



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

SINTESIS, CARACTERIZACION Y DETERMINACION
DE PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE
DERIVADOS MONO Y BIS-(1-PIPERIDINILMETIL)
SUSTITUIDOS

PROYECTO DE INVESTIGACION

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A ;
FLORES HIDALGO ARTURO IVAN

ASESORES: M.C. ENRIQUE ANGELES ANGUIANO

DR. ROBERTO MARTINEZ

M.C. LUISA MARTINEZ AGUILAR

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FEB-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos

El Proyecto de Investigación: "Síntesis, caracterización y determinación de propiedades fisicoquímicas de derivados mono y bis-(1-piperidinilmetil) sustituidos."

que presenta el pasante: Arturo Iván Flores Hidalgo
con número de cuenta: 8607665-0 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo .

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 17 de Mayo de 1996

PRESIDENTE M. en C. Luisa Martínez Aguilar *[Firma]*
VOCAL M. en C. Guillermo Penieres Carrillo *[Firma]*
SECRETARIO M. en C. Enrique Angeles Anguiano *[Firma]*
PRIMER SUPLENTE J.F.R. Ma. Eugenia Posada Galarza *[Firma]*
SEGUNDO SUPLENTE M. en C. José Francisco Delgado Reyes *[Firma]*

Este proyecto
se está realizando con el apoyo
de DGAPA-UNAM, proyecto
***IN-300293* ; CRAY RESEARCH INC.**
PROYECT *SCO03195*. y
CONACYT

CONTENIDO

	Pag.
I.- Introducción.....	1
II.- Objetivos del proyecto.....	3
III.- Generalidades	
a) Antiarrítmicos.....	5
b) Diseño molecular.....	14
IV.- Diseño experimental.....	20
V.- Justificación.....	27
V.- Referencias	32

INTRODUCCIÓN

Reportes de la Organización Mundial de la Salud indican que una de las principales causas de muerte en la actualidad es atribuida a las enfermedades cardiovasculares, las cuales comprenden las perturbaciones propias del corazón, así como las de los vasos sanguíneos y linfáticos. Específicamente la hipertensión y las arritmias ventriculares son los padecimientos que inciden con mayor frecuencia en este tipo de muertes¹.

Los desórdenes del ritmo cardíaco generalmente son causados por diversas enfermedades y por el uso de ciertos fármacos. Las arritmias cardíacas son el resultado de la deformación del impulso eléctrico y perturbaciones en la conducción del impulso a través del miocardio o por una combinación de ambos.

Los fármacos utilizados para restablecer o modificar el ritmo cardíaco anormal, son los agentes antiarrítmicos. La acción de éstos es la modificación directa o indirecta de las moléculas que controlan el flujo transmembranal de iones².

Dentro de los estudios realizados por nuestro grupo de investigación destaca la síntesis de compuestos 2,6-Bis(1-piperidinilmetil)fenólicos³, dos de los cuales han sido efectivos en el tratamiento de arritmias cardíacas. Es así que surge la necesidad de profundizar en tales investigaciones, por lo cual, el propósito de este proyecto es:

- a) Proponer un estudio teórico de compuestos orgánicos con posible actividad antiarrítmica.
- b) Proponer la síntesis de compuestos con posible actividad antiarrítmica.
- c) Sintetizar los compuestos propuestos en el punto b.
- d) Correlacionar los resultados de actividad contra estructura química de los productos de síntesis.

OBJETIVOS GENERALES

Síntesis y caracterización de derivados 2,6-Bis(piperidinilmetil)fenólicos con posible actividad antiarrítmica.

Determinación de las propiedades moleculares teóricas de los compuestos mencionados mediante el uso de métodos computacionales

OBJETIVOS PARTICULARES

l) Determinar las propiedades fisicoquímicas, utilizando el programa AM1 de UNICHEM, de compuestos sintetizados previamente por nuestro grupo de investigación, como lo son:

- a) 2,6-Bis(1-piperidinilmetil)fenol.
- b) 3,5-Dietoxicarbonil-4-[3,5-bis(1-piperidinilmetil)-4-hidroxifenil]-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.
- c) 2,6-Bis(1-piperidinilmetil)-4-aminofenol.

d) 2,6-Bis(1-piperidinilmetil)-1,3,5-trihidroxibenceno

II) Sintetizar y caracterizar mediante métodos espectroscópicos (RMN-¹H, RMN-¹³C, Espectrometría de Masas, IR y Rayos X), así como determinar las propiedades fisicoquímicas utilizando AM1 en UNICEM de:

a) 4-[[1-(4-Hidroxifenil)-1-metil] etil]-2,6-bis(1-piperidinilmetil) fenol

b) Benzoato-2-hidroxi-3,5-bis(1-piperidinilmetil) de metilo

c) Benzoato-2-hidroxi-3-(1-piperidinilmetil) de metilo

d) Benzoato-2-hidroxi-5-(1-piperidinilmetil) de metilo

e) 2,6-Bis(1-piperidinilmetil)-4-bromofenol

f) 2,6-Bis(1-piperidinilmetil)-4-clorofenol

Los fármacos antiarrítmicos también son clasificados de acuerdo a su influencia sobre el potencial de acción cardíaca. En este sistema, cuatro clases de fármacos son reconocidos: I) fármacos estabilizadores de membrana, II) agentes bloqueadores β -adrenérgicos, III) fármacos que prolongan el potencial de acción, y IV) antagonistas selectivos del calcio. Los agentes de la clase I pueden ser subdivididos en tres subgrupos, basándose en su efecto sobre la duración del potencial de acción. En una quinta clase se incorporan los fármacos nuevos, cuyo mecanismo de acción aun no está bien establecido².

