

SYNTHESES DU DIIDO ^{125}I PRACTOLOL : UN NOUVEAU β -BLOQUANT POTENTIEL

Jean-François PILICHOWSKI et Denise GODENECHÉ

Unité INSERM U 71 Etude Métabolique des Molécules Marquées

B. P. 184, 63005 CLERMONT-FERRAND CEDEX FRANCE et,

Laboratoire de Biophysique, FACULTE DE MEDECINE, Université
CLERMONT 2, CLERMONT-FERRAND.

SUMMARY

The preparation of a Practolol derivative labelled with iodine ^{125}I is described. For metabolic and pharmacokinetic studies, we have synthesized the di ^{125}I -Practolol in 11 % yield and with a specific activity of 5 mCi/mole.

RESUME

La synthèse d'un dérivé du Practolol marqué par ^{125}I est décrite. En vue d'études métaboliques et pharmacocinétiques, nous avons préparé le di ^{125}I practolol avec un rendement de 11 % et une activité spécifique de 5 mCi/mole.

INTRODUCTION

Les nombreux travaux de Smith et al.⁽¹⁾ montrent que l'introduction de substituants variés (notamment halogénés) sur le cycle aromatique de β -bloquants connus ne modifie que rarement leurs propriétés adrénergiques.

Parmi ces produits, le Practolol présente un intérêt tout particulier et ses propriétés ont été largement étudiées⁽²⁾. Cependant, de récentes études de toxicité semble condamner son emploi en thérapeutique humaine.

On peut penser que la mise en place de 2 atomes d'iode dans la molécule, ne perturbera pas fondamentalement les propriétés pharmacologiques de la drogue mais en modifiera peut-être sa toxicité.

A notre connaissance, deux composés β -bloquants ont été marqués jusqu'ici, par un émetteur γ : D. B. BYLUND et coll.⁽⁴⁾ décrivent la préparation et certaines propriétés de l'¹²⁵I hydroxy-Pindolol sans préciser la position de l'halogène dans la molécule. Plus récemment, A. BOBIK et Coll.⁽⁵⁾ publient la synthèse de l'(¹²⁵I-4' phénoxy)-3, isopropylamino-1 propanol-2.

Les activités spécifiques élevées obtenues par ces auteurs leur permettent d'entreprendre l'étude des interactions drogue-récepteurs et celle des sites actifs eux-mêmes.

Les objectifs que nous nous sommes fixés, en relation avec d'autres travaux en cours⁽⁷⁾, ne nécessitent qu'une activité plus modeste : elle permet des études pharmacocinétiques et métaboliques.

De la complémentarité de ces deux approches devrait découler une meilleure connaissance du mode d'action des β -bloquants.

Nous avons donc préparé le diiodo-practolol (1) et introduit l'atome radioactif (¹²⁵I) en méta du groupement acétamide. La méthode décrite peut être utilisée, sans modification, pour la préparation d'un produit marqué à l'¹³¹I. Ce marquage pourrait permettre de suivre le devenir du produit par détection externe et conduire éventuellement à la mise en oeuvre de scintigraphies au niveau des zones de concentration électives.

La réduction du groupe nitro de 2 par $\text{SnCl}_2^{(8)}$ n'a pas donné de résultats satisfaisants. Par contre, l'utilisation du fer dans l'acide acétique⁽³⁾ conduit au produit acylé (4) attendu, souillé d'un faible % d'amine n'ayant pas réagi avec le solvant. Une chromatographie sur colonne de silice permet de les séparer et d'obtenir facilement un produit pur (relativement instable en solution, sensible à la lumière).

Nous avons enregistré le spectre de masse de ce produit afin de le comparer à celui du practolol diiodé (voir tableau 1). L'ion parent ($M = 403$) est relativement important alors que le pic correspondant à la perte du groupement acétylé ($M = 36$) apparaît comme le plus intense. Les autres pics significatifs correspondent à l'expulsion d'un atome d'iode ($M = 234$) et deux atomes d'iode ($M = 107$).

