

## SYNTHESES ET ACTIVITES BIOLOGIQUES DE CERTAINS DERIVES THYROXINIENS ET ADRENERGIQUES—IV.

### SYNTHESE ET ACTIVITES TENSIONNELLE ET CARDIAQUE DES DERIVES-3:5 DIIODES DANS LA SERIE DES 4-HYDROXYPHENYL-ALCOYLAMINES HYPERTENSIVES

R. MICHEL, J. KLEPPING, H. TRON-LOISEL, R. TRUCHOT ET J-P. DIDIER.

Laboratoires de Chimie Pharmaceutique et de Physiologie,  
École Nationale de Médecine et Pharmacie, Dijon, France

(Received 7 July 1964)

**Abstract**—-3:5 diiodinated derivatives of several 4 hydroxyphenylalcoylamines were synthetized so as to study some of their adrenergic activities. The compounds were tested on anesthetized and atropinized dogs. The action of the amines and iododerivatives on blood pressure and cardiac rhythm was compared. The data showed that diiodination had not the same effect for each compound. The presence of the secondary hydroxyl on the  $\beta$ -carbon atom was critical. The diiodination of several -4 hydroxyphenylethylamines (tyramine, N methyltyramine, -4 hydroxyamphetamine, N methyl-4 hydroxyamphetamine) was followed by a decrease on the hypertensive response both in intensity and duration. The opposite was observed after iodination of some -4 hydroxyphenylethanolamines (norsynephrine, synephrine, -4 hydroxyephedrine). In this respect the most active product was diido -3:5 hydroxyephedrine. On the basis of a comparison between the nuclear magnetic resonance spectra of a few -4 phenolic amines and their diido derivatives a hypothesis was developed which explained in part the observed results.

LES DIVERSES substitutions apportées au noyau aromatique des arylalcoylamines hypertensives diminuent ou dénaturent profondément les principales activités biologiques si l'on en excepte toutefois les hydroxyles phénoliques en nombre et position convenables. Il en est ainsi pour les dérivés chlorés ou fluorés préparés et expérimentés jusqu'ici.<sup>1</sup> Cependant, nous avons pu montrer que l'iodation de la synéphrine conduit à des phénomènes opposés, car elle augmente et surtout prolonge d'une façon importante les effets hypertenseurs de cette amine.<sup>2, 3</sup> Ces faits sont surtout nets pour le dérivé -3:5 diiodé (DIS) dont une étude plus approfondie a été entreprise chez différentes espèces animales et en variant les modes d'administration du produit.<sup>3</sup> Nous avons voulu savoir si cette propriété originale est particulière à la synéphrine ou si elle s'observe de la même façon avec d'autres arylalcoylamines hypertensives *p*-monophénoliques. Cette modification est-elle liée uniquement à la fonction phénol comme nous avions été amenés à la supposer, ou est-elle également tributaire des variations structurales apportées à la chaîne latérale?

C'est pour essayer de répondre à ces questions que nous avons poursuivi des recherches complémentaires. Nous avons réalisé la synthèse des dérivés -3:5 diiodés

de six autres arylalcoylamines *p*-monophénoliques hypertensives.\* Puis nous avons comparé à molarité égale leurs effets tensionnels généraux à ceux de leurs précurseurs non iodés. Dans chaque cas, nous avons cherché à déterminer la part qui revient à l'activité vasoconstrictrice périphérique et celle qui est à imputer aux répercussions cardiaques que peut présenter le produit. Les résultats de ces expérimentations seront discutés en premier lieu, puis nous proposerons des hypothèses qui fourniront peut-être des explications aux phénomènes observés.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### 1. Synthèses et caractérisations analytiques

Le Tableau 1 rassemble les formules constitutives des produits préparés. Il montre que les différences portent essentiellement sur la chaîne latérale où deux atomes de carbone séparent le noyau benzénique de la fonction amine terminale.

Les synthèses ont été uniformément réalisées en employant le mode opératoire qui nous a permis de préparer la diiodo-3:5 synéphrine (4, 5) soit l'iodation directe du phénol en milieu ammoniacal et en mettant en oeuvre 4,5 atome-grammes d'iode (en solution éthanolique) pour une molécule-gramme de phénol.

TABLEAU 1. FORMULES CONSTITUTIVES DES DÉRIVÉS—3:5 DIODÉS

		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Diiodo - 3:5 tyramine (DITa)		-H	-H	-H
Diiodo - 3:5 N-méthyltyramine (DIMTa)		-H	-H	-CH <sub>3</sub>
Diiodo - 3:5 <i>p</i> -hydroxyamphétamine (DIP)		-H	-CH <sub>3</sub>	-H
Diiodo - 3:5 <i>p</i> -hydroxy N méthylamphétamine (DIMP)		-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
Diiodo - 3:5 nor-synéphrine (DI <sub>N</sub> S)		-OH	-H	-H
Diiodo-3:5 <i>p</i> -hydroxyphédrine (DISU)		-OH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

Les dérivés diiodés sont purifiés dans la majorité des cas par dissolution dans NaOH N ou 2 N puis reprécipitation par un courant prolongé de CO<sub>2</sub> qui permet d'obtenir les bases correspondantes. Les deux atomes d'iode communiquent à ces composés des caractères de solubilité très limités rendant difficile la recristallisation dans la plupart des solvants habituels. Aussi a-t-il été procédé à la formation des picrates qui, après deux recristallisations dans l'acide acétique, ont permis l'analyse quantitative.

Le Tableau 2 réunit les points de fusion et les valeurs des R<sub>f</sub> chromatographiques concernant cinq de ces nouveaux dérivés diiodés, la diiodo-3:5 tyramine ayant fait l'objet de publications antérieures.<sup>17, 18</sup>

Les différentes techniques chromatographiques utilisées sont les suivantes:  
(i)—Chromatographie sur papier Whatman N° 1 ; voie descendante ; développement

\* Nous tenons à remercier les Laboratoires Smith, Kline et French, Winthrop, Boehringer, Geigy et Allard qui ont bien voulu mettre à notre disposition des échantillons des différentes amines adrénnergiques et ont ainsi grandement facilité la réalisation du travail que nous nous étions proposé.

de 15 heures à + 20°C ; milieu : n-butanol-acide acétique cristallisables-eau (250 : 50 : 250).

(ii)—Chromatographie sur papier Whatman n° 1 ; voie ascendante ; développement de 3 heures à + 20°C ; milieu : éthanol-ammonia que (d = 0,90)-eau (180 : 10 : 10).

(iii)—Chromatographie en couche mince sur Kieselgel G ; développement de 2 heures 30 min à + 20°C ; milieu : n-butanol-acide acétique cristallisables-eau (250 : 50 : 250).

