, -CH₂O) 4,26 (s, 2H, -CH₂-Ar); 7,06 (s, 5H, Ar)



4.3. 2-(6-(piperonyloxi)hexil)aminoetanotiol. (33)

Una mezcla de 1,6 g (6,4 mmoles) de la amina 30 destilada disuelta en 10 ml de benceno anhidro y 0,384 g de tiirano (6,4 mmoles) a su vez también en disolución bencénica, se introducen en el reactor a presión y se procede como en el método B anteriormente indicado. Se obtienen 2,11 g de un aceite viscoso identificado como la cisteamina (33).(Rendimiento 70%).

RMN(CCl₄): δ 1,23-1,70 (sa, 8H, CH₂ centrales); 1,83-2,13 (m, 6H, SH y NH); 2,43-2,88(m, 2H, CH₂N); 3,14-3,46 (m,2H, CH₂O); 4,21 (s, 2H, CH₂Ar); 5,79 (s, 2H, O-CH₂-O); 6,63 (s, 3H, Ar).



5. Preparación de los disulfuros (18-20). Método general

A temperatura ambiente, se disuelven 7 mmoles de cisteamina en 30 ml de agua y se ajusta el pH a 8-9 por adición de ácido clorhídrico 6N. La disolución se trata con 8 mmoles de ferricianuro potásico disueltos en 25 ml de agua. La mezcla resultante, que tiene pH ácido, se mantiene en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se alcaliniza con 6 g de hidróxido sódico sólido, procurando mantener frío el matraz de reacción durante la adición. Seguidamente saturamos la disolución con cloruro sódico y se extrae con sucesivas porciones de cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico anhidro y, después de evaporar a sequedad el disolvente, obtenemos el correspondiente disulfuro (18,19 y 20 respectivamente)

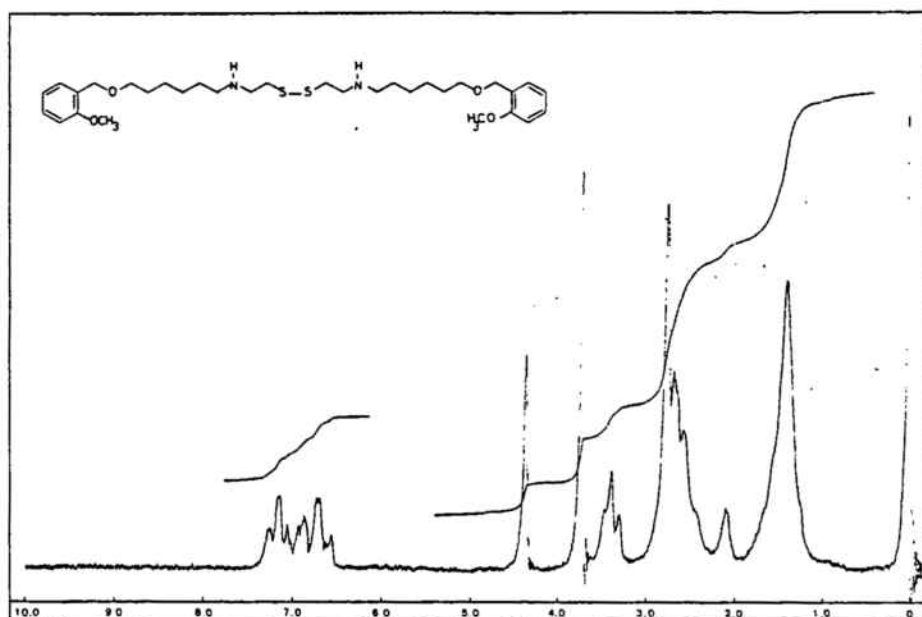
5.1. N,N'-Bis(6-(o-metoxibenciloxi)hexil)cistamina (18)

Partimos de 23,4 g (78,6 mmoles) del aminotiol (31) en 80 ml de agua, 26,34 g (80 mmoles) de ferricianuro potásico en 50 ml de agua y procedemos como se ha descrito anteriormente, con lo cual se obtienen 22,06 g de un aceite amarillo oscuro.

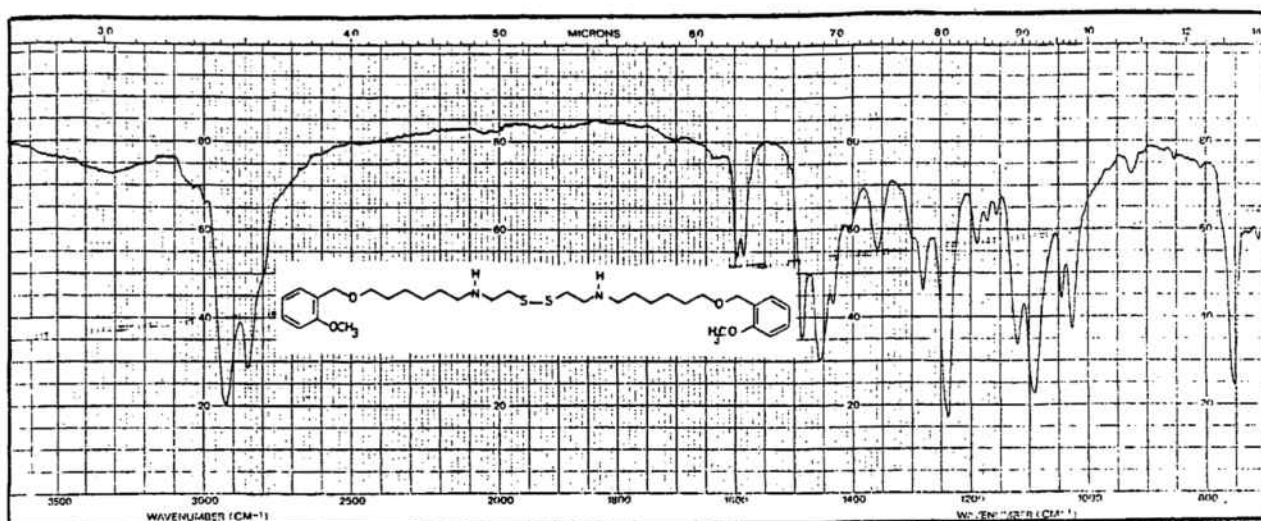
El producto (18) se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente cloroformo:metanol 95:5) y seguidamente se convierte en derivado sólido al tratar un equivalente de la base(18) con dos equivalentes de ácido oxálico; el oxalato resultante se recristaliza de etanol/metanol hasta conseguir un polvo blanco de punto de fusión 198-200°C.

Análisis elemental calculado para $C_{36}H_{56}O_{12}S_2$: C, 55,94%; H, 7,30%; N, 3,62%; Encontrado experimentalmente : C, 55,59%; H,7,28%; N, 3,60%

RMN (CCl_4): δ 1,28-1,70 ppm (sa, 16H, CH_2 centrales); 2,11 (sa, 2H, NH); 2,5-2,83 (m, 12H, CH_2N y CH_2S); 3,30-3,52 (m, 4H, $-CH_2O$); 3,70 (s, 6H, $-OCH_3$); 4,36 (s, 4H, CH_2 -ar); 6,54-7,30 (m, 8H, Ar y Ar').



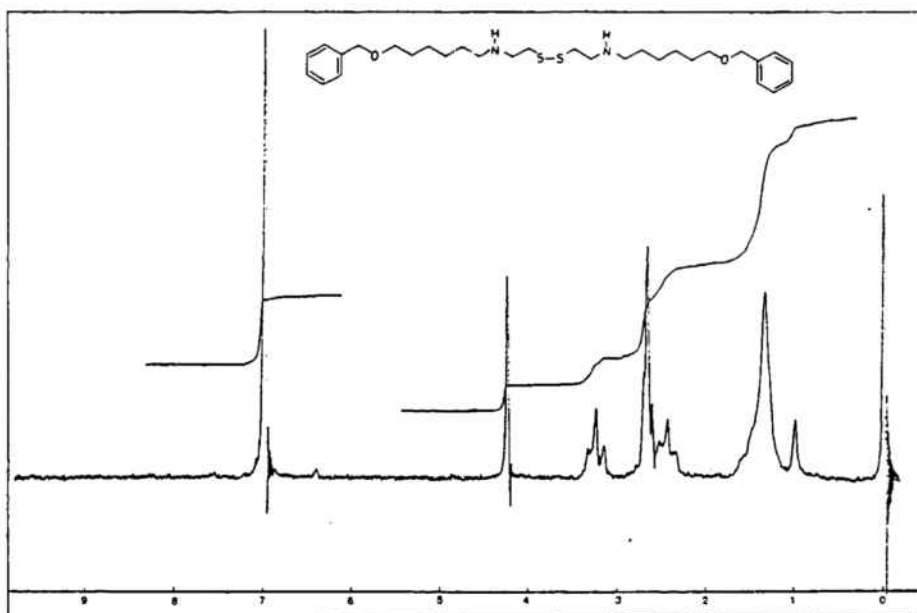
IR (base, CHCl_3)



5.2. N,N' -Bis(6-(benziloxy)hexil)cistamina (19)

La disolución de 5 g (18,7 mmoles) de cisteamina (32) en 50 ml de agua se trata con 8,25 g (25 mmoles) de ferricianuro potásico a su vez disueltos en 30 ml de agua, de acuerdo al método general. Se obtienen 4,47 g de un aceite anaranjado, que a continuación se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente Cloroformo:metanol 99:1) y se consigue obtener 3,01 g de producto puro (rendimiento 60,2%).