La formation de la chaîne amino alcoolique fait ensuite appel aux méthodes classiques de préparation des β -bloquants de ce type :

La condensation de l'ion phénolate de (4) sur l'épichlorhydrine conduit à l'époxyde (5) avec des rendements quantitatifs. On admet généralement que la première étape de la réaction étant l'ouverture du cycle de l'épichlorhydrine, l'emploi d'un excès de base est nécessaire à la cyclisation *in-situ* de l'halohydrine formée comme intermédiaire⁽¹⁰⁾.

Un large excès d'isopropylamine et un milieu alcoolique sont également indispensables⁽¹¹⁾ à la formation d'un minimum de sous-produits dans la dernière réaction. Nous avons reproduit dans le tableau 1, les éléments les plus significatifs du spectre de masse, très complexe du produit attendu 1.

TABLEAU 1

<u>4</u>		<u>1</u>	
m/e	% pic de base	m/e	% pic de base
43	37,5	43	52
107	16	56	23
234	13	57	11
361	100	72	100
403	68	100	12
		107	4
		234	4
		361	16
		474	5
		503	3

La comparaison avec le spectre de 4 permet cependant d'en attribuer les pics les plus intenses : on note tout d'abord l'absence d'ion parent (M = 518) mais la présence du pic correspondant à la perte d'un méthyle, (M = 503), ce qui est cohérent avec la présence du groupement isopropylique. Au pic M = 361 correspond la coupure $-O\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}_2-$

Les analogies de comportement avec 4 sont très nettes : perte du groupement acétyle (M = 474), d'un atome d'iode (M = 234) de deux atomes d'iode, (M = 107). Enfin, au pic le plus intense peut correspondre la coupure en α de l'hydroxyle et β de l'azote secondaire, qui donnerait un groupement $\text{CH}_2-\text{NH} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ de masse 72.

Le spectre de RMN, présente les mêmes caractéristiques que ceux des produits de la même série (Practolol, chloropractolol....) et apporte une preuve de structure complémentaire.

En conclusion, la méthode décrite permet d'atteindre simplement le Practolol diodé et offre une possibilité supplémentaire de marquage d'une classe de β -bloquants.

/ PARTIE EXPERIMENTALE /

Indications Générales :

Les points de fusion, non corrigés, ont été mesurés sur un appareil de type "tube capillaire" METTLER FPI. Les spectres Infra-Rouge (I.R) ont été enregistrés sur un appareil Perkin ELMER 257. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil JEOL C 60 H à 60 MHZ : les déplacements chimiques sont donnés en ppm (TMS = 0), les couplages en Hertz.

L'évolution des réactions, la pureté des produits ont été déterminés en C. C. M. de Silice (Kieselgel 60 F 254 Merck) ou d'Alumine (Alumine oxyde neutral type E, F 254 Merck).

Les produits radioactifs ont été chromatographiés (20 cm) seuls et en mélange avec un échantillon authentique de produit froid ; leur révélation a été réalisée grâce à un appareil de type PANAX équipé d'une sonde à cristal plat d'iodure de sodium activée au Thallium.

Les spectres de masse ont été effectués au département de Chimie Analytique (Prof. Cl. QUINCY) de la Faculté de Pharmacie, Université Cl. BERNARD, à LYON.

Di ¹²⁵I-2,6 Nitro-4 phénol : 2

A une solution d'ICl (1,65 g : 10 mmoles) dans l'acide acétique (2 ml), on rajoute ¹²⁵INa (2,5 ml d'une solution aqueuse, activité spécifique 10 mCi/ml) et laisse sous agitation pendant 20 mn.

La suspension résultante est ajoutée à une solution de para-nitro-phénol (695 mg : 5 mmoles) dans l'acide acétique (2 ml). On porte à ébullition pendant 15 mn.

On rajoute 2,5 ml d'eau bouillante et laisse à reflux 30 mn. On répète le processus 2 fois, laisse revenir à température ordinaire et laisse sous agitation pendant 14 h.