TABLEAU 2. CARACTÉRISATION ANALYTIQUE DES DÉRIVÉS—3:5 DIODÉS

Composés	Point de fusion		Rf chromatographiques			
	Base	Picrate	I	II	III	IV
NS			0,38	0,64	0,57	0,27
DINS	+ 176°C	+ 192°C	0,63	0,43	0,73	0,42
MTa			0,45	0,86	0,44	0,22
DIMTa	mal défini	+ 200°C	0,67	0,81	0,60	0,02
P			0,57	0,85	0,64	0,41
DIP	+ 196°C	+ 210°C	0,72	0,66	0,72	0,66
MP			0,58	0,94	0,49	0,33
DIMP	+ 152°C	+ 190°C	0,72	traînée	0,58	0,42
SU			0,52	0,86	0,52	0,21
DISU	+ 186°C	+ 190°C	0,75	0,66	0,67	0,30

(iv)—Chromatographie en couche mince sur Kieselgel G ; développement de 3 heures à + 20°C ; milieu : chloroforme-ammoniaque (d = 0,90)-méthanol (75 : 1 : 50).

Les analyses chromatographiques montrent que les meilleures séparations sont obtenues en utilisant comme solvant la solution : n-butanol-acide acétique cristallisables-eau, (250 : 50 : 250) et comme support le Kieselgel G.

## 2. Effets biologiques principaux

Nous avons pris comme critère essentiel l'influence de ces nouveaux produits sur la pression artérielle générale et, dans chaque cas, nous avons comparé à molarité égale les réponses tensionnelles données d'une part par les précurseurs et de l'autre par leurs dérivés-3:5 diiodés. En raison de l'importance du rôle joué par les facteurs cardiaques dans le déterminisme des effets tenseurs, nous avons tenu à préciser les répercussions sur la fréquence des pulsations cardiaques. Enfin, nous avons recherché l'existence du phénomène de tachyphylaxie observé couramment dans la série des amines adrénériques.

Nos essais ont été effectués sur soixante chiens des deux sexes, d'un poids variant entre 8 et 20 kg. Nous avons mis en oeuvre les préparations, techniques et appareillages indiqués dans nos recherches antérieures.<sup>2, 3</sup>

Nous nous bornerons à présenter les résultats obtenus et, pour la clarté de l'exposé, nous séparerons les dérivés iodés en deux groupes selon que leurs précurseurs présentent ou non une fonction alcool secondaire substituée sur le carbone- $\beta$  par rapport à la fonction amine.

### A-Série de la -4 hydroxyphényléthylamine

Ces substances ne diffèrent entre elles que par la nature de la fonction amine qui peut être primaire ou secondaire et par l'existence ou non d'un reste méthyle fixé sur le carbone- $\alpha$ .

1.—*Tyramine et diiodo-3 : 5 tyramine.* Le tracé reproduit sur la Figure n° 1 montre que pour le précurseur, et comme il est de règle pour les arylalcoylamines monophénoliques, l'élévation tensionnelle est moins rapide et moins importante qu'avec les catécholamines ; mais, par contre, le retour à la pression de départ s'effectue plus lentement et n'est pas suivi par une hypotension secondaire. A molarité égale ( $0,75 \cdot 10^{-6}$  mole/kg), le dérivé-3:5 diiodé ne provoque qu'un clocher hypertenseur discret (16 mm Hg au lieu de 40) et, parallèlement, la durée d'action est diminuée d'une façon significative (2 min au lieu de 3).

Si l'on répète les injections de tyramine et de son dérivé diiodé à des doses identiques aux précédentes et à partir du moment où le niveau initial est revenu à la normale, on n'observe aucune diminution appréciable des effets tenseurs pour chacune de ces substances même après quatre séries d'injections. Ce phénomène doit être souligné car la tyramine est réputée pour donner lieu à un phénomène de tachyphylaxie lorsqu'elle est administrée seule.<sup>6-9</sup>

Les enregistrements électrocardiographiques permettent, par ailleurs, de conclure qu'aux doses utilisées la tyramine n'augmente que discrètement la fréquence cardiaque, tandis que le dérivé -3:5 diiodé est sans action appréciable.

2—*N méthyltyramine et diiodo-3:5 méthyltyramine.* La N méthyltyramine se comporte sur le Chien comme la tyramine ainsi qu'il ressort de l'examen du tracé reproduit sur la Figure n° 2 où la dose injectée est molairement identique à celle utilisée précédemment ( $0,75 \cdot 10^{-6}$  mole/kg). On voit de la même façon que le dérivé -3:5 diiodé fait preuve d'une activité beaucoup plus faible à la fois en intensité et en durée d'action. Il faut employer des doses molairement quatre fois supérieures du dérivé diiodé pour obtenir une égalité du clocher hypertenseur ; mais, de toute manière, la durée d'action est considérablement diminuée : 2 min au lieu de 10.

Contrairement à ce que nous avons observé pour la tyramine, la répétition des injections en alternant MTa et DIMTa à intervalles réguliers conduit à une diminution des réponses hypertensives et qui est sensiblement la même pour les deux amines.

Enfin, pendant toute la durée de l'expérimentation et après cinq injections successives du précurseur et du produit halogéné, l'électrocardiogramme ne traduit aucune modification et le pouls reste pratiquement inchangé.

3—*Hydroxyamphétamine et diiodo-3:5 hydroxyamphétamine.* L'hydroxyamphétamine ou paridrine exerce une activité cardiovasculaire de type adrénalinaire ainsi qui le montre le trace reproduit à titre d'exemple sur la Figure n° 3 où sont enregistrés en même temps le débit urinaire, l'oncographie rénale, la tension artérielle carotidienne et le pneumogramme. Après administration de  $1 \cdot 10^{-6}$  mole/kg, on note une élévation tensionnelle rapide et relativement prolongée à laquelle succède une phase d'hypotension secondaire. Dans le même temps, on observe une vasoconstriction rénale très importante mais plus fugace que l'effet hypertenseur ; elle est suivie, comme il est constant avec l'adrénaline, par une phase de vasodilatation compensatrice. Enfin on constate à l'injection une anurie transitoire tandis que le pneumogramme témoigne d'une bradypnée passagère. A molarité égale, le dérivé -3:5 diiodé se comporte différemment : le clocher hypertensif est moins important (46 mm Hg au lieu de 74), toutefois la durée d'action est doublée de sorte que, finalement, les aires enregistrées sont sensiblement du même ordre. Les répercussions au niveau du rein sont beaucoup plus discrètes ; à l'injection,