RMN(CCl_4): δ 1,02 ppm (s, 2H, NH); 1,33 (sa, 20H, CH_2 centrales); 2,3-2,78 (m, 12H, CH_2 -S); 3,2-3,40 (m, 4H, CH_2 O-); 4,30 (s, 4H, CH_2 Ar); 7,10 (s, 10H, Ar).



La base (19) se convierte en su respectivo hidrocioruro, que se recristaliza de acetona anhidra hasta punto de fusión constante de 201-204°C.

Análisis elemental calculado para $C_{30}H_{52}O_2N_2S_2Cl_4$: C, 59,48%; H, 8,32%; N, 4,62%. Encontrado: C, 59,21%; H, 8,30%; N, 4,63%.

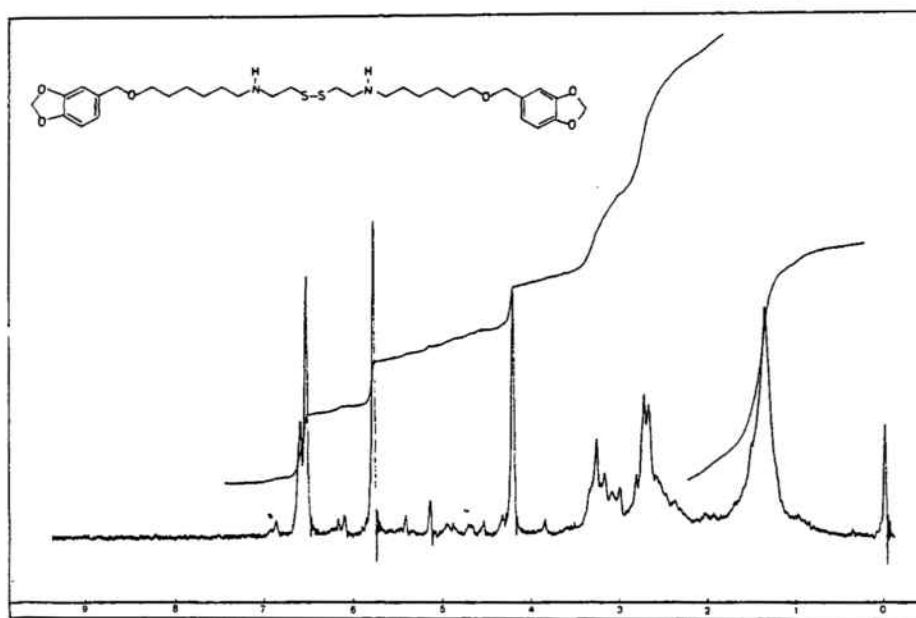
5.3. N,N'-Bis(6-(piperonyloxi)hexil)cistamina (20)

2,11g (6,8 mmoles) de la cisteamina (33) se disuelven en 30 ml de agua y se mezclan con otra disolución que contiene 2,68 g (8,1 mmoles) de ferricianuro potásico en 25 ml de agua. Se procede como hemos detallado anteriormente y obtenemos un aceite, que a continuación se purifica por cromatografía de gel de sílice (eluyente Cloroformo:Metanol 95:5), consiguiendo 1,26 g de la cistamina (20) esperada. (Rendimiento 61,7%)

RMN (CCl_4) : 1,01-1,70 (sa, 18H, CH_2 centrales y NH); 2,40-2,84 (m, 12H, CH_2-N y CH_2-S); 2,95-3,40 (m, 4H, CH_2O); 4,20 (s, 4H, CH_2Ar); 5,77 (s, 4H, O- CH_2 -O); 6,57 (s, 6H, Ar).

Tratando un equivalente de la base con dos equivalentes de ácido oxálico, se obtiene el correspondiente oxalato, que se recristaliza de metanol/agua hasta obtener un sólido blanco, amorfo de punto de fusión 185-188°C.

Análisis elemental teórico para $C_{36}H_{52}O_{14}N_2S_2$: C, 53,99%; H, 6,55%; N, 3,50%; Hallado experimental: C, 53,61%; H, 6,66%; N, 3,39%.



ENSAYOS FARMACOLOGICOS.

Para el estudio de la actividad bloqueadora irreversible de los disulfuros de tetraamina sobre el receptor adrenérgico alfa, se ha seguido el método descrito por Melchiorre y Belleau³ para la benextramina (prototipo de los mencionados disulfuros) que a continuación detallamos.

Preparación del conducto deferente

Se sacrifica una rata macho Sprague-Dawley de 250±25 g mediante un golpe en la nuca y se exponen los dos conductos al exterior previa laparotomía. Posteriormente se disecan y se cortan desde el epidídimo hasta la desembocadura en la vesícula seminal y próstata. Una vez libre de grasa y de tejido conectivo (se corta el tejido sobrante con ayuda de pinzas y tijeras), se hace una preparación biológica del mismo, se ligan ambos extremos por separado, uniendo la parte prostática al oxigenador y la parte más próxima al epidídimo a un transductor isométrico de 0,5 g de tensión. A continuación se sumerge en el baño de órganos de 30 ml de volumen, que contiene líquido nutricio Krebs-Hukovic, cuya composición (mmoles/L) es: NaCl, 113; KCl, 4,69; CaCl₂, 2,8; KH₂PO₄, 1,6; MgSO₄, 2,9; Dextrosa 11,54; NaHCO₃, 24,97; equilibrado con 5% de CO₂ en O₂. La temperatura no excede de 32°C. El volumen del baño de órganos es de 30 ml.

El registrador conectado al transductor adecuado (isomé-

trico) se equilibra previamente y la tensión a la que se somete el conducto deferente es de 0,5 g, tensión que se mantiene a lo largo del experimento.

Una vez colocado el órgano a la tensión indicada, se abre un período de estabilización; pasado este tiempo se trata con noradrenalina a concentraciones crecientes y acumulativas desde 0,1 μ M a 100 μ M y la curva así obtenida será la que mencionaremos como curva patrón (I) (El valor máximo de esa curva equivale al 100% de actividad agonista alfa). Las concentraciones de noradrenalina se prepararon pesando 9,6 mg de noradrenalina bitartrato (98% de pureza) (peso molecular 319,3 g), que disueltos en 10 ml de agua ligeramente acidulada (100 ml de agua:20 ml de ácido clorhídrico 0,1 N) equivale a una concentración 100 μ M y a partir de ésta por diluciones sucesivas preparamos las demás (10 μ M, 1 μ M y 0,1 μ M). Obtenida la curva patrón de respuesta a la noradrenalina y después de 5 lavados consecutivos (aproximadamente 10 minutos), cuando el órgano ya se halla recuperado, se pasa a incubar el disulfuro de tetraamina problema, para lo cual es necesario tenerlo en disolución acuosa a determinada concentración (generalmente se prepara a 100 μ M disolviendo la cantidad de producto necesario en un volumen calculado de agua, con lo que, basta tomar 0,2 ml para obtener la concentración de 20 μ M en el baño de órganos). En los casos en que se ha ensayado a 100 μ M se toma 1 ml de esta disolución. Tras la introducción del producto en el baño, el tiempo de incubación es de 30 minutos, pasados los cuales se vacía el baño, se llena de nuevo y se deja 30 minutos en reposo. Seguidamente se reproduce la curva control de noradrenalina.(II).