On ajoute quelques gouttes d'une solution aqueuse de bisulfite de Na (IN) jusqu'à décoloration puis filtre, lave avec de l'acide acétique dilué (10 %) puis à l'eau jusqu'à neutralité.

On sèche et recristallise dans l'acide acétique ; on obtient le produit 2 sous forme de paillettes jaunes : 1,25 g (= 64 %).

Pureté radiochimique > 99 %

Activité spécifique : 5,5 mCi/mmele

Fusion : 155° C (Litt.⁽⁶⁾ : 155,5° C)

RMN_{DMSO} : 9,5 à 8,8 : m, 1 H ; 8,60 : s, 2 H ;

C.C.M _{Silice} : AcOEt	50	} Rf = 0,50
Cyclohexane	50	

Di ¹²⁵I-3,5 Hydroxy-4 acétanilide : 3

Une suspension de fer en poudre (650 mg : 11,02 10⁻³ at. g.) dans une solution du dérivé nitré 2 (1,25 g : 3,20 mmoles) dans l'acide acétique (8,5 ml) fortement agitée est portée à reflux pendant 2 h.

Après retour à température ambiante, la suspension brun-noir est versée dans 50 ml d'eau, puis filtrée. Après lavage à l'eau (3 x 10 ml) et séchage sous vide (P₂O₅) on recueille 1,9 g de produit marron-gris.

L'ensemble est rapidement filtré sur colonne de silice (Kieselgur : 70-230 mesh) éluant AcOEt-cyclohexane (1:1v/v). On recueille un mélange (860 mg) de 3 et 4 souillé de faibles quantités d'impuretés.

Le mélange est rechromatographié sur silice (Kieselgur 230-400 mesh) éluant AcOEt-cyclohexane (20 : 80 v/v).

On obtient finalement le produit attendu 3 sous forme de cristaux poudreux blancs. (540 mg ; $P = 42\%$).

Fusion : 222-225°C (décomp) Litt. ⁽⁹⁾ 212-218°C (décomp)

I.R._{KBr} : 1660 cm^{-1}

CCM_{Silice} : AcOEt 50 }
 Cyclohexane 50 } Rf = 0,45

(Acétamido-4', di ^{125}I -2',6' phénoxy)-1, époxy-2,3, propane : 5

A une solution de phénol 4 (540 mg : 1,34 mmoles ; 6,1 mCi) dans la soude 0,5 N (12 ml), on rajoute l'épichlorhydrine (28 g : 300 mmoles) puis la quantité de méthanol nécessaire pour n'avoir qu'une phase (15 ml environ).

Après 15 h de réaction, à température ordinaire, on porte à reflux deux heures supplémentaires.

On évapore les solvants et reprend le mélange obtenu par de la soude 0,1 N.

On filtre, lave à l'eau jusqu'à neutralité, sèche ; on obtient 610 mg ($P = 98\%$) de produit 5.

Fusion : 181-183° C

IR_{KBr} : 1660 cm^{-1}

RMN_{DMSO D₆} : 11,1 à 10,9 : s, 1 H ; 8,1 : s, 2 H ; 4,5 à 4 : m, 2 H ;
 3,8 à 3,5 : m, 1 H ; 3,2 à 2,8 : m, 2 H ; 2,05 : s, 3 H.

CCM_{Silice} : AcOEt 75 }
 Cyclohexane 25 } Rf = 0,60

(Di ^{125}I -2',6', acétamido-4', phénoxy)-1, isopropylamino-3, propanol-2 ;

Di ^{125}I practolol : 1

Une suspension de l'époxyde brut 5 (610 mg : 1,33 mmole) dans le n-propanol (15 ml) est placée sous agitation, à 0° C. On rajoute l'isopropylamine goutte à goutte (40 ml), et laisse la température revenir à 25° C.