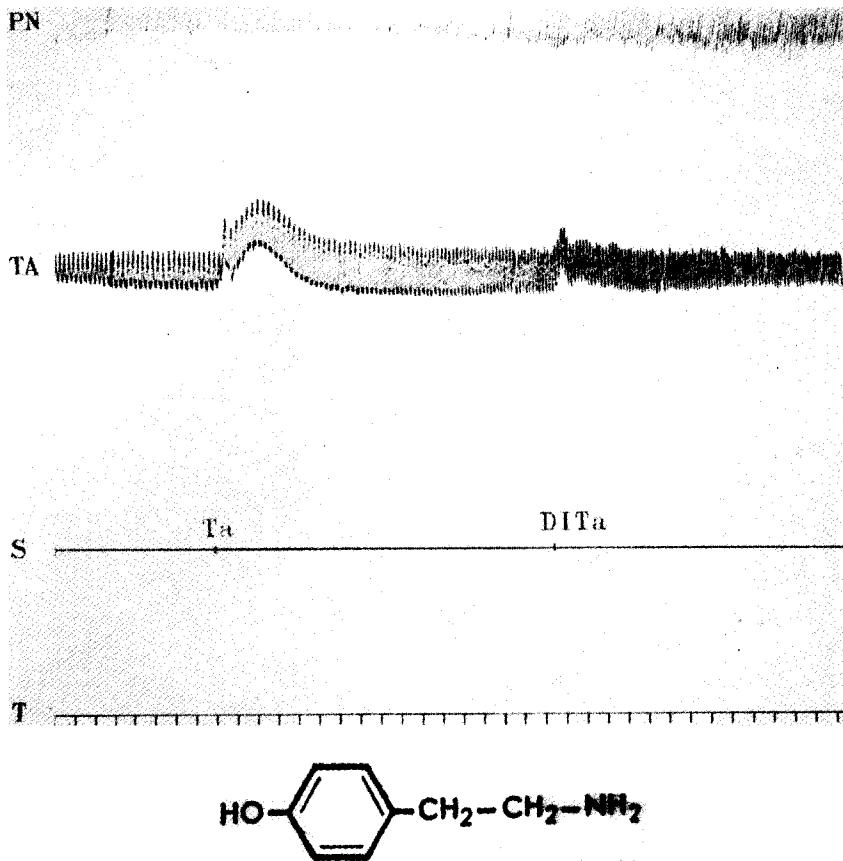


FIG. 1. Effets tensionnels et respiratoires comparés de la tyramine (Ta) et de la diiodo-3:5 Tyramine (DITa) à la dose de  $0,75 \cdot 10^{-6}$  mole/kg chez un chien femelle (12 kg). T = temps (30 sec). S = signal.  
 TA = Tension artérielle. PN = Pneumogramme.

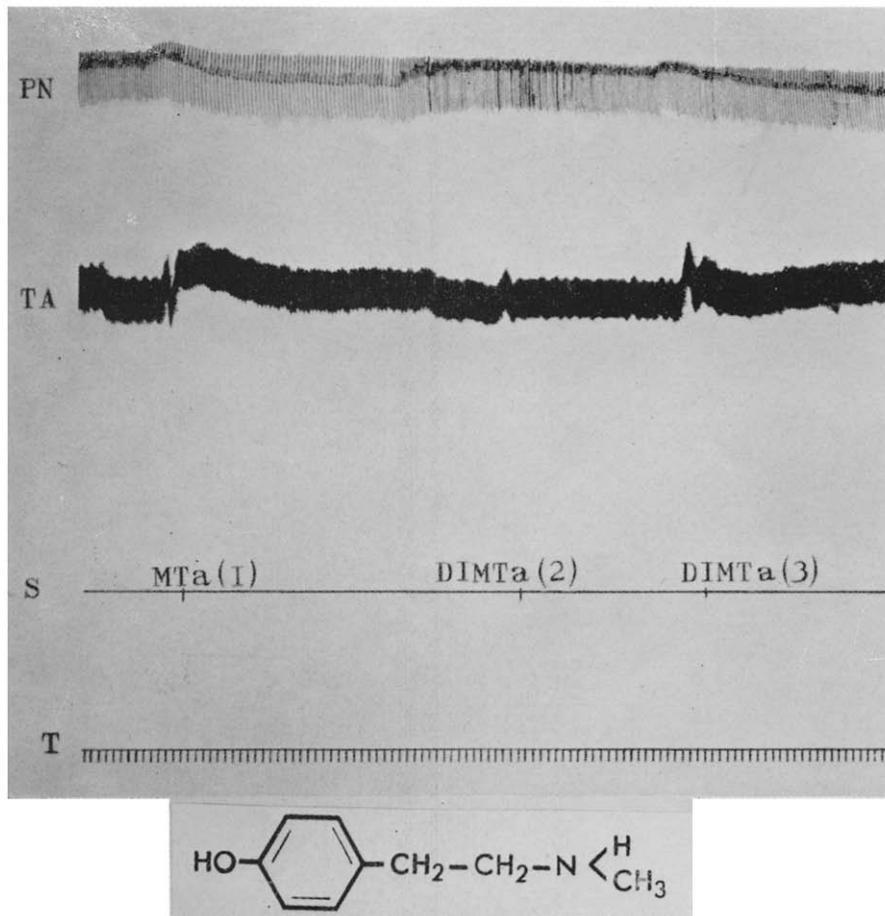


FIG. 2. Effets tensionnels et respiratoires comparés de la N-méthyltyramin (MTa) et de la diiodo-3 : 5 Nméthyltyramine (DIMTa) aux doses de  $0,75 \cdot 10^{-6}$  mole/kg (1 et 2) puis de  $3 \cdot 10^{-6}$  mole/kg (3) chez un chien mâle (20 kg). T = temps (10 sec.). S = signal. TA = tension artérielle. PN = pneumogramme.