Clase I. Fármacos estabilizadores de membrana.

Es sabido que estos fármacos actúan disminuyendo la etapa de rápida despolarización y previniendo oscilaciones del potencial de acción durante la repolarización. En esta clase podemos incluir los siguientes : acecainida (Napa), ajmalina, aprindina, azocainol, clorhidrato de bepridil (Bepadin, Vascor), bucaimida, bumecaina, carocaimida, changrolina (fig. 2), cloroprocainamida, entre otros.

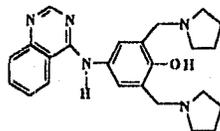


Fig.2 Estructura de la changrolina

Clase II. Agentes bloqueadores β -adrenérgicos.

Los fármacos de esta clase actúan principalmente sobre los β_1 -adrenoceptores cardíacos, pero quizás éstos también afectan ciertos puntos presinápticos. Su acción es considerada altamente específica. Sin embargo, a altas concentraciones, los β -bloqueadores pueden reducir el grado de repolarización, esto se considera un efecto no específico.

A esta clase pertenecen entre otros los siguientes fármacos: clorhidrato de acetobutolol (Sectral), alprenolol (fig. 3), atenolol (Tenormin), befunolol, clorhidrato de bevantolol (Vantol).

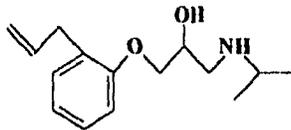


Fig. 3 Estructura del Alprenolol

Clase III. Fármacos que prolongan el potencial de acción.

Estos fármacos ejercen un efecto benéfico porque alargan el período refractario. Los fármacos que se encuentran en esta clase son: amiodarona (fig.4) (Cordarone), bepridil, bretilium, tosilato (Bretlyol), butoprosina, cibenzolina, clofilium, emilium, melperona y prifurolina.

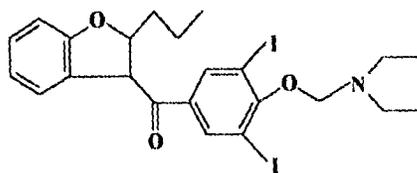


Fig. 4 Estructura de la Anidaron

Clase IV. Antagonistas selectivos de calcio.

Los fármacos de esta clase interfieren con el transporte de calcio, por bloquear selectivamente el movimiento de los iones de calcio, principalmente en el nodo A-V. Estos también prolongan el período de repolarización y ejercen una acción estabilizadora de membrana similar a la ejercida por los fármacos de la clase I. Los fármacos más frecuentemente prescritos de este grupo son: la nifedipina, diltiazem y verapamil. Todos ellos son efectivos en el tratamiento de la angina de pecho e hipertensión. Además, el verapamil es usado para corregir las arritmias supraventriculares. Los bloqueadores de los canales de calcio son un grupo de compuestos químicamente heterogéneos. Sin embargo, algunos bloqueadores de los canales de calcio pueden ser ubicados dentro de las tres principales clases estructurales, como son: las 1,4-dihidropiridinas -nifedipina- (fig.5), las benzodiazepinas (diltiazem) y las fenilalquilaminas (verapamil)³.

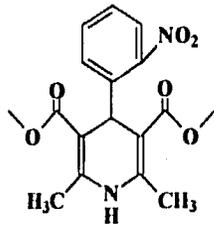


Fig. 5 Estructura de la nifedipina

Otros agentes antiarrítmicos.

Se incluyen algunos fármacos antiguamente usados, así como también nuevos fármacos en desarrollo. Como ejemplos de estos tenemos los siguientes: alinidina, amafolona, atropina, benderlzan, berbamina, betanidina, bucomarona, bumepidil, nicorandil, oxiramida, fenilefrina, pinacidil (Pindac), entre otros.

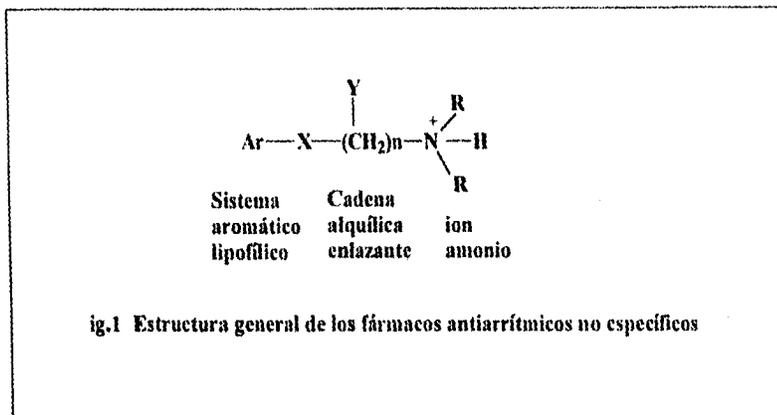
En la tabla 1 se muestra un resumen de esta clasificación.