Los valores obtenidos en los registros se representan gráficamente y se expresan como el porcentaje de reducción de la respuesta máxima frente a la noradrenalina.

Por tratarse de productos que bloquean irreversiblemente a los receptores alfa₁, después de un ensayo el órgano ya no se recupera, lo cual hace necesario disponer de un conducto deferente para cada concentración a ensayar.

Antagonismo Competitivo

Para el estudio de la potencia antagonista reversible de los arilmetilhexanodiaminas (13, 14 y 16) frente al agonista noradrenalina, se ha puesto a punto la siguiente técnica farmacológica, que al igual que la anterior usa conducto deferente de rata, el mismo método de montaje del órgano en el baño y coinciden también en el tiempo de estabilización del preparado biológico.

Se hacen dos curvas acumulativas con noradrenalina a concentraciones crecientes desde 0,1 μ M a 100 μ M. Entre una y otra se efectúan 5 lavados y se esperan unos 10 minutos a fin de lograr la recuperación del órgano. Obtenidas las dos curvas control y recuperado por segunda vez el órgano, se adiciona el problema (en disolución acuosa) a la concentración más baja que se desee ensayar y, después de un tiempo de incubación de 30 minutos, sin lavar se vuelve a realizar una nueva curva acumulativa de noradrenalina a las concentraciones indicadas (0,1 a 100 μ M). Se efectúan varios lavados espaciados durante los 15 minutos de recuperación del órgano y se repite el proceso empleando una concentración superior del problema.

Las concentraciones ensayadas han sido 0,1, 1, 10, 100 μM y en los casos en que fuera necesario 1000 μM (En todos los casos una cantidad calculada de problema para que introducida en el baño (30 ml) sea 1000 μM , se pesa y se disuelve con 10 ml de agua, agitándose hasta total disolución, en algunos casos es necesario calentar debido a la escasa solubilidad que presentan algunos compuestos; obtenida la disolución de 100 μM , por una serie de diluciones se preparan las restantes concentraciones.

Representación gráfica de los resultados obtenidos en los ensayos farmacológicos.

Los datos que nos proporciona el registro obtenido los representamos, tomando en abcisas las concentraciones y en ordenadas los porcentajes de contracción del órgano, referidos a un 100% para la respuesta máxima a la noradrenalina.

Los números que figuran en abcisas indican las concentraciones de noradrenalina que hay en el baño después de cada adición:

1: 0,1 μM

2: 0,3 μM

3: 1 μM

4: 3 μM

5: 10 μM

6: 30 μM

7: 100 μM

La curva problema(II) representada por x----x, se compara con la correspondiente curva patrón (I) representada a su vez

por  .

Para cada problema se representan 4 valoraciones farmacológicas, tal como se indica en los gráficos adjuntos y como porcentaje de reducción de la respuesta máxima de la noradrenalina, tomamos la media arimética de estos cuatro valores (Tablas I y II).

Para las arilmetilhexanodiaminas (13, 14 y 16) la numeración que figura en abcisas corresponde a las concentraciones ya indicadas. Aquí cada curva representa una concentración distinta del problema ensayado, indicada mediante las letras siguientes: a: $0,1 \mu\text{M}$

b: $1 \mu\text{M}$

c: $10 \mu\text{M}$

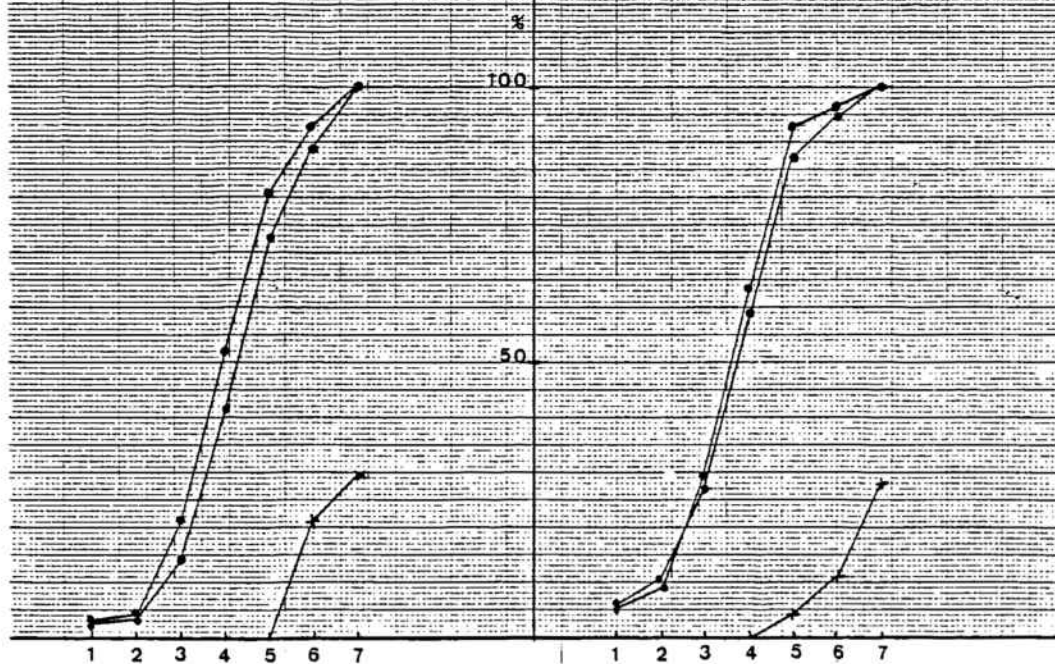
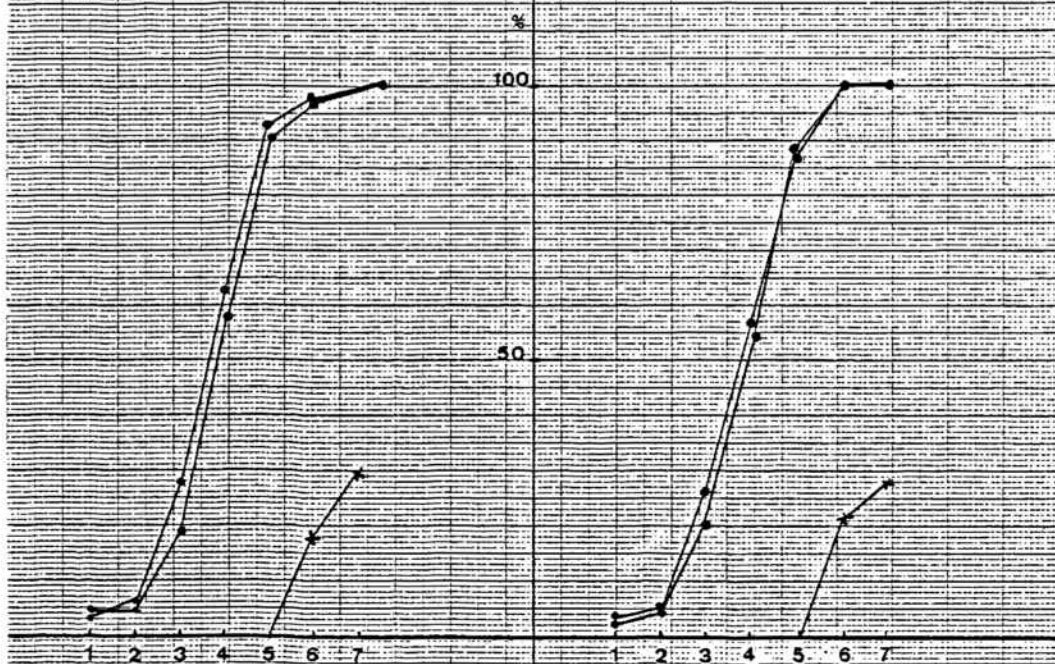
d: $30 \mu\text{M}$