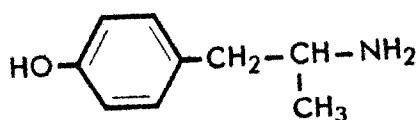
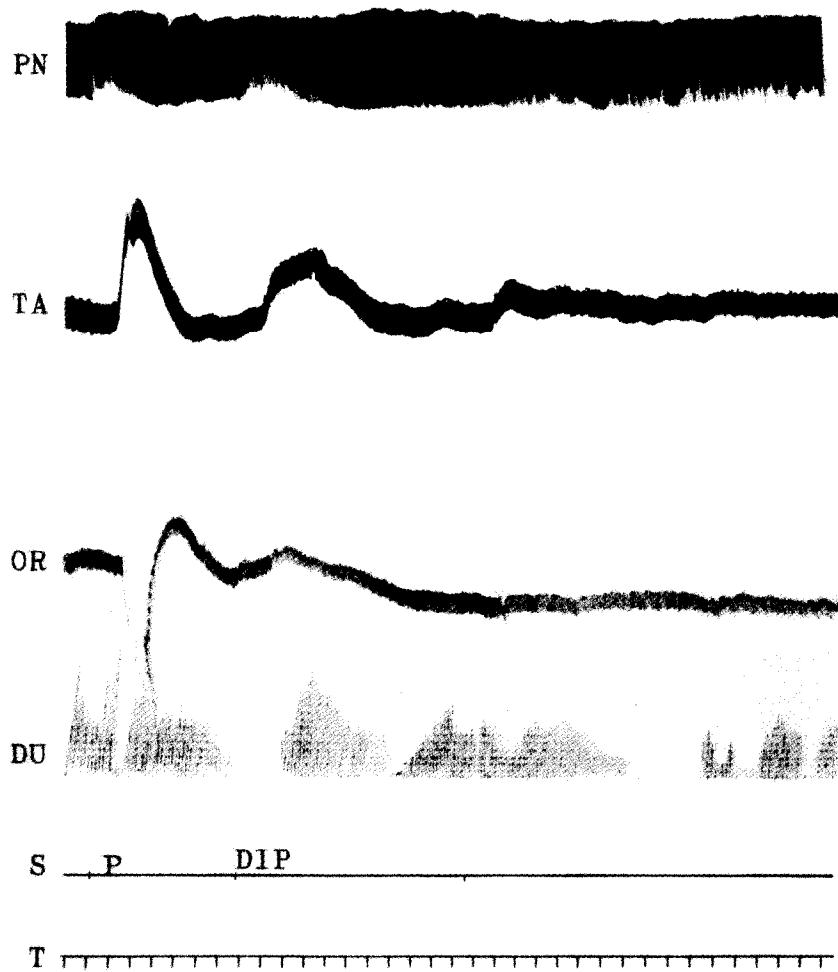


FIG. 3. Effets tensionnels et respiratoires comparés de la *p*-hydroxyamphétamine (P) et de la diiodo-3 : 5 *p*-hydroxyamphétamine (DIP) à la dose de  $1 \cdot 10^{-6}$  mole/Kg chez un chien male (20 kg). T = temps (Imn). S = signal. OR = oncographie rénale. DU = débit urinaire. TA = tension artérielle. PN = Pneumogramme.

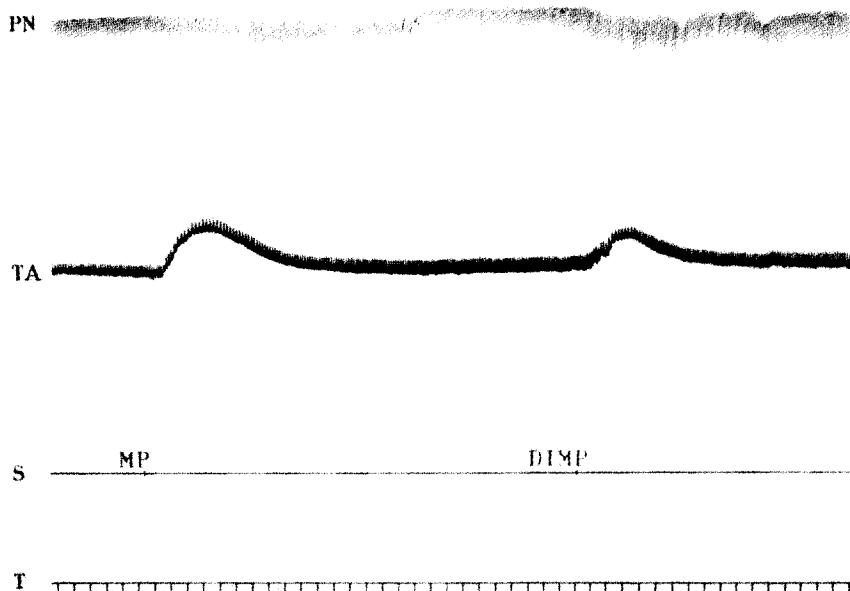
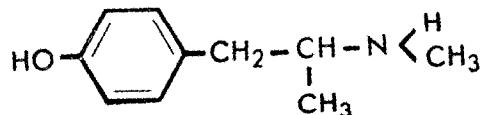


FIG. 4. Effets tensionnels et respiratoires comparés de la N-méthylparédrine (MP) et de la diiodo-3:5-N méthylparédrine (DIMP) à la de  $4 \cdot 10^{-6}$  mole/kg chez un chien femelle (11 kg). T = temps (1 min). S = signal. TA = tension artérielle, PN = pneumogramme.



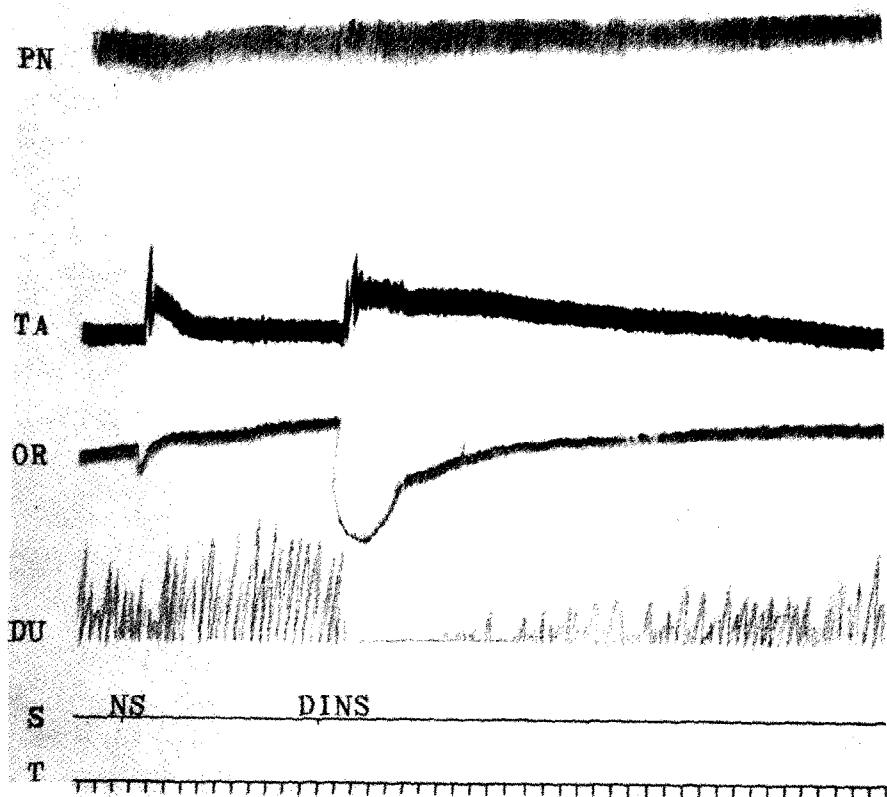
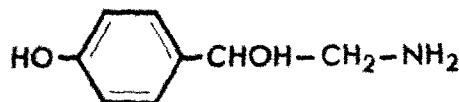