Tabla 1. Clasificación de los fármacos antiarrítmicos

Clase I	Bloqueadores de los canales de sodio
Ia	Marcada depresión de la fase 0, efecto moderado sobre la conducción y repolarización prolongada. Ejemplos: disopiramida (Norpace) procainamida (Pronestyl) quinidina.
Ib	Mínima depresión de fase 0, efecto insignificante sobre la conducción y repolarización acortada. Ejemplos: lidocaína (Xilocaina) tocainida (Tonocard)
Ic	Marcada depresión de la fase 0, marcado efecto sobre la conducción y efecto acortado sobre la repolarización. Ejemplo: flecainida (Tambocor)
Clase II	Bloqueadores β-adrenérgicos Ejemplos: acebutolol (Sectral) propranolol (Inderal)
Clase III	Fármacos con repolarización prolongada y acortamiento del efecto sobre la conducción. Ejemplo: bretilium (Bretilol)
Clase IV	Bloqueadores del canal de calcio. verapamil (Calan, Isoptin).

Modo de acción de los fármacos antiarrítmicos

Los fármacos estabilizadores de membrana presentan la estructura general mostrada en la figura 1 y tienen un modo general de acción similar.



La interacción de la membrana con estos fármacos estructuralmente inespecíficos involucra tres regiones:

- a) el ion amonio es atraído electrostáticamente a un grupo aniónico en la cabeza del fosfolípido o hacia un polipéptido de membrana.
- b) los sustituyentes polares sobre la cadena alquílica interconectora forma puentes de hidrógeno con las cabezas polares de los fosfolípidos de membrana.
- c) los anillos aromáticos lipofílicos o los sistemas cíclicos intercalados entre las cadenas alquílicas de los fosfolípidos de membrana, se unen a través de fuerzas hidrofóbicas y de van der Waals.

Estas interacciones conducen a una acumulación selectiva de fármacos estabilizadores de membrana en ciertos sitios de la membrana miocárdica, causando una compresión de estos componentes y por consiguiente una inhibición inespecífica de algunas de estas funciones.

Los fármacos más representativos de esta clase son la quinidina y procainamida. La quinidina ejerce una acción directa sobre la membrana celular del miocardio, por disminución pasiva de la entrada de Na^+ y salida de K^+ a través de ella conjuntamente produce un efecto colinérgico indirecto.

Estas propiedades antiarrítmicas derivadas a partir de la depresión de la automaticidad, están especialmente enfocadas a los ritmos ectópicos, a la disminución de la velocidad de conducción y al incremento de la duración del potencial de acción y por consiguiente, del período refractario efectivo del tejido del miocardio. El mecanismo de acción de la procainamida y otros anestésicos locales utilizados como agentes antiarrítmicos es similar al de la quinidina.

Los β -bloqueadores tales como el propanolol causan efectos antiarrítmicos por dos mecanismos:

a) principalmente, por un bloqueo de los β -adrenoceptores cardíacos y consecuentemente, la inhibición de la respuesta miocárdica a catecolaminas.

b) en menor grado, cuando se utilizan dosis terapéuticas mayores, por su actividad estabilizadora de membrana. La primera acción da como resultado la supresión de la automaticidad, reduciendo el grado de contractibilidad miocárdica, y aumentando el tiempo de conducción A-V.

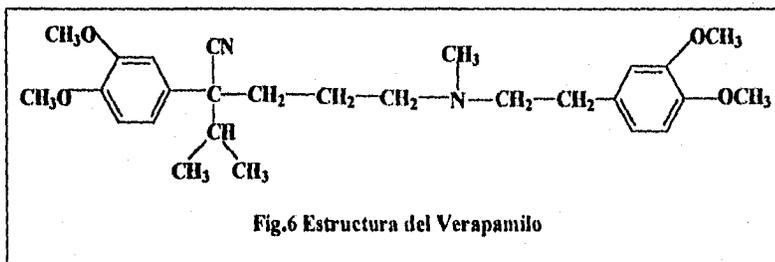
La amiodarona es el fármaco más importante de los que prolongan el potencial de acción. Estas propiedades antiarrítmicas son resultado de las siguientes acciones:

a) depresión del seno atrial, y función nodal A-V por aumento del tiempo de conducción S-A y la recuperación del tiempo del seno nodal.

b) aumento del tiempo refractario de la atria, nodo A-V y ventricular.

c) disminución de la conducción en el nodo A-V y el tiempo de conducción especializado. Además, la amidarona produce algunos efectos hemodinámicos, tales como bradicardia y una caída en la resistencia vascular coronaria y periférica y un aumento del ritmo cardíaco.

Los antagonistas selectivos del calcio, tales como el verapamilo, bloquean el transporte de los iones de calcio a través de la membrana celular miocárdial; de esta manera se reduce la concentración del calcio celular en el músculo liso de la vasculatura coronaria y periférica. Éstos ejercen un efecto antiarrítmico por una acción directa, disminuyendo la transmisión de impulsos a través del nodo A-V y la depresión del seno nodal².



B) DISEÑO MOLECULAR

Antecedentes

El inicio del tratamiento de enfermedades por medio de sustancias químicas proviene de épocas antiguas. Las primeras sustancias se obtenían de fuentes naturales, generalmente de vegetales y estaban destinadas para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Por varios siglos, chinos, hindúes, mayas y la gente del Mediterráneo, entre otros, se familiarizó con el uso terapéutico de plantas y minerales.

Las primeras farmacopeas datan del siglo XVI. Éstas se enriquecieron en el transcurso de los años con el descubrimiento de nuevos principios activos provenientes de plantas y minerales. Posteriormente, el progreso de la química permitió aislar los principios activos de los productos naturales que desplazaron el uso de extractos crudos.