e: $100 \mu\text{M}$

f: $1000 \mu\text{M}$

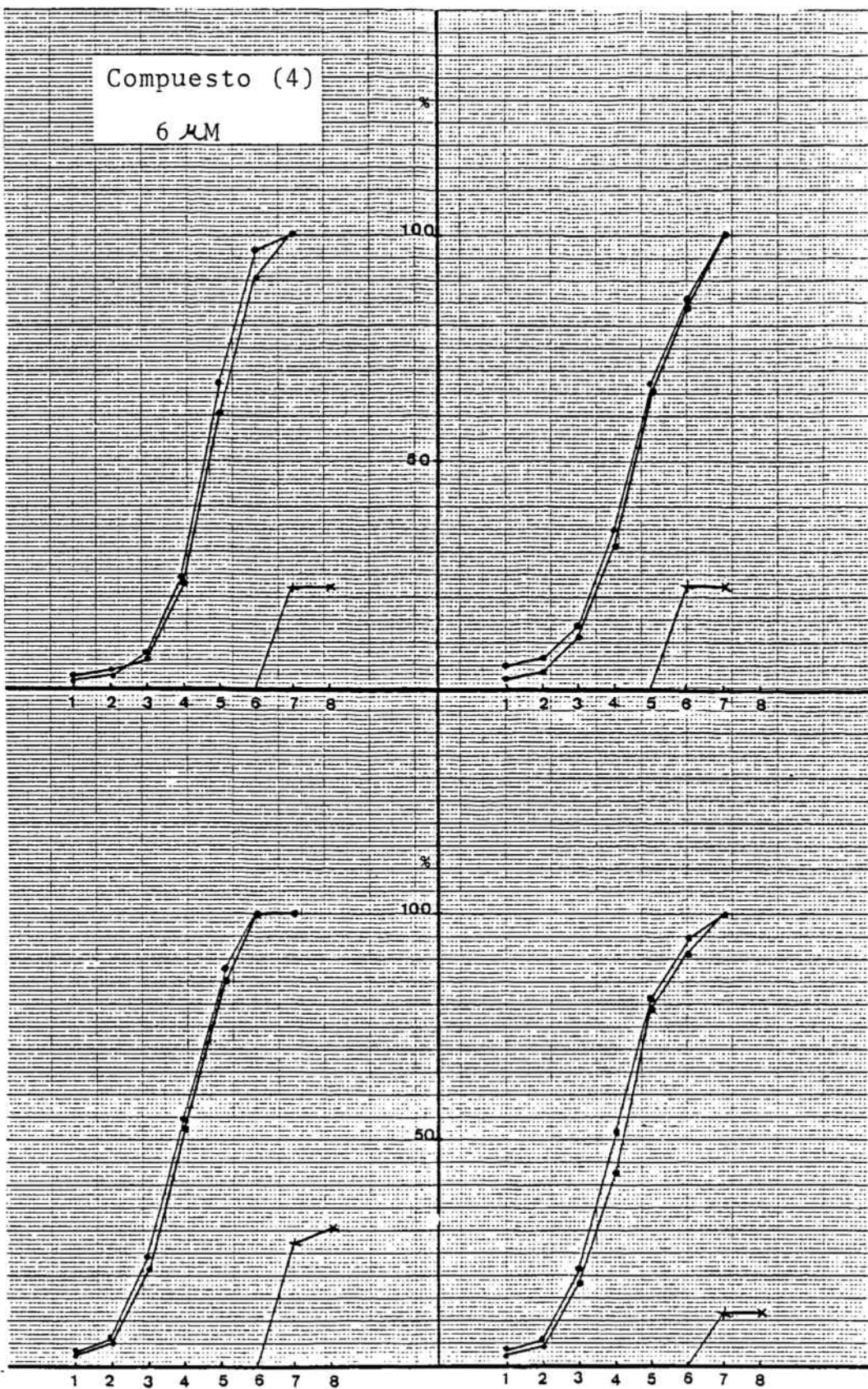
Compuesto (3)

20 μ M



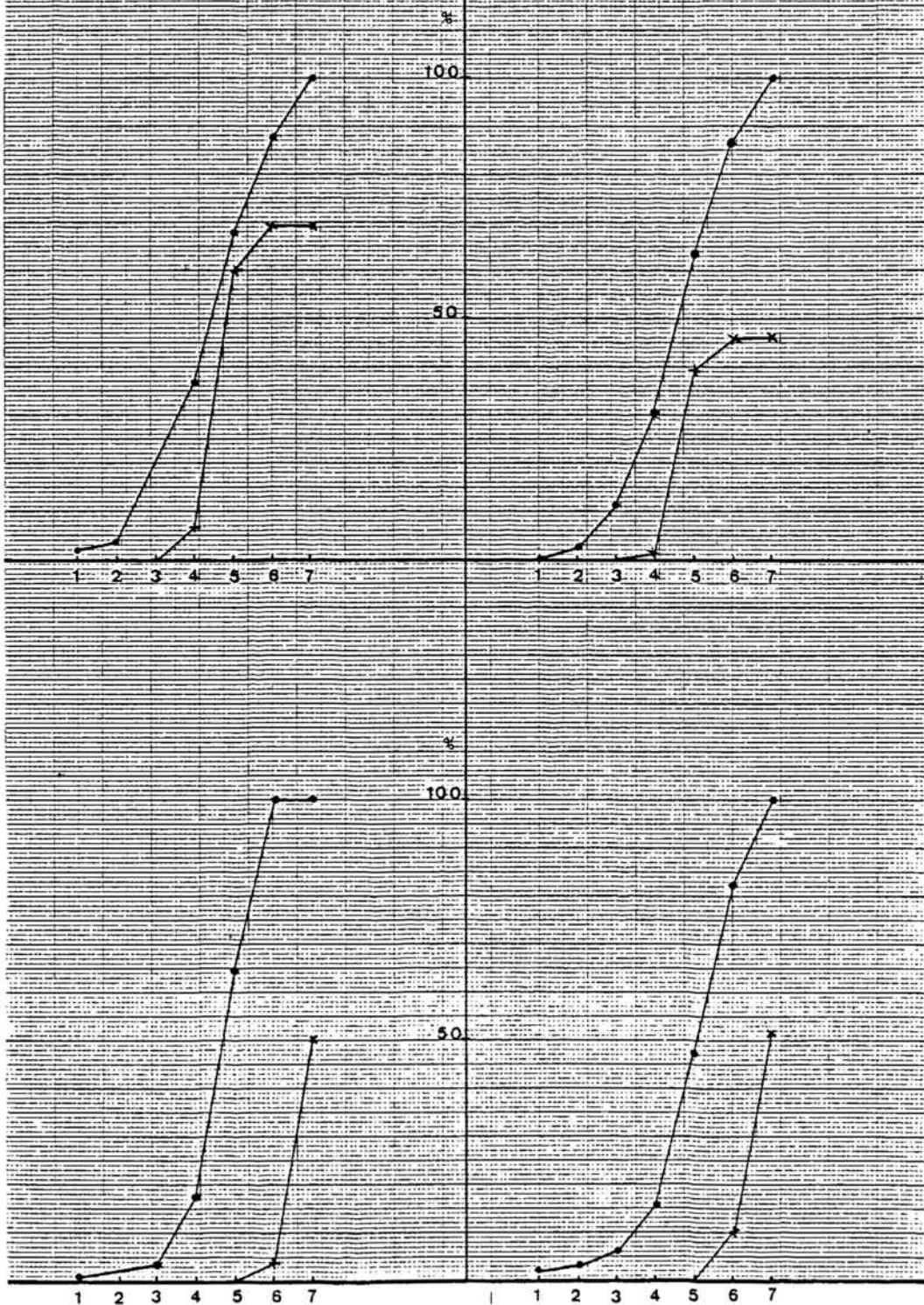
Compuesto (4)