FIG. 5. Effets tensionnels et respiratoires comparés de la Norsynéphrine (NS) et de la diiodo-3:5 Norsynéphrine (DINS) à la dose de  $1 \cdot 10^{-6}$  mole/kg chez un chien femelle (17 kg). T = temps (1 min). S = signal. DU = débit urinaire. OR = oncographie rénale. TA = tension artérielle. PN = pneumogramme



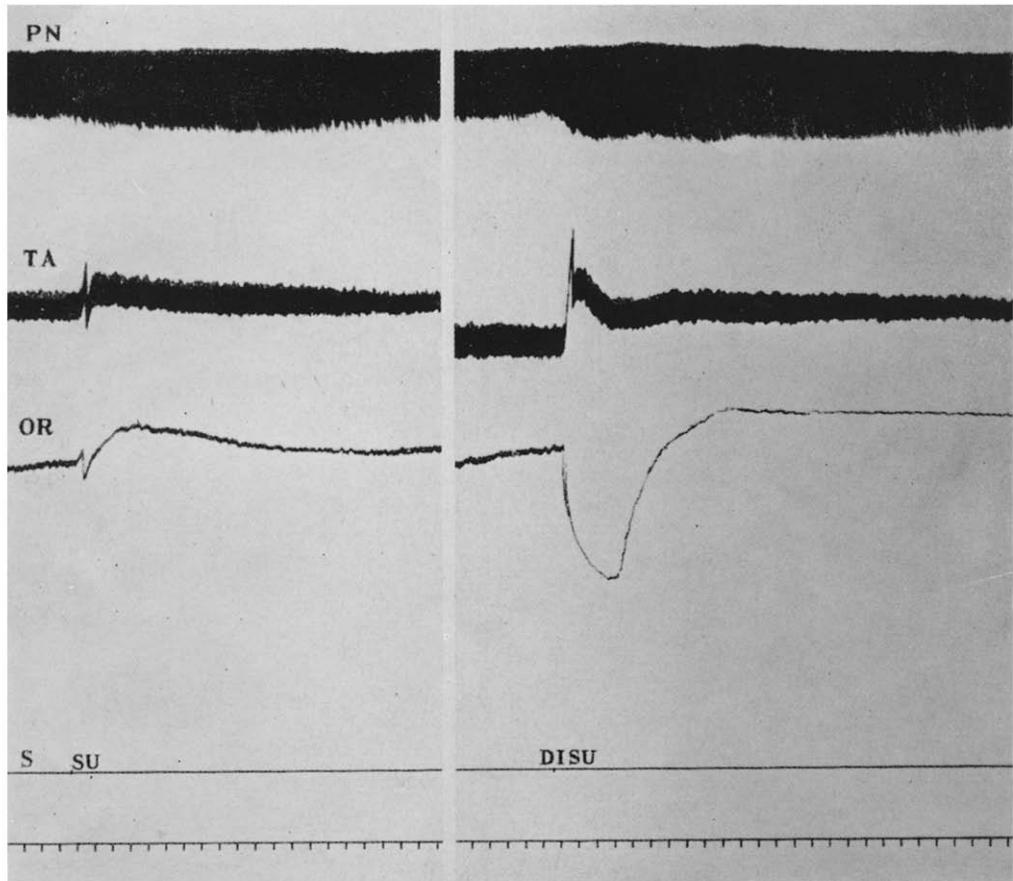
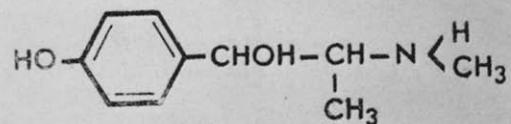


FIG. 6. Effets tensionnels et respiratoires comparés du Suprifène (SU) et du diiodo-3:5 Suprifène (DISU) à la dose de  $1,5 \cdot 10^{-6}$  mole/kg chez un chien male (15 kg). T = temps (Imn). S = signal. OR = oncographie rénale. TA = tension artérielle. PN = pneumogramme.



il n'apparaît pas de vasoconstriction immédiate et brutale. Par la suite, le tracé s'abaisse très progressivement puis s'installe en plateau à un niveau inférieur à celui du départ.

En ce qui concerne les répercussions cardiaques, on note aussi des différences importantes. Le précurseur provoque des modifications du rythme cardiaque de type adrénaliniqne, le pouls passe de 150 à 240 pulsations/min tandis que le tracé électrocardiographique fait état de bigéminisme et d'extrasystoles. Par contre, le dérivé halogéné fait preuve d'une action bradycardisante; en effet, le pouls qui était au départ à 240 passe à 230 puis 210 pulsations/min et revient rapidement à sa valeur initiale tandis que la physionomie électrocardiographique n'est pas modifiée.

4—*N méthyl-4 hydroxyamphétamine et son dérivé -3:5 diiodé.* L'effet hypertenseur de la N méthyl-4 hydroxyamphétamine ou methylparidrine (MP) est particulièrement faible chez le Chien, mais la physionomie de la réponse est caractéristique pour une amine -4 hydroxyphénolique. Ainsi que le montre le tracé reproduit sur la Figure n° 4, l'hypertension obtenue pour une dose de  $4 \cdot 10^{-6}$  mole/kg s'installe progressivement, puis le niveau tensionnel revient encore plus lentement pour se stabiliser finalement sur une valeur légèrement supérieure à celle du départ. A molarité égale, le dérivé -3:5 diiodé détermine une hypertension moins importante mais qui se déroule némoins de la même façon.

Le précurseur ne modifie pas la fréquence cardiaque de façon significative mais provoque des altérations du tracé électrocardiographique, lequel fait apparaître une onde profonde et acuminée. Les actions cardiaques du dérivé diiodé sont du même ordre, mais les accidents apparaissent toujours moins prononcés.