El creciente desarrollo de la química orgánica a finales del siglo XIX originó un aumento importante del arsenal terapéutico a nivel mundial. Con el paso de los años el número de compuestos orgánicos conocidos y aislados ha aumentado considerablemente. Actualmente, se calcula que el número de compuestos orgánicos nuevos que se suman cada año al acervo existente, es aproximadamente de 100 000. No obstante, el número de compuestos que llegan a ingresar al mercado es muy reducido. Es necesario dejar un gran número de compuestos en el camino para encontrar alguno que muestre poseer una

actividad biológica específica; y todavía es necesario hacer a un lado un número significativo de éstos para encontrar uno, que además de poseer dicha actividad, no muestre tener efectos tóxicos sobre el organismo en el cual va a ser utilizado.

El ideal eterno de la químicos medicinales y farmacólogos ha sido crear fármacos por un auténtico diseño racional. Dichos fármacos deben poseer una acción biológica muy específica, además de efectos tóxicos nulos. Para lograr este objetivo, se han seguido diversas estrategias entre las que podemos mencionar las siguientes:

a) Extracción de fuentes naturales.

Quizás ésta es la práctica más antigua y a la cual debemos una gran cantidad de compuestos en el tratamiento de diversos padecimientos, debido a que por siglos, la humanidad ha utilizado los extractos de los vegetales y los extractos minerales (estos últimos con menos frecuencia) para el tratamiento de las enfermedades. Debido a los buenos resultados producidos por estos, la medicina tradicional ha sido objeto de investigación a nivel mundial. Diversos fármacos, entre los que podemos mencionar los antibióticos, las vitaminas y las hormonas, se obtuvieron a partir de la purificación de los principios activos de dichas fuentes.

b) Serendipitia.

Algunos principios activos y nuevos usos de los ya existentes, se descubrieron por accidente o casualidad. Estas observaciones originaron la introducción de nuevas entidades químicas en la terapéutica. Citamos a continuación algunos ejemplos: La acetanilida fue introducida en la práctica medicinal como antipirético, la penicilina como antibacteriano, el disulfiram para el tratamiento del alcoholismo crónico, la piperazina como antihelmíntico, la imipramina e iproniazida como antidepresivos, la clorotiazida como diurético y las benzodiazepinas como ansiolíticos.

A manera de ejemplo, las propiedades antipiréticas de la acetanilida (ahora obsoleta por su alta toxicidad) fueron descubiertas por los médicos Cahn y Hepp en 1886, cuando por error en la farmacia en vez de prescribir naftaleno a un paciente para el tratamiento de parásitos intestinales, el paciente recibió acetanilida, que inmediatamente causó un descenso en la alta temperatura del paciente.

c) Prueba y error.

En esta metodología el camino que se sigue para determinar si una sustancia presenta actividad biológica, es el que se explica a continuación las sustancias viables se someten a una variedad de pruebas biológicas en espera de que alguna de ellas muestre poseer una actividad útil. Un ejemplo de esta metodología se dio durante la II Guerra Mundial. Durante el transcurso de ésta,

1 400 productos y compuestos químicos fueron evaluados por diversas instituciones en 11 ciudades, con el fin de determinar si alguna de ellas presentaba actividad en el tratamiento de la malaria.

d) Modificación estructural.

Este método es actualmente el más utilizado para la producción de nuevos fármacos. La modificación química es un proceso muy común en la química orgánica y básicamente consiste en tomar una sustancia química de actividad biológica conocida, como estructura prototipo y sintetizar y probar congéneres estructuralmente análogos.

e) Diseño molecular asistido por inteligencia artificial

El diseño molecular asistido por computadora (CAMD) de las siglas en el idioma inglés, la química computacional está orientada hacia el descubrimiento de nuevos compuestos con propiedades específicas. Las herramientas empleadas incluyen a la mecánica cuántica, mecánica molecular, dinámica molecular y otras simulaciones empíricas de energía, así como también gráficas computacionales, manejo de base de datos, relaciones estructura química-actividad biológica (QSAR) de las siglas en el idioma inglés. Las moléculas que pueden ser desarrolladas abarcan el campo de los fármacos, proteínas, polímeros, catalizadores, materiales cromatográficos, pesticidas, etc.

Se pueden identificar tres áreas que conforman el proceso del diseño molecular, las cuales se describen a continuación.

Química computacional. En el nivel fundamental se encuentra, en primera instancia, la predicción teórica de las propiedades moleculares. En la tabla 2 se presentan algunos parámetros obtenidos mediante el empleo de la química computacional, los cuales serán utilizados en la etapa siguiente del proceso de diseño.