6 μM



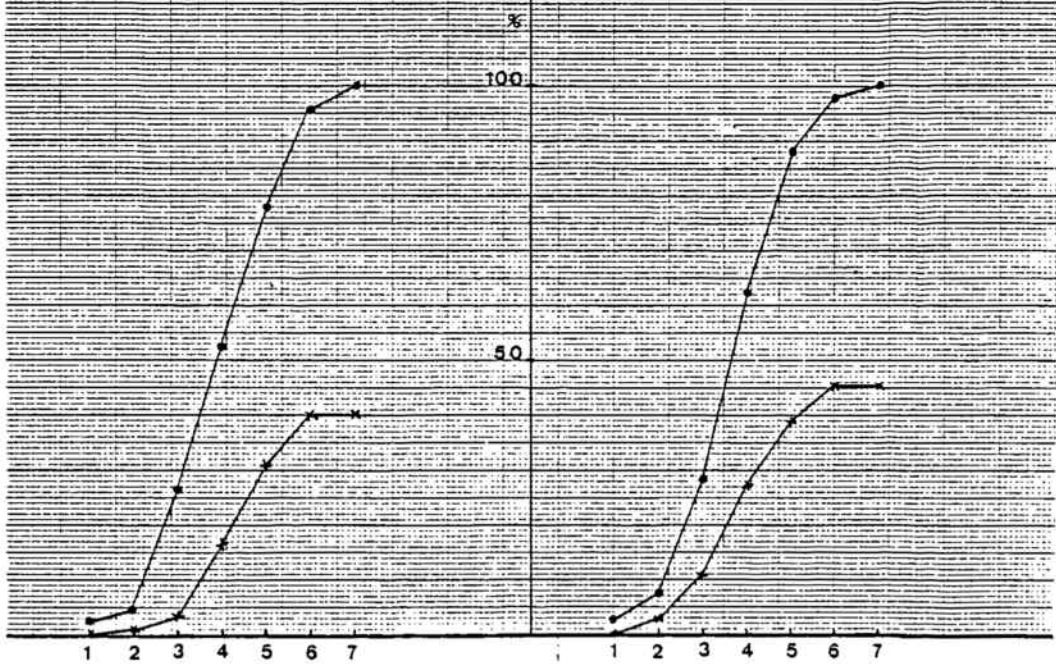
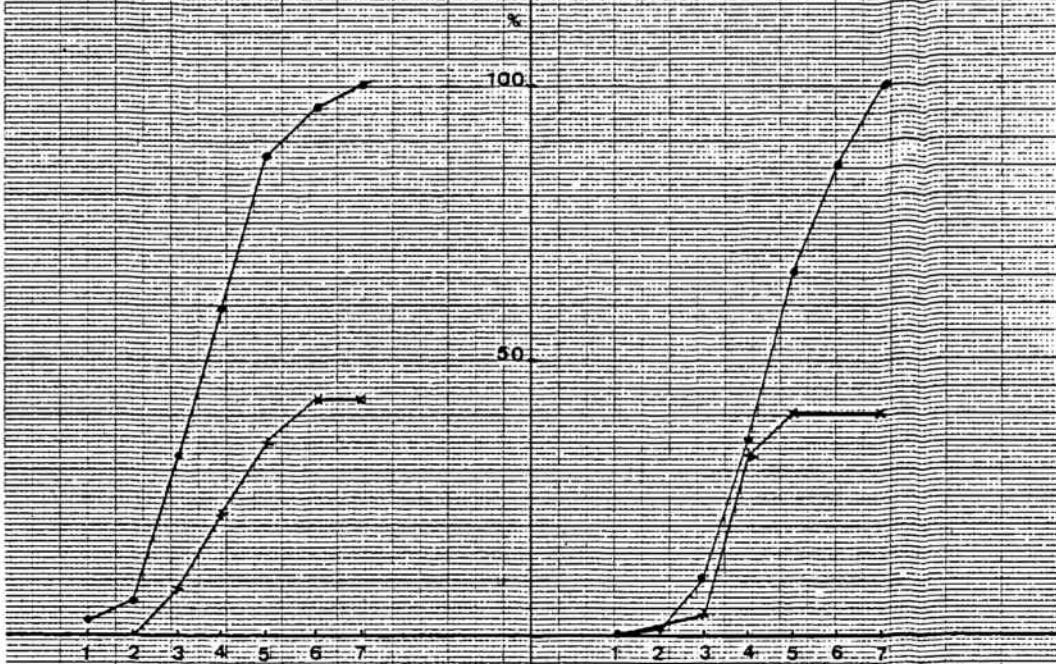
Compuesto (7)

100 μ M



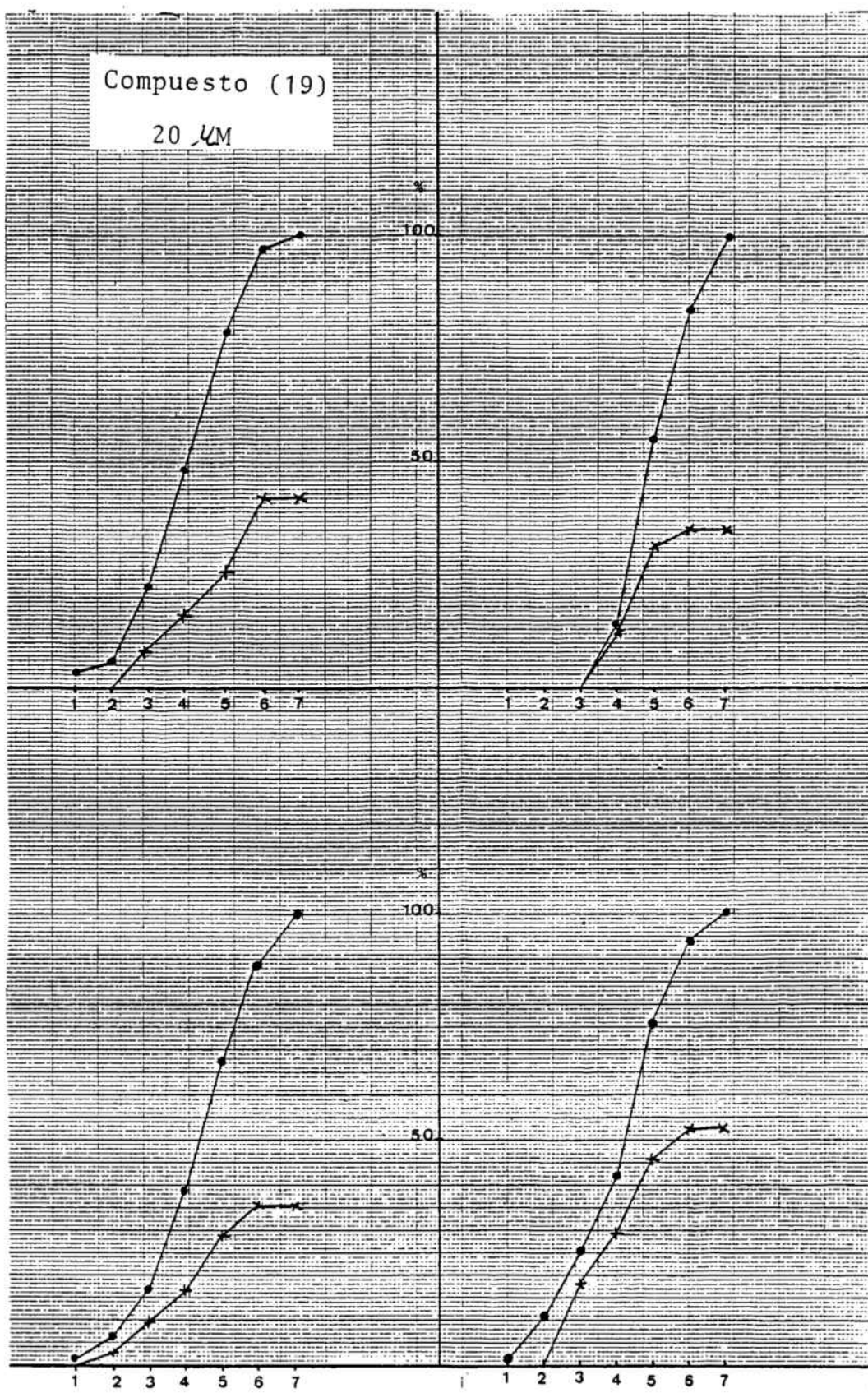
Compuesto (18)

20 μM



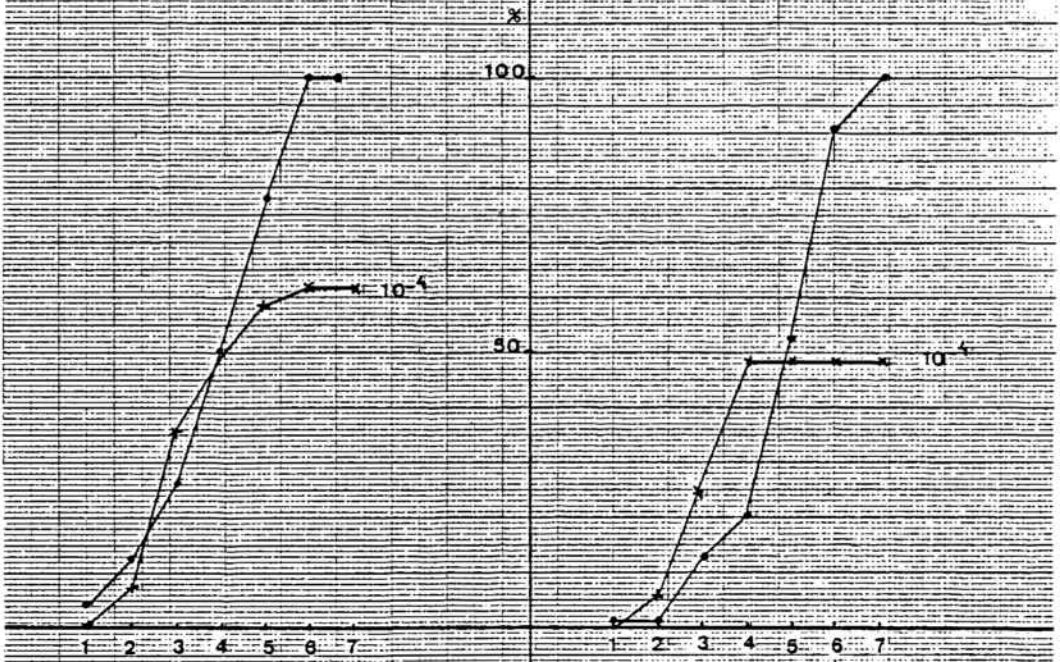
Compuesto (19)