Une nouvelle série d'injections des amines halogénées ou non ne provoque que des réponses très atténuées, l'action tensionnelle restant toutefois plus marquée pour le dérivé -3:5 diiodé. Il se produit donc une tachyphylaxie rapide et importante dont l'existence a déjà été signalée en ce qui concerne l'amine non halogénée.<sup>3</sup>

En résumé, la diiodation en-3:5 de ces composés dérivant de la-4 hydroxyphénylethylamine a pour conséquence une diminution importante de leurs effets hypertenseurs généraux tandis que les répercussions cardiaques ne sont pas significatives sauf toutefois pour ce qui concerne la -4 hydroxyamphétamine.

#### B.—*Série de la -4 hydroxyphénylethanolamine.*

Les amines réunies dans ce groupe se singularisent des précédentes par l'existence d'une fonction alcool secondaire fixée sur le carbone- $\beta$ . Par ailleurs, comme dans la première série, elles diffèrent entre elles par la nature de la fonction amine et l'existence, pour l'une d'elles, d'un substituant méthyle en  $\alpha$ .

1—*Norsynéphrine et diiodo-3:5 norsynéphrine.* Chimiquement, l'amine de départ est l'homologue oxygéné en  $\beta$  de la tyramine et, comme il est fréquent dans la série des -4 hydroxyphénylalcoylamines, la présence de la fonction alcool secondaire juxta-nucléaire augmente les effets hypertenseurs. Par ailleurs, l'existence d'une fonction amine primaire joue dans le même sens et nous avons pu montrer que la norsynéphrine exerce chez le Chien une activité tensive deux fois supérieure à celle de son dérivé N méthylé, la synéphrine.

La comparaison des effets tenseurs de la norsynéphrine et de son dérivé -3:5 diiodé conduit à des résultats tout à fait différents de ceux dont il vient d'être fait état jusqu'ici.

L'examen du tracé fourni à titre d'exemple sur la Figure n° 5 montre que, si l'élévation tensionnelle est pratiquement du même ordre, par contre le retour au niveau initial est beaucoup plus prolongé pour le dérivé diiodé (32 mm au lieu de 5 mm) de sorte que l'aire totale enregistrée est pratiquement six fois plus importante. Les répercussions reflétées par l'oncogramme rénal et la rhéographie urinaire sont également fort différentes. Le précurseur ne détermine qu'une vasoconstriction rénale fugace, peu importante et en tous points comparable à celle que nous avons décrit pour la synéphrine.<sup>2, 3</sup> Secondairement, il se produit une vasodilatation marquée et qui est accompagnée par une augmentation importante de la diurèse. De son côté, le dérivé 3:5 diiodé témoigne d'une activité vasoconstrictrice périphérique supérieure qui se traduit par un fléchissement du tracé plus marqué et surtout plus durable, tandis que la diurèse est pratiquement annulée pour ne revenir à son niveau initial qu'à partir du moment où les effets tenseurs auront disparu. Les phénomènes au niveau du rein se superposent donc à ce nous avons déjà observé pour la diiodo-3:5 synéphrine.

Aux doses utilisées ( $1 \cdot 10^{-6}$  mole/kg), la norsynéphrine ne manifeste aucune action sur le rythme cardiaque et, pendant toute la durée de la phase hypertensive, le pouls reste à sa valeur initiale (130 impulsions/min). Par contre, le DINS fait preuve d'une action bradycardisante : le pouls passe de 130 à 110 et ce rythme se maintient alors que le tracé de la pression artérielle générale est revenu à sa valeur initiale. Enfin, aussi bien pour NS que pour DINS, la physionomie des enregistrements électrocardiographiques ne subit aucune modification appréciable.

Nous avons, en outre, recherché l'existence d'un phénomène de tachyphylaxie qui a été signalée à propos du DIS.<sup>3</sup> Les chiffres rassemblés dans le Tableau 3 montrent qu'il en est ainsi pour le DINS.

TABLEAU 3. VARIATIONS DES EFFETS HYPERTENSEURS DU DINS EN FONCTION DE LA RÉPÉTITION DES INJECTIONS

Doses injectées	Niveau tensionnel initial (mm Hg)	Élevation tensionnelle (mm Hg)	Durée d'action
1 <sup>e</sup> injection	$1 \cdot 10^{-6}$ mole/kg	170	70
2 <sup>e</sup> injection	$1 \cdot 10^{-6}$ mole/kg	170	54
3 <sup>e</sup> injection	$1 \cdot 10^{-6}$ mole/kg	170	46
4 <sup>e</sup> injection	$1 \cdot 10^{-6}$ mole/kg	170	34

Mais, en outre, la physionomie des tracés est modifiée. Alors qu'à la première injection on observe toujours un plateau pendant lequel la tension reste sensiblement constante, pour les injections suivantes, le retour à la normale se fait pratiquement dès que le clocher hypertenseur est obtenu. La diiodo-3:5 norsynéphrine donne par conséquent lieu à un phénomène de tachyphylaxie identique à celui provoqué par la diiodo-3:5 synéphrine.

2—*Hydroxy-4 éphédrine et diiodo-3:5 hydroxy-4 éphédrine.* Chimiquement le composé est l'homologue méthylé de la synéphrine sur le carbone-*a* et ne diffère de l'éphédrine que par la présence d'une fonction phénol en para de la chaîne latérale.

Nous avons tout d'abord comparé à molarité égale et à différentes concentrations l'hydroxyéphédrine ou suprifène (SU) à son dérivé -3:5 diiodé. Les valeurs numériques rassemblées dans le Tableau 4 traduisent les résultats que nous avons obtenus.

L'examen de ces chiffres montre que DISU se comporte par rapport à son précurseur comme DIS par rapport à la synéphrine : l'effet tensionnel est augmenté d'une façon significative (de 2 à 4 fois) et surtout la durée d'action est prolongée (de 2 à 10 fois). Par ailleurs, le retour à la normale est plus progressif avec le dérivé halogéné et, comme le montre le tracé reproduit à titre d'exemple sur la Figure n° 6, le niveau tensionnel s'installe en un plateau très régulier et qui décroît seulement dans les dernières minutes.