Tabla 2. Propiedades disponibles a partir de la química computacional

Datos geométricos	Parámetros termodinámicos
Longitud de enlace	Energía molecular
Ángulo de enlace	Calores de formación
Ángulos torsionales	Poblaciones conformacionales
Estructura tridimensional	Entropía
Distancias interatómicas	Energía de activación
Conformaciones farmacofóricas	Energías de solvatación
Intermediarios de reacción	Rutas de reacción
Estados de transición	Energía potencial de superficie
Propiedades electrónicas	Propiedades espectroscópicas
Distribución de carga	Frecuencia vibracional
Momentos dipolo	Intensidades Raman e infrarrojo
Potencial de ionización	Energías de excitación UV
Afinidad electrónica	
Afinidad protónica	
Polarizabilidad	
Interacciones moleculares	Propiedades de transporte
Reglas Woodward-Hoffmann	Liposolubilidad
Energías de asociación	Volumen molecular
Sitios de unión en macromoléculas	Área superficial molecular
pKa's	

El segundo nivel se enfoca de manera más específica a las metas del diseño molecular asistido por computadora. Esta etapa está conformada por una serie de casos, en los cuales las técnicas de la química computacional han sido utilizadas satisfactoriamente en la predicción correcta de las propiedades deseadas en un problema específico, tales como el incremento de la potencia de un fármaco o el aumento en la vida media. Otros ejemplos del segundo nivel son el hallazgo de correlaciones entre propiedades fisicoquímicas o teóricas con la actividad biológica, así como la explicación racional del por qué de la actividad o inactividad de un compuesto dado. El segundo nivel también incluye los casos donde el inicio de la investigación auxiliada por la química computacional propone un cambio en la dirección del programa de investigación.

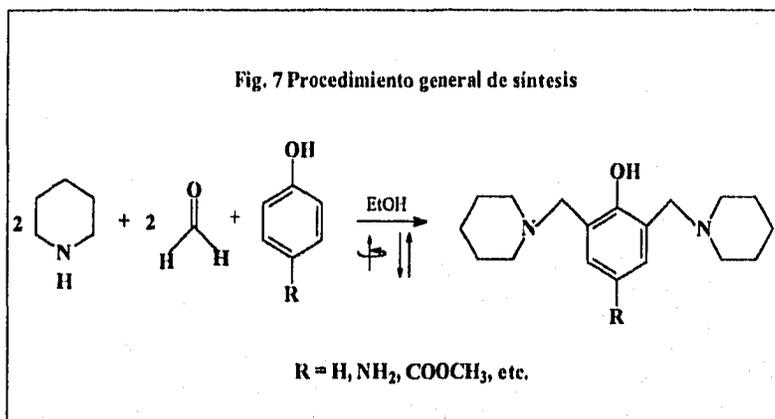
Todas las contribuciones de la química computacional en el segundo nivel son significativas en la empresa del descubrimiento molecular. Éstas contribuciones representan el escalón necesario para llegar al tercer nivel.

El tercer nivel representa la cristalización del diseño asistido por computadora. En esta etapa se aplicarán los valores teóricos obtenidos en la etapa anterior, permitiendo al investigador establecer los lineamientos de trabajo de forma dirigida en el diseño molecular específico, lo cual beneficiará al proceso de investigación, optimizando recursos materiales y humanos⁴.

DISEÑO EXPERIMENTAL.

A) SÍNTESIS

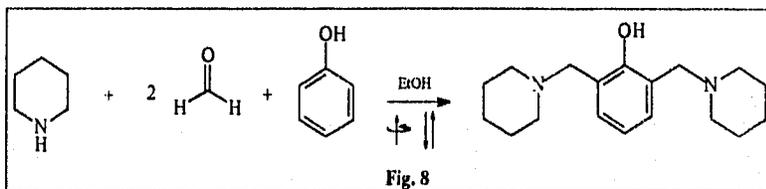
La síntesis de los derivados piperidinil fenólicos, se realizará siguiendo el procedimiento general que a continuación se muestra.



Para los compuestos monosustituídos, se mezclará una proporción molar 1:1:1 de piperidina, formaldehído y el correspondiente fenol. Para los compuestos disustituídos la relación molar será 2:2:1. La mezcla de reacción se disolverá en etanol y se someterá a reflujo. El avance de la reacción se evaluará por cromatografía en capa fina. Para la síntesis de 3,5-Dietoxicarbonil-4-[3,5-bis(1-piperidinilmetil)-4-hidroxifenil]-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina, previamente se realizará la síntesis de 3,5-dietoxicarbonil-4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-

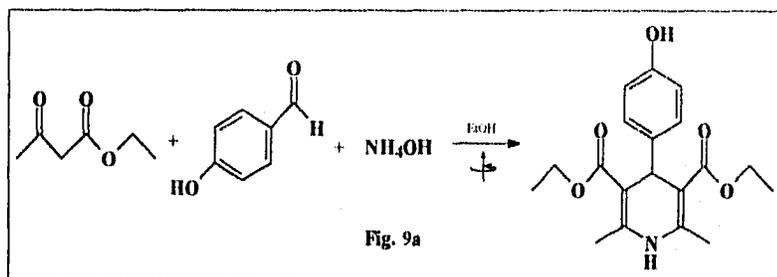
dihidropiridina, la cual será utilizada como materia prima fenólica. Al término de la reacción, se procederá a purificar los productos de reacción mediante los métodos de purificación comunes como cromatografía en columna, destilación simple, destilación fraccionada y recristalización. Los compuestos purificados se identificarán por métodos espectroscópicos como RMN-¹H, RMN-¹³C, Espectrometría de Masas, IR y en los casos necesarios por difracción de Rayos X.