20 μ M

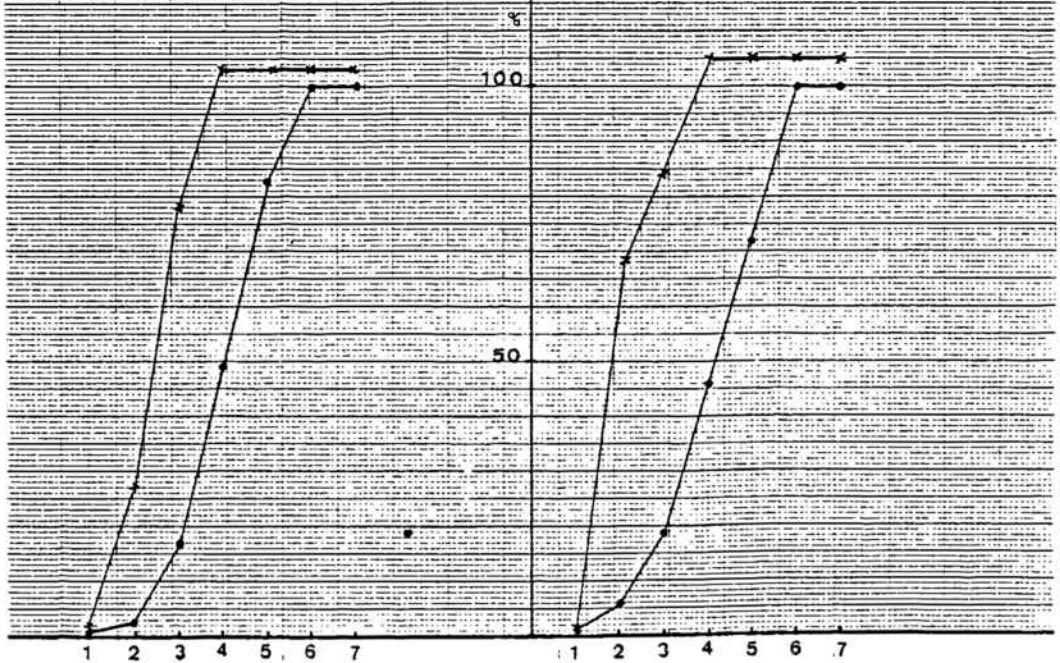


Compuesto (20)

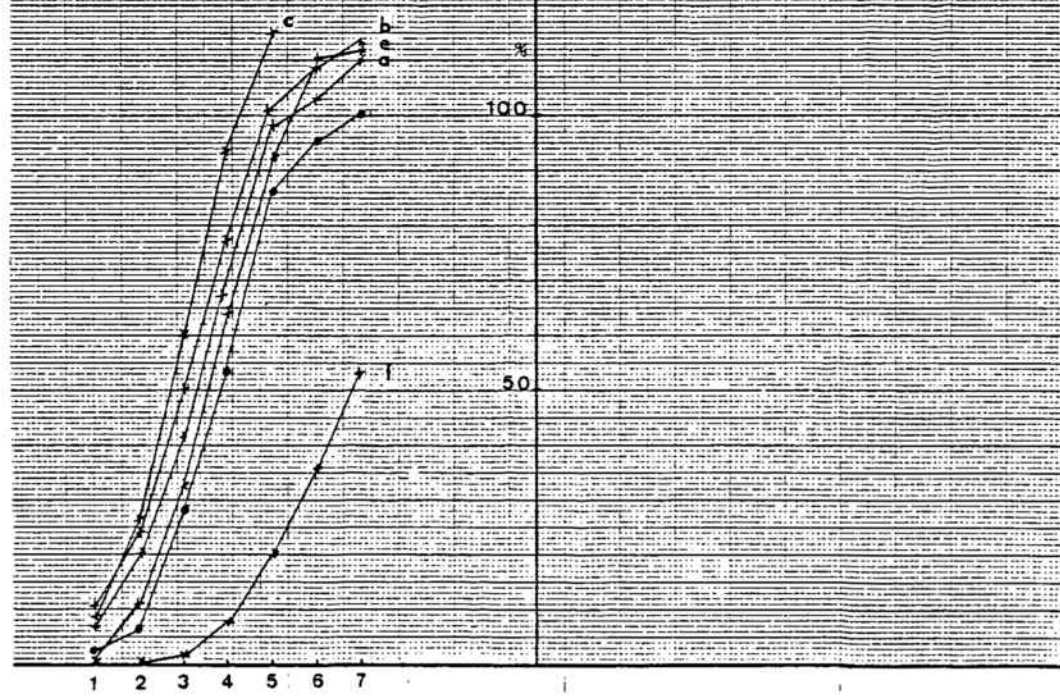
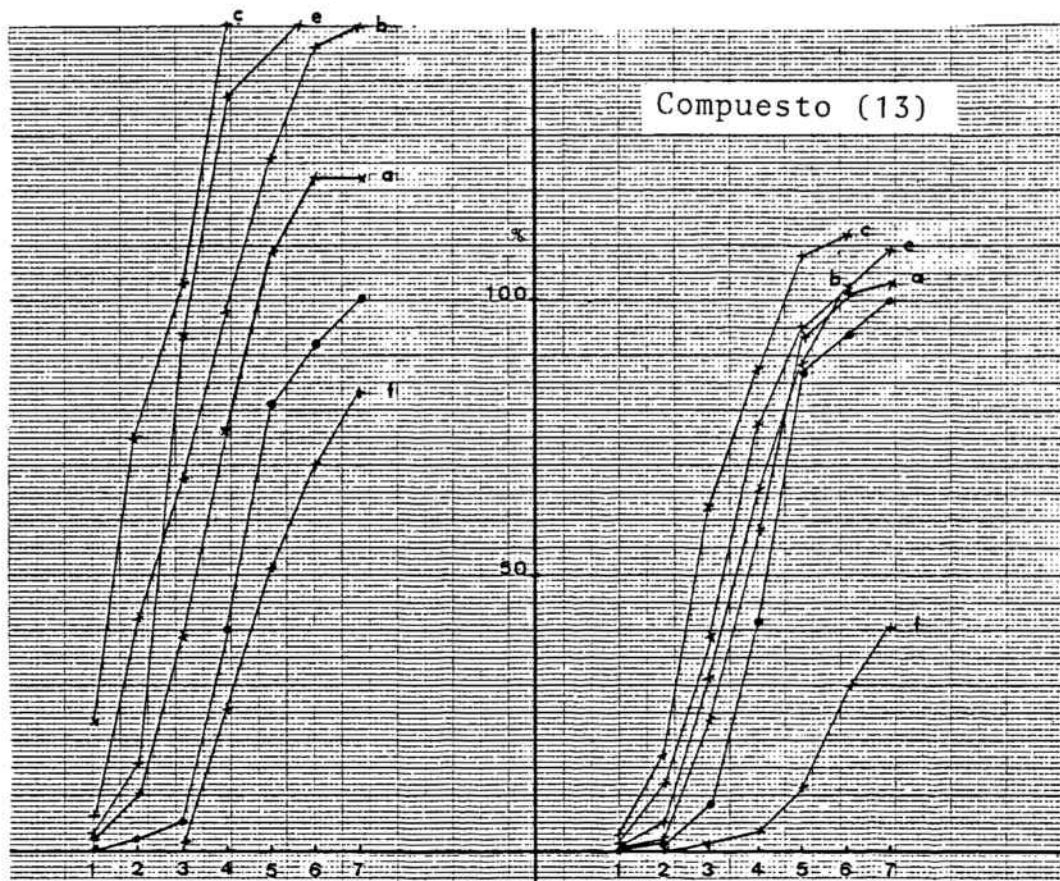
100 μM