TABLEAU 4. EFFETS TENSIONNELS COMPARÉS DE LA *p*-HYDROXYÉPHÉDRINE (SU)  
ET DE SON DÉRIVÉ -3:5 DIIODÉ (DISU) CHEZ LE CHIEN ANESTHÉSIÉ  
(MÉBUBARBITAL SODIQUE) ET ATROPINÉ

Préparation	Substance injectée	Quantité injectée (mole/kg)	Niveau tensionnel initial (mm Hg)	Élevation tensionnelle (mm Hg)	Durée d'action (h, mn)
Chien mâle 10 kg	SU	0,3·10 <sup>-6</sup>	170	24	40 min
	DISU	0,3·10 <sup>-6</sup>	170	110	1 h 35 min
Chien mâle 15 kg	SU	1,5·10 <sup>-6</sup>	130	40	14 min
	DISU	1,5·10 <sup>-6</sup>	130	86	1 h 25 min
Chien mâle 17 kg	SU	1,7·10 <sup>-6</sup>	150	36	7 min
	DISU	1,7·10 <sup>-6</sup>	150	100	1 h 15 min

La différence de comportement entre DISU et SU se poursuit également pour ce qui concerne leurs répercussions cardiaques. La hydroxy-4 éphédrine provoque chez le Chien une tachycardie importante puisque le pouls passe de 150 à 220 pulsations/min. L'électrocardiogramme fait état de troubles du type adrénalinique. Le DISU, au contraire, détermine une bradycardie qui ramène le pouls de 210 à 150 tandis que pendant les premières minutes après l'injection on observe parfois quelques extrasystoles isolées. Nous avons voulu confirmer ces expériences sur le rat et le Tableau 5 rassemble les résultats que nous avons obtenus en injectant SU et DISU à des doses différentes et à molarité égale chez des animaux dont chacun n'est traité que par une seule substance.

L'examen de ces chiffres confirme ce qui a été observé chez le Chien non seulement pour SU et DISU mais pour S, NS et leurs dérivés -3:5 diiodés. L'existence du ralentissement du rythme cardiaque apparaît donc s'observer de règle pour les dérivés -3:5 diiodés des hydroxy-4 phénylethanolamines. Il doit s'accompagner d'une augmentation des propriétés vasoconstrictrices, sinon il serait difficile de comprendre que l'activité sur la pression artérielle générale de ces composés halogénés est néanmoins supérieure à celle de leurs précurseurs tachycardisants ou non. Aussi avons-nous enregistré sur le Chien les variations du volume rénal en même temps que les effets tensionnels globaux. Le tracé reproduit sur la Figure n° 6 montre pour DISU et SU des phénomènes semblables à ceux observés pour NS — DINS et S — DIS. A l'action constrictrice discrète du précurseur s'oppose un effet presseur important et durable du dérivé -3:5 diiodé.

Enfin, nous avons tenu à rechercher une possible tachyphylaxie pour DISU ; en même temps, nous avons déterminé son coefficient hypertenseur par rapport à la L-adrénaline (L-Ad). Le Tableau 6 rassemble les résultats auxquels nous avons été conduits.

Les valeurs numériques montrent que DISU est deux cent fois moins actif que la L-adrénaline ; mais, à clocher hypertensif identique, sa durée d'action est cent-vingt

TABLEAU 5. VARIATIONS DU RYTHME CARDIAQUE (PULSATIONS/MINUTE) AVANT ET APRÈS ADMINISTRATION DE SU ET DISU CHEZ LE RAT ANESTHÉSIÉ (ÉTHER) ET MAINTENU À LA TEMPÉRATURE DE + 18° C

Substances injectées et doses (10 <sup>-6</sup> mole/ 100 g)		Pulsations/min									
		Avant									
		5 sec	30 sec	1 min	2 min	4 min	8 min	10 min	15 min	20 min	
SU	0,1	430	435	431	441	446	450	440	450	445	445
	0,1	364	345	341	362	416	425	405	395	375	375
	0,3	284	300	326	375	385	377	380	378	370	345
	0,3	321	354	365	402	435	394	366	366	360	367
DISU	0,1	340	330	177	161	186	207	193	186	210	199
	0,1	357	182	212	230	231	255	300	257	262	272
	0,2	313	292	133	187	201	210	203	212	207	209
	0,3	414	333	334	313	321	315	286	280	287	271
	0,3	380	267	270	276	264	270	264	262	246	240

TABLEAU 6. EFFETS TENSIONNELS COMPARÉS DE LA L-ADRÉNALINE (L-AD) ET DE LA-3:5 DIODO *p*-HYDROXYÉPHÉDRINE (DISU) CHEZ LE CHIEN ANESTHÉSIÉ (MÉBUBARBITAL) ET ATROPINÉ

Préparation	Substance injectée	Quantité injectée (mole/kg)	Niveau tensionnel initial (mm Hg)	Elévation tension- nelle (mm Hg)	Durée de la réponse
Chien mâle 19 kg	L Ad	0,25·10 <sup>-8</sup>	180	43	10 sec
	DISU	0,5·10 <sup>-6</sup>	180	44	20 min 30 sec
	DISU	0,5·10 <sup>-6</sup>	180	40	15 min
	DISU	0,5·10 <sup>-6</sup>	180	44	21 min
	DISU	0,5·10 <sup>-6</sup>	180	40	30 min
	L-Ad	0,12·10 <sup>-8</sup>	180	34	20 sec
Mébubarbital Atropine	L-Ad	0,25·10 <sup>-8</sup>	180	60	3 min 20 sec

fois plus prolongée. Si l'on exprime l'action tensive obtenue par la mesure des aires des tracés enregistrés, on serait amené à conclure que la diiodo-3:5 hydroxyéphédrine est sensiblement trente fois plus active que la L-Adrénaline. Par ailleurs, à la répétition des doses, il n'apparaît aucun phénomène de tachyphylaxie et la mesure des aires fait même état d'une légère augmentation de l'effet initial. Elle est due non seulement à l'allongement de la durée de la réponse, mais encore à la physionomie du tracé qui revient très progressivement et sans décrochement à la tension de départ aussitôt après l'élévation maximum. Enfin, la L-Adrénaline administrée postérieurement à quatre injections de DISU, fournit une réponse (cinquante pour cent) plus importante qu'au départ mais surtout d'une durée vingt fois supérieure. On peut se demander si cette

exaltation de l'activité de l'adrénaline ne serait pas en rapport avec un effet secondaire de DISU qui se comporterait en inhibiteur de la monoamineoxydase comme il a été récemment montré à propos de la diiodo-3:5 synéphrine.<sup>16</sup>

En résumé, contrairement à ce que nous avons signalé à propos des dérivés de la -4 hydroxyphényléthylamine, on constate que la diiodation en -3:5 dans la série de la -4 hydroxyphényléthanolamine augmente et prolonge les effets de type  $\alpha$  matérialisés par l'activité vasoconstrictrice périphérique en même temps qu'elle diminue les effets dits  $\beta$  illustrés par la bradycardie qui caractérise ces produits halogénés et les oppose presque toujours à la tachycardie manifestée par leurs précurseurs.