1) Síntesis de 2,6-Bis(1-piperidinilmetil)fenol (fig.8)

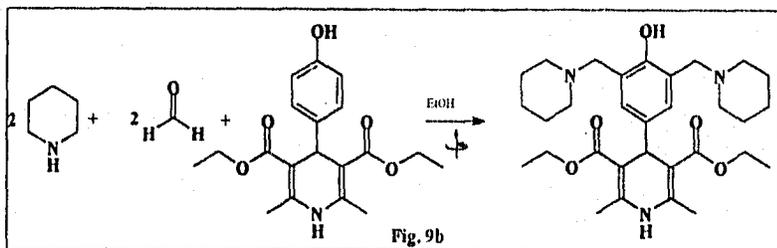


2) Síntesis de 3,5-Dietoxycarbonil-4-[3,5-bis(1-piperidinilmetil)-4-hidroxifenil]-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (fig. 9b)

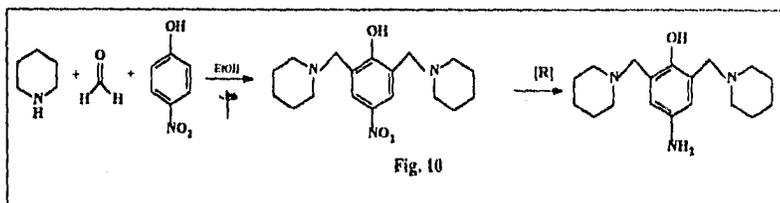
(a)



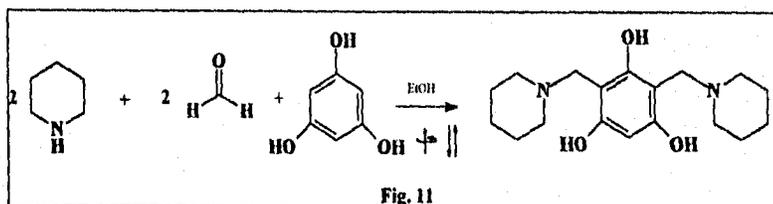
(b)



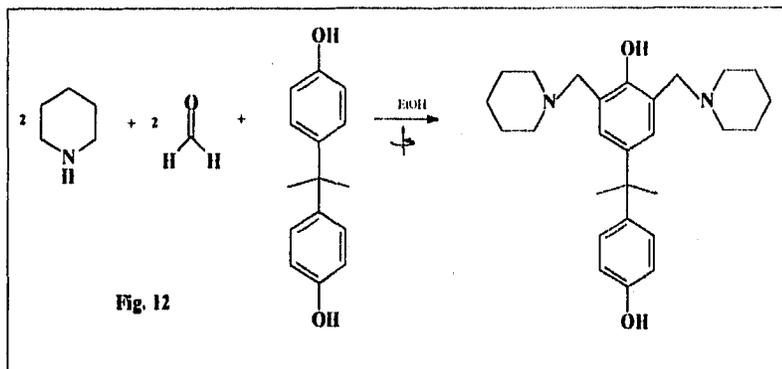
3) Síntesis de 2,6-Bis(1-piperidinilmetil)-4-aminofenol (fig 10)



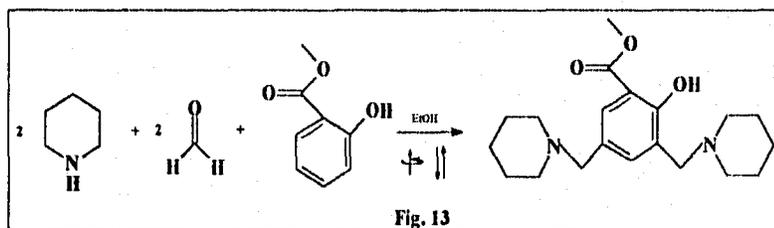
4) Síntesis de 2,6-Bis (1-piperidinilmetil)-1,3,5-trihidroxibenceno (fig. 11)



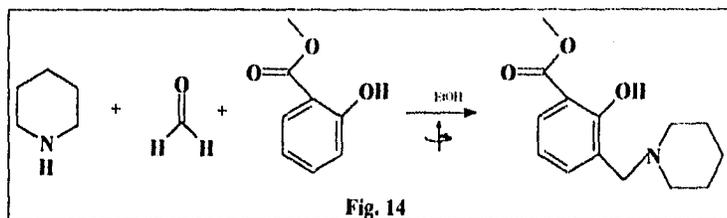
5) Síntesis de 4-[[1-(4-Hidroxifenil)-1-metil] etil]-2,6-bis(1-piperidinilmetil) fenol (fig. 12)



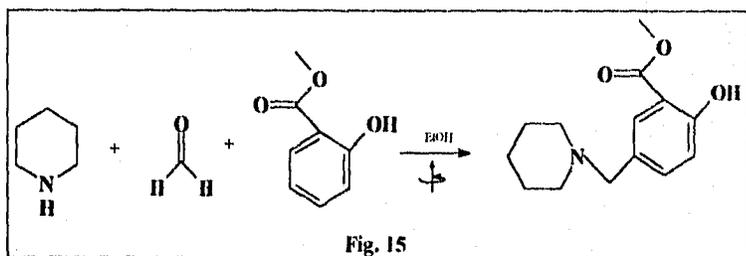
6) Síntesis de Benzoato-2-hidroxi-3,5-bis(1-piperidinilmetil) de metilo (fig. 13)



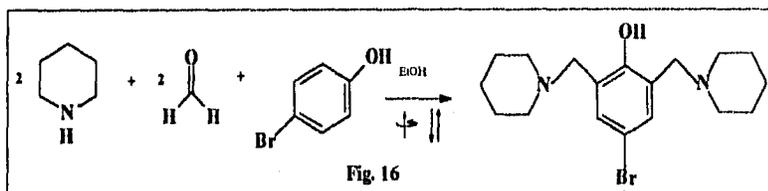
7) Síntesis de Benzoato-2-hidroxi-3-(1-piperidinilmetil) de metilo
(fig.14)