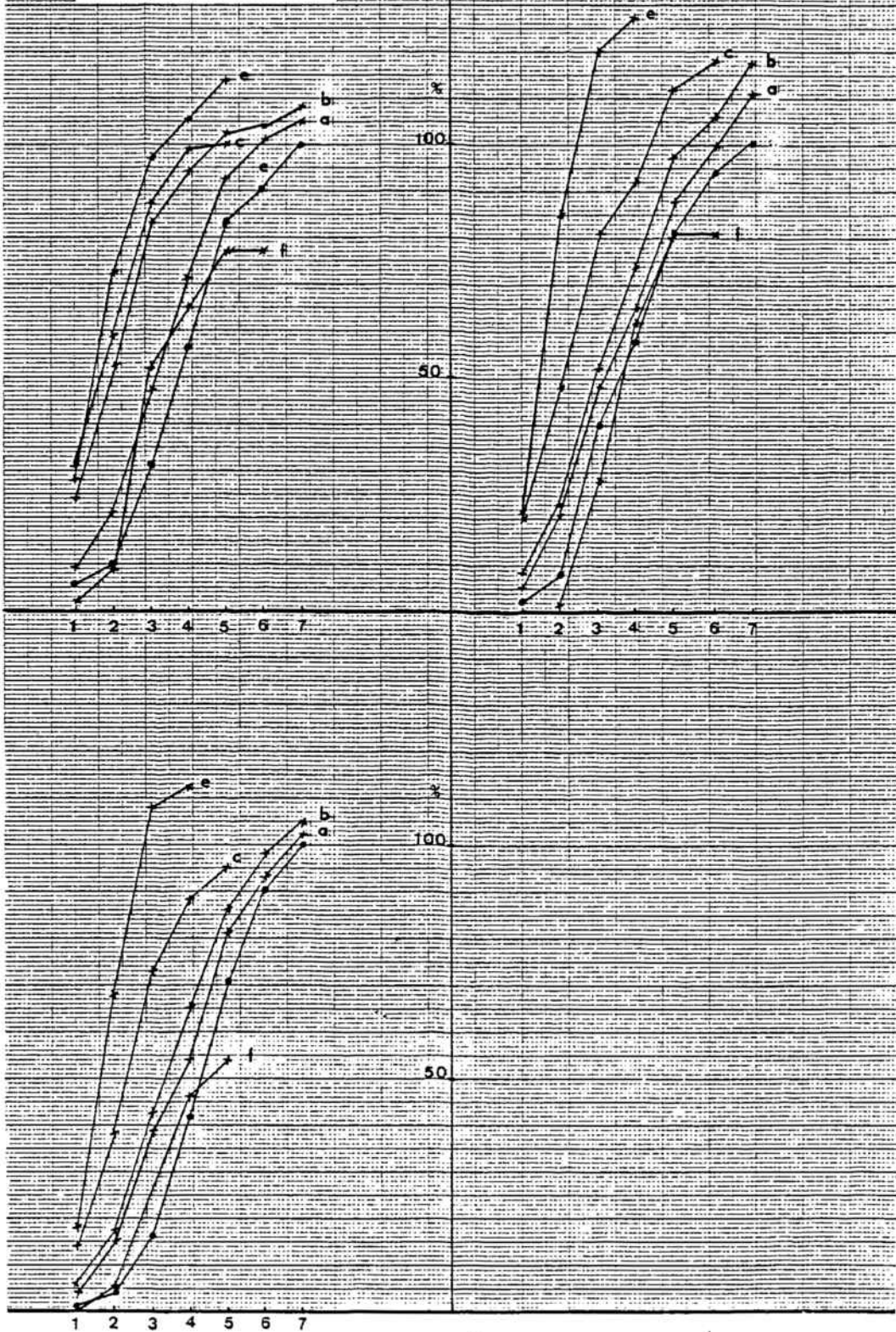
20 μM



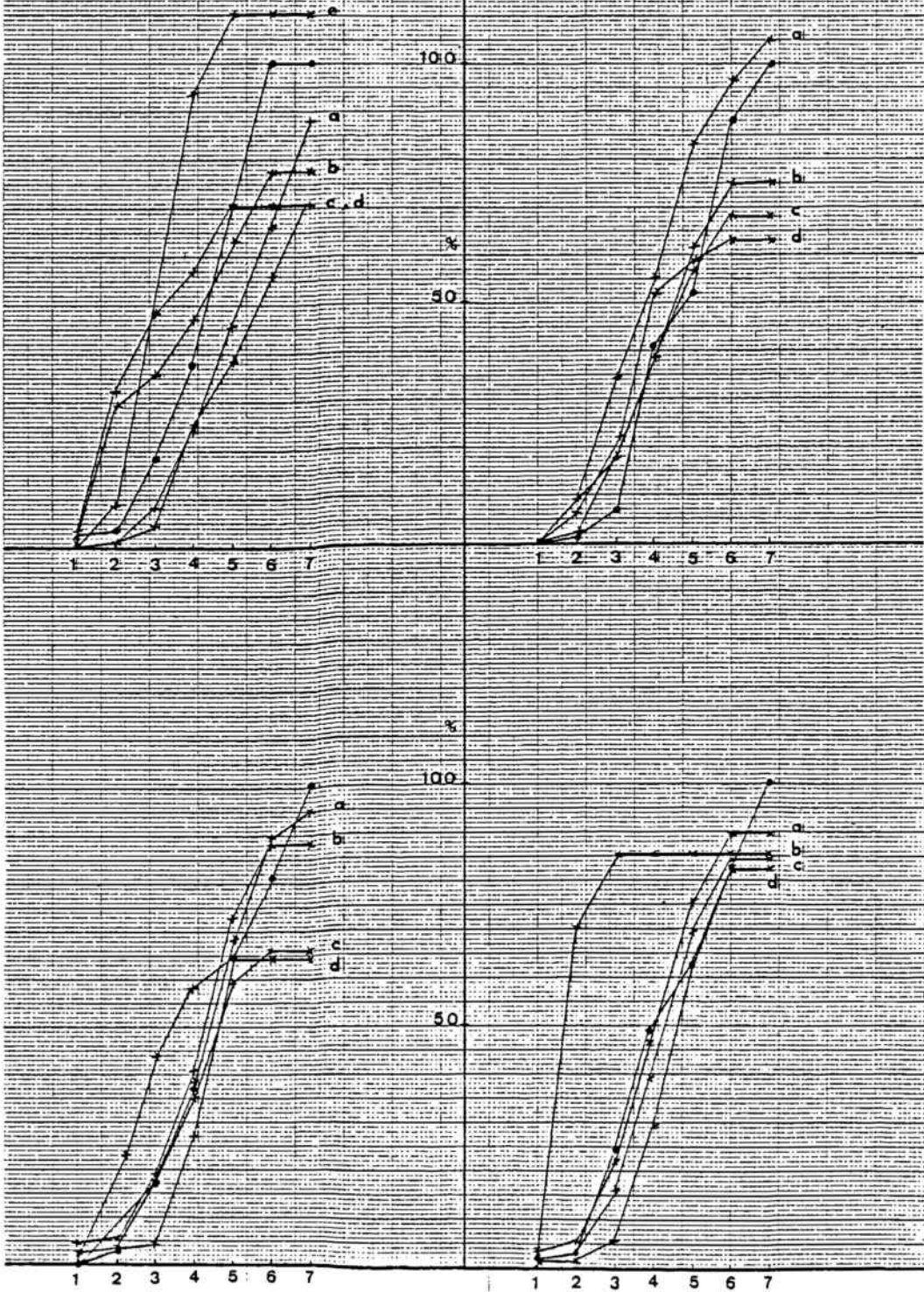
Compuesto (13)



Compuesto (14)



Compuesto (16)