Après une nuit de réaction, on évapore les solvants et reprend l'ensemble par HCl 0,5 N froid (12 ml). On lave la phase aqueuse par AcOEt (2 x 5 ml) et la neutralise par NaH CO₃.

Le précipité obtenu (pH > 10) est filtré, lavé à l'eau puis séché (630 mg).

On recristallise deux fois dans l'éthanol et obtient 290 mg de produit blanc floconneux.

Fusion : 198-200° C

I.R. KBr : 3300, 1670 cm⁻¹

RMN_{DMSO D₆} : 11,2 à 11 : m, 1 H ; 8,18 : s, 2 H ; 4,2 à 3,8 : m, 3 H ;
3,6 à 3,2 : m, 2 H ; 3,1 à 2,5 : m, 3 H ; 2,05 : s, 3 H ;
1 : d(J = 6 Hz), 6 H ;

Analyse : C₁₄H₂₀I₂N₂O₃

Calculé : 32,45 % C, 3,89 % H, 5,41 % N, 48,98 % I₂
trouvé : 32,73 , 4,15 , 5,46 , 48,82 ;

C C M Silice :	MeOH	85	} Rf = 0,21	EtOH	95	} Rf = 0,56
	CHCl ₃	15		H ₂ O	4	
				NH ₃	1	

Le produit purifié est dissous dans l'éthanol (30 ml) et refroidi à 0° C.

On rajoute une solution N d'HCl dans l'éther (0,8 ml), évapore les solvants et recueille le practolol diodé sous forme chlorhydrate (310 mg : 0,56 mmole, $\rho = 42\%$).

C C M Alumine :	nBuOH	40	} Rf = 0,7
	AcOH	20	
	H ₂ O	10	

Pureté radiochimique > 98 %

Le rendement chimique global des 4 étapes est de 11 %.

Partant de 22 mCi d'¹²⁵INa on a pu obtenir le practolol di¹²⁵I avec une activité spécifique de l'ordre de 5 mCi/mmole.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 : L. H. SMITH, R. W. TURNER, B. J. Mc LOUGHLIN
A. F. CROWTHER, D. J. GILMAN and T. M. WOOD : J. Med. Chem.
12, 638, (1969).
L. H. SMITH : J. Med. Chem. 20, 705 (1977).
- 2 : Par exemple :
M. WEINSTOCK, Y. SCHECHTER, M. EREZ and G. SHTACHER.
Eur. J. of Pharm. : 26, 191, (1974).
G. BODEM, and Charles A. CHIDSEY
Clin. Pharmacol. Therap., 14 (1), 26, (1973).
R.H. BRIANT, C. T. DOLLERY, T. FENYVESI and C. F. GEORGE
Br. J. Pharmac. 49, 106 (1973).
- 3 : D. C. OWSLEY, J. J BLOOMFIELD, Synthesis 2 118 (1977)
- 4 : D. B. BYLUND, M. E. CHARNESS and S. H. SNYDER,
The Journal of Pharmacology and Experimental
Therapeutics 201 (3), 644, (1977).
- 5 : A. BOBIK, E.A. WOODCOCK, C. I. JOHNSTON and W. J. FUNDER
J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals,
13 (4) 605, (1977).
- 6 : P. BLOCK, Jr., and G. POWELL, J. amer. Chem. Soc.
64, 1070, (1942).
- 7 : A Paraitre
- 8 : L. F. FIESER and M. FIESER : Reagents for Organic Synthesis,
J. WILEY and sons, Inc. 1, 1113, (1967).
- 9 : I. DOBÁŠ, J. PANCHARTEK, V. ŠTĚBA and M. VEČERA
Collection czechoslov. Chem. Commun. : 35, 1288, 1970
- 10 : E. Robert MARLE J. Chem. Soc. : 335 (1912).
O. STEPHENSON J. Chem. Soc. : 1571 (1954).
- 11 : A. F. CROWTHER, R. HOWE and L. H. SMITH, J. Med. Chem.,
14, 511 (1971).