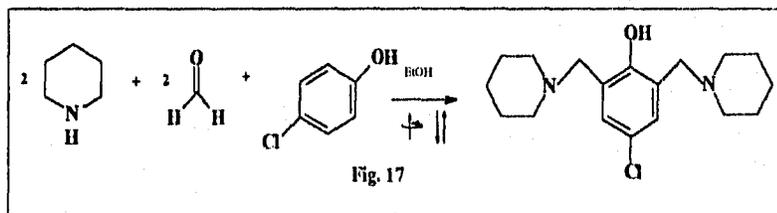
8) Síntesis de Benzoato-2-hidroxi-5-(1-piperidinilmetil) de metilo (fig.
15)



9) Síntesis de 2,6-bis(1-piperidinilmetil)-4-bromofenol (fig 16)



10) Síntesis de 2,6-bis(1-piperidinilmetil)-4-clorofenol (fig. 17)



JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a Glówka y colaboradores¹ una de las alternativas más efectivas para corregir las arritmias cardíacas es el bloqueo de la conducción de los impulsos anormales por la deficiente conducción eléctrica en el músculo ventricular y el tejido conductor. La clase de fármacos que poseen esta propiedad son los anestésicos locales^{5,6} o antiarrítmicos de la clase I. Estos fármacos se unen específicamente a los canales de sodio e interfieren con la interconversión de los canales a diferentes estados de conducción y no conducción⁷. Los agentes antiarrítmicos de clase I, como se mencionó anteriormente, pueden ser divididos en tres subcategorías basándose en sus efectos sobre la duración del potencial de acción⁸ y en la constante de tiempo para asociación/disociación con apertura y/o activación de los canales de sodio⁹. De acuerdo a esta subclasificación, la subclase Ib representada por la lidocaina (fig. 18) y la mexiletina (fig., 19), tiene una constante de tiempo reportada para la recuperación de los canales de sodio bloqueados por debajo de un segundo, mientras que la quinidina (fig. 20), procainamida (fig. 21) y la disopirimida (fig. 22) que están englobadas en la clase Ia, tienen una constante de tiempo que fluctúa entre 1 y 10 s¹⁰. Durante la última década, algunos nuevos agentes antiarrítmicos fueron caracterizados por tener constantes de tiempo superiores a los 10 s. Estos antiarrítmicos corresponden a los agentes de la clase Ic y fueron desarrollados a partir de la changrolina (fig. 23) por Stout y colaboradores.^{11,12,13}

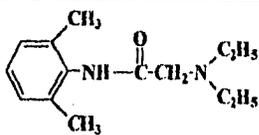


Fig. 18

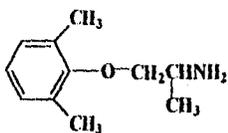


Fig. 19

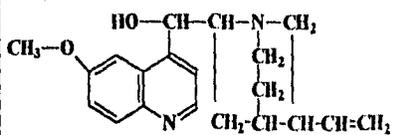


Fig. 20

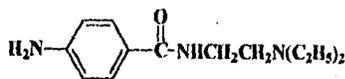


Fig. 21

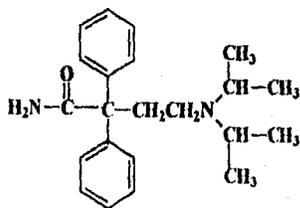
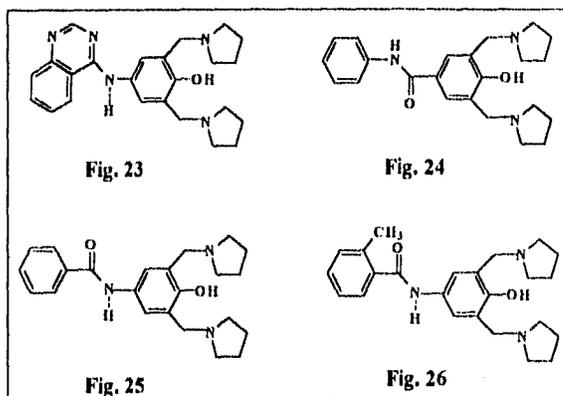
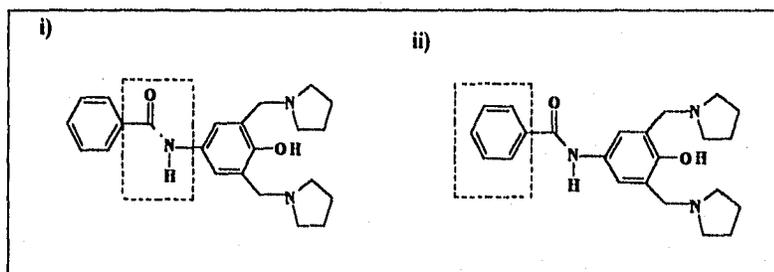


Fig. 22



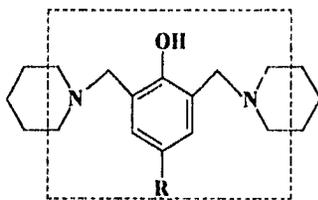
Dos unidades estructurales son características de los agentes antiarrítmicos de clase I: (i) una amida secundaria y (ii) un grupo lipofílico.