5. BIBLIOGRAFIA

- 1.- B.LIPPERT y B.BELLEAU; E.USDIN y S.H. SNYDER, Eds., "Frontiers in Catecholamine research"; Pergamon Press, New York, 1973 p. 369.
- 2.- Y. UEDA; C. MELCHIORRE; B. LIPPERT; B. BELLEAU; Il Farmaco, Ed Sci, 33, 479(1978).
- 3.- C. MELCHIORRE; M. S. YONG; B. G. BENFEY; B. BELLEAU; J.Med. Chem.,21, 1126 (1978).
- 4.- L. BRASILI; M. GIANNELLA; C. MELCHIORRE; B. BELLEAU y B.G. BENFEY; J. Med. Chem,16, 115 (1981).
- 5.- B. G. BENFEY; M. S. YONG; B. BELLEAU y C. MELCHIORRE; Can. J. Physiol. Pharmacol.,57, 41 (1979).
- 6.- B. G. BENFEY; M.S. YONG; B. BELLAU y C. MELCHIORRE; Can. J. Physiol. Pharmacol, 57, 510 (1979).
- 7.- B. G. BENFEY; B. BELLEAU; L. BRASILI; M. GIANNELLA y C. MELCHIORRE; Can. J. Physiol. Pharmacol., 58, 1478 (1980).
- 8.- B. BELLEAU; B. G. BENFEY; T. J. BENFEY y C. MELCHIORRE; Br. J. Pharmac., 75, 573 (1982).
- 9.- B. BELLEAU; B. G. BENFEY y C. MELCHIORRE; Br. J. Pharmac. 75, 617 (1982).
- 10.- C. MELCHIORRE; D. GIARDINA; L. BRASILI; B. BELLEAU; Il Farmaco, Ed. Sci., 33,999 (1978).
- 11.- C. MELCHIORRE; Trends in Pharmacological Sciences, 2, 209 (1981).
- 12.- C. S. TSAI; U. S. SHAH; H.B. BHARGAVA; R. G. ZAYLSKIE y W. H. SHELVER; J. Pharm. Sci., 61, 228 (1972).
- 13.- C. MELCHIORRE; M. GIANELLA; L. BRASILI; B. G. BENFEY y B. BELLEAU; J.Med.Chem., 16, 111 (1981).
- 14.- D. GIARDINA; L. BRASILI; C. MELCHIORRE; B. BELLEAU y B. G. BENFEY; J. Med. Chem.,16, 569 (1981).

- 15.- C. MELCHIORRE; "Present situation of the knowledge on the adrenergic α -receptor" Conferencia en el II Congreso Internacional de Ciencias Farmacéuticas. Barcelona 1983.
- 16.- J. F. MORAN; V. C. SWAMY y D. J. TRIGGLE; Life Sci., 9, 1303 (1970).
- 17.- V. C. SWAMY y D. J. TRIGGLE; Eur. J. Pharmacol., 19, 67 (1972).
- 18.- K. J. HOFFMANN; P. STENBERG; C. LJÜNGGREEN; U. SUENSSON; J. L. G. NILSSON; J. Med.Chem., 18, 278 (1975).
- 19.- D. D. REYNOLDS; M. K. MASSAD; L. A. FIELDS; D. L. JOHNSON; J.O.C., 26, 5109 (1961).
- 20.- D. D. REYNOLDS; D. L. JOHNSON; J.O.C., 26, 5111 (1961).
- 21.- D. D. REYNOLDS; D. L. FIELDS y D. L. JOHNSON; J.O.C., 26, 5116 (1961).
- 22.- D. D. REYNOLDS; D. L. FIELDS y D. L. JOHNSON; J.O.C., 26, 5119 (1961).
- 23.- D. D. REYNOLDS; D. L. FIELDS y D. L. JOHNSON; J.O.C., 26, 5122 (1961).
- 24.- D.D. REYNOLDS; D. L. FIELDS y D. L. JOHNSON; J.O.C., 26, 5125 (1961).
- 25.- D. D. REYNOLDS; D. L. FIELDS y D. L. JOHNSON; J.O.C., 26, 5130 (1961).
- 26.- R. J. WINEMAN; M. H. GOLLIS; J.C. JAMES Y A. M. POMPONI; J.O.C., 27, 4222 (1962).
- 27.- O. KAMM y C. S. MARVEL; Organic Synthesis Collective, Vol. I, 30 (1947).
- 28.- B. A. STOOCHNOFF y N. L. BENOITON; Tetrahedron Letters; 1, 21-24 (1973).

- 29.- P. L. SALZBERG y J. V. SUPNIEWSKI; Organic Synthesis Collective, Vol I, 119 (1947).
- 30.- H. S. GIBSON; R. W. BRADSHAW; Angew. Chem. Internat. Ed., 7, 919-930 (1968).

6. CONCLUSIONES

1. Un método apropiado para la síntesis de análogos heterocíclicos de la benextramina, tales como los disulfuros de tetraamina (3), (4), (5), (6) y (7), consiste en la condensación de la N,N'-Bis(6-aminohexil)cistamina (22) con el aldehído heterocíclico correspondiente, seguida de reducción de la base de Schiff resultante con borohidruro sódico.

2. La preparación de los disulfuros de diamina (8-12) puede realizarse convenientemente mediante una secuencia de dos pasos: mercaptoetilación con tiirano de la amina primaria o secundaria adecuada, y oxidación del tiol resultante a disulfuro, por la acción del yodo/yoduro potásico.

3. Para la síntesis de las N-arilmetilhexametilendiaminas (13-17), análogos de la porción terminal de la benextramina, es posible proceder a la monoalquilación de la 1,6-hexanodiamina, por reacción de un exceso de ésta con el aldehído apropiado, seguida de reducción de la imina así formada. No obstante, en todos los casos el producto obtenido se halla impurificado con la correspondiente N,N'-Bis(arilmetil)hexametilendiamina procedente de la dialquilación. Los productos mono y dialquilado pueden separarse cromatográficamente.

4. Un procedimiento conveniente para la obtención de los análogos oxigenados de la benextramina (18-20) consiste en la mercaptoetilación de la 6-(benciloxi)hexilamina adecuada, seguida de dimerización oxidativa con ferricianuro potásico.

Los aminoéteres necesarios pueden sintetizarse por reacción del correspondiente alcohol bencílico con 1,6-dibromohexano y síntesis de Gabriel del grupo amino primario, a partir del bromoéter así obtenido.

5. Los análogos heterocíclicos de la benextramina (3) y (4) han resultado bloqueadores irreversibles del receptor adrenérgico α en el conducto deferente de rata, de potencia comparable o superior a la del prototipo benextramina. El compuesto indólico (7) no dio un análisis adecuado debido a su escasa solubilidad.

Los análogos oxigenados de la benextramina (18) Y (19) presentaron una potencia bloqueadora irreversible en el mismo sistema biológico que, aunque algo inferior a la de la benextramina, resultó del mismo orden de magnitud.

Por otra parte, todas las arilmetilhexanodiaminas ensayadas (13), (14) y (16) resultaron inactivas como bloqueadores competitivos.

6. La elevada actividad de los análogos furánico (4) y tiofénico (3) de la benextramina resulta difícilmente compatible con la hipótesis de Belleau y Melchiorre de que los disulfuros de tetraamina comparten zonas de acción y características estructurales con las catecolaminas neurotransmisoras, dado que la única característica estructural común entre éstas y los compuestos (3) y (4) es la presencia de un átomo de nitrógeno y un núcleo aromático, que, por otra parte, no guardan la misma relación de distancias.

7. La elevada actividad bloqueadora irreversible de los compuestos oxigenados (18) y (19), que carecen del átomo de nitró-

geno considerado como correspondiente al de las catecolaminas en su interacción con el receptor α , indica que la presencia de dicho centro básico en la molécula de los disulfuros de tetraamina no es imprescindible para su actividad, lo que parece alejar aún más la hipótesis de su acción directa sobre la zona aceptora de las catecolaminas.

8. La falta de actividad tanto de tipo agonista como bloqueadora reversible en los análogos (13), (14) y (16) de la porción terminal de la benextramina viene a arrojar nuevas dudas acerca de la relación funcional postulada entre ésta y los neurotransmisores adrenérgicos.

9. Por todo lo anterior, y a la espera de nuevos datos experimentales, nos inclinamos a creer que el mecanismo de acción postulado por Melchiorre para los disulfuros de tetraamina debe ser modificado en el sentido de considerar una zona independiente de la de las catecolaminas para su interacción con la macromolécula que constituye el receptor adrenérgico α . De este modo, la formación de un enlace disulfuro con dicho receptor daría lugar a un bloqueo funcional del mismo, de tipo alostérico, que no necesariamente ha de significar una reducción de su afinidad por los neurotransmisores.