Si bien estas características son importantes para la actividad antiarrítmica y la estructura de diversos antiarrítmicos es conocida por difracción de rayos X, la flexibilidad conformacional de la mayor parte de las moléculas excluye predicciones adecuadas de los arreglos espaciales comunes de los farmacóforos

de los antiarrítmicos de clase I.

Por todo lo anterior, y observando la semejanza estructural de los compuestos orgánicos propuestos, particularmente en la presencia de una estructura homóloga a la de los derivados de la changrolina, se espera que los compuestos propuestos (A) sean adecuados para modelaje molecular y consecuentemente para el diseño de fármacos con actividad antiarrítmica.



A

Dado que estos nuevos compuestos que pertenecen a la clase Ic son más apropiados para estudios de modelaje, debido a sus conformaciones con menos grados de libertad, ya que mediante estudios de estructura-actividad de los derivados de la changrolina, se han detectado las regiones de actividad en la estructura de la molécula. Estos estudios mostraron que la quinazolina puede ser remplazada por diferentes sistemas cíclicos sin pérdida de la actividad antiarrítmica. Además se encontró que al sustituir el 2,6-Bis(pirrolidinilmetil)fenol en la posición 4 se obtiene una mejor actividad y que la región de unión entre estos dos grupos requiere de un grupo carbonilo para potenciar la acción antiarrítmica y disminuir la toxicidad. En la región de unión, las amidas son especialmente efectivas y la inversión de éstas tiene poca repercusión en la

actividad (figuras 25 y 26); como ejemplo de ello se observó que los compuestos mostrados en las figuras 24 y 25 son casi equipotentes, los compuestos 24 y 26 además tienen dos veces la potencia de la changrolina (fig. 23).

En trabajos posteriores, se ha encontrado que análogos de la misma serie pueden ser efectivos en la supresión del tratamiento de por vida de las arritmias cuando se administran vía intravenosa, y poseen menos efectos colaterales que los antiarrítmicos de uso frecuente.^{14,15,16,17}

REFERENCIAS

- (1) Glówka, M. L.; Dargie, R. L.; Coddling, P. W. *J. Med. Chem.* (1991), 34, 2678-2684.
- (2) Korolkovas, A. "Essentials of Medicinal Chemistry". 2a. edición. A Wiley-Interscience Publication. São Paulo, (1988), pp. 485-496.
- (3) Shanklin, J. R.; Johnson, C. P.; Proakins, A. G.; Barret, R. J. *J. Med. Chem.* (1991), 34, -011-3022.
- (4) Kenny B. Lipkowitz, D. B. Boy; "Reviews in Computational Chemistry"; British Library Cataloguing in Publication Data, Indianapolis Indiana (1990); pp. 45-58.
- (5) Williams, E. M. V. *J. Clin. Pharmacol.* (1984), 24, 129-147.
- (6) Colapret, J. A.; Diamantidis, G.; Spencer, H. K.; Spaulding, T. C.; Rudo, F. G. *J. Med. Chem.* (1989), 32, 968-974.
- (7) Bigger, J. T., Jr; Hoffman, B. F. *Pharmacological Basis of Therapeutics*; Gilman A. A., Goodman, L.S., Rall, T. W., Murad, F., Eds.; MacMillan Publishing Co. : New York, (1986), pp 754-756
- (8) Harrison, D. d. *Am. J. Cardiol.* (1985), 56, 185-190.
- (9) Campbell, T. J. *Cardiovasc. Res.* (1983), 17, 344-352.
- (10) Campbell, T. J. *Br. J. Pharmacol.* (1983), 80, 33-40.
- (11) Stout, D. d.; Mathier, W. L.; Barcelong-Yang, C.; Reynolds, R. D.; Brown, B. S. *J. Med Chem.* (1983), 26, 808-813.
- (12) Stout, D. d.; Mathier, W. L.; Barcelong-Yang, C.; Reynolds, R. D.; Brown, B. S. *J. Med Chem.* (1984), 27, 1374-1350.
- (13) Stout, D. M.; Mathier, W. L.; Barcelong-Yang, C.; Reynolds, R. D.; Brown, B. S. *J. Med Chem.* (1985), 28, 295-298.
- (14) Chorvat, R. J.; Black, L. A.; Ranade, V. V.; Barcelong- Yang, C.; Stout, D. M.; Brown, B. S.; Stampfli, H. F.; Quon, C. Y. *J. Med. Chem.* (1983) 23, 2492-2498.
- (15) Stout, D. M.; Black, L. A.; Barcelon-Yang, C. ; Matier, W. L.; Brown, B. S.; Quon, C. Y.; Stampfli, H. F. *J. Med Chem.* (1989), 32, 1910-1913.
- (16) Hoefle, M. L.; Blouin. R. T.; Fleming, R. W.; Hastigs, S.; Hinkley, J. M.; Mertz, T. E.; Steffe, T. J.; Strtton; C. S.; Werbel, L. M. *J. Med. Chem.* (1991). 34, 7-12.
- (17) Hoefle, M. L.; Blouin. R. T.; Fleming, R. W.; Hastigs, S.; Hinkley, J. M.; Mertz, T. E.; Steffe, T. J.; Strtton; C. S.; Werbel, L. M. *J. Med. Chem.* (1991). 34, 12-19.