#### DISCUSSION

Les faits expérimentaux qui viennent d'être exposés montrent que la diiodation en -3:5 ne détermine pas des modifications uniformes dans la série des -4 hydroxyphénalcoylamines hypertensives. Le sens de la réponse est conditionné par la constitution de la chaîne latérale ; en effet, si un reste méthyle substitué sur le carbone- $\alpha$  ne semble jouer aucun rôle, il n'en est pas de même de la fonction alcool secondaire fixée sur le carbone- $\beta$ . En sa présence (série des -4 hydroxyphényléthanolamines) la diiodation augmente et prolonge les effets hypertenseurs. En son absence (série des -4 hydroxyphényléthylamines) l'halogénéation diminue d'une façon significative l'effet tensionnel à la fois en amplitude et en durée d'action.

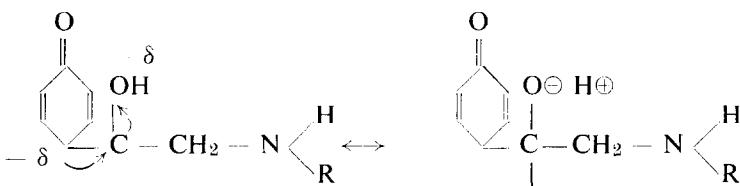
Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour essayer de rendre compte de cette différence de comportement.

Il est, en effet, admis à l'heure actuelle que certaines amines adrénnergiques ne possèdent pas un effet tensionnel propre. Telles seraient, en particulier, la tyramine, l'amphétamine, la N méthylamphétamine et l'éphédrine.<sup>10-13</sup> Ces amines dites 'indirectes' dépendraient pour la manifestation de leurs effets physiologiques de la présence des catécholamines dans les tissus et surtout de la noradrénaline qu'elles seraient capables de libérer de leurs 'récepteurs de stockage'. Dans ces conditions, nous serions amenés à conclure que la diiodation en -3:5 enlève aux aryléthylamines à action indirecte la plus grande partie de leur possibilité de libérer les catécholamines. L'alourdissement de la molécule par les deux volumineux atomes d'iode empêcherait peut-être la diiodo-3:5 tyramine de pénétrer dans les récepteurs et de prendre la place de la noradrénaline qui serait alors libérée dans la circulation générale, ou, tout au moins, le composé halogéné ne serait plus stériquement convenable pour en déplacer suffisamment. Dans la mesure où la N-méthyltyramine, la -4 hydroxyamphétamine et son dérivé N- méthylé se comportent comme la tyramine, il apparaîtra que la diiodation en -3:5 ne pourra que diminuer l'action tensionnelle de ces précurseurs.

Cependant, la théorie de l'action indirecte de la tyramine et de certains de ses dérivés n'est pas admise par tous les auteurs et pour certains<sup>14, 15</sup> la libération de la noradrénaline à partir des granules chromaffines ne peut pas être entièrement responsable des actions biologiques de la tyramine. Force nous sera donc de conclure que la diiodation en -3:5 d'une arylalcoylamine adrénnergique a pour conséquence une diminution significative de leurs effets hypertenseurs propres.

Mais, dans les deux hypothèses, il reste à expliquer pourquoi la diiodation augmente et prolonge les activités hypertensives lorsque le carbone- $\beta$  est porteur d'une fonction alcool secondaire. Il nous apparaît possible d'invoquer les déplacements électroniques dus à la mésométrie et à la polarisation permanente.

En effet, considérons tout d'abord le cas des amines non iodées. La fonction phénol libre est donneur d'électrons en série aromatique par mésomérie et du fait des phénomènes de conjugaison. Le déplacement du nuage électronique va enrichir préférentiellement les centres *o*, *o'* et *p*. Au niveau de ce dernier, le carbone- $\beta$  sera à son tour enrichi en électrons par polarisation permanente. Il en sera de même pour la fonction hydroxyle qu'il porte et son caractère acide sera exalté ainsi que le montrent les formes limites ci-dessous :



Il est logique de penser que la polarité des différentes fonctions portées par les amines adrénnergiques doit jouer un rôle important au moins en ce qui concerne la fixation du médiateur au niveau des détecteurs spécifiques. S'il en est bien ainsi, l'acidité de la fonction alcool secondaire étant augmentée, on pourrait comprendre que la réponse physiologique aille dans le même sens. On rendrait compte, dans le même temps, du fait que les -4 hydroxyphényléthylamines sont toujours plus pressives que les -4 hydroxyphényléthylamines homologues. Bien plus, on comprendrait alors que dans cette série la fonction alcool secondaire en  $\beta$  n'augmente les effets hypertenseurs que dans la mesure où le noyau aromatique présente en même temps une fonction phénol en para.

Considérons maintenant le cas des dérivés -3:5 diiodés. Les mécanismes qui viennent d'être évoqués seront renforcés. En effet, les halogènes sont donneurs d'électrons en série aromatique puisque l'effet mésomère l'emporte toujours sur l'effet inductif. Les déplacements électroniques qui en résultent vont intéresser d'une part la fonction phénol et d'autre part les différents atomes de carbone du noyau aromatique dont celui qui porte la chaîne latérale. Au niveau de la fonction phénol, il en résultera une augmentation importante du caractère acide ; aussi avions-nous tout d'abord supposé que cette modification de polarité était essentiellement responsable des propriétés hypertensives accrues présentées par le DIS. Or, à la lumière des faits observés par la suite, il ne peut s'agir d'une loi générale puisque la diiodation en même position provoque une diminution importante des effets tensionnels dans la série des -4 hydroxyphényléthylamines. Il est donc nécessaire de faire intervenir la fonction alcool secondaire dans le déterminisme de ce phénomène. Or, les déplacements électroniques dus aux atomes d'iode vont également s'ajouter au niveau du carbone portant la chaîne latérale à ceux provoqués par la fonction phénol. L'acidité de la fonction alcool secondaire sera à nouveau augmentée par polarisation permanente et ainsi se trouverait expliqué le renforcement de l'effet biologique.

Pour étayer cette hypothèse, il nous a paru utile de chercher à connaître la nature des modifications apportées par la diiodation aux protons de la molécule. Dans ce but nous avons procédé à l'enregistrement des spectres de résonance magnétique nucléaire

(RMN)\* de quatre de ces composés: tyramine (Ta) et -3:5 diiodotyramine (DITa), norsynéphrine (NS) et -3:5 diiodonorsynéphrine (DINS). Les spectres ont été pris avec un Varian modèle 4311 à 56, 4 mégacycles; les substances, sous forme de base, sont dissoutes dans l'acide trifluoroacétique (ATFA) à une concentration de l'ordre de 50 mg/10 ml; le tétraméthylsilane (TMS) a été choisi comme étalon interne, les valeurs sont exprimées en tau ( $\tau$ ).

Les enregistrements obtenus avec la tyramine et son dérivé -3:5 diiodé sont reproduits sur la figure n° 7. Le pic étalé à 3,18 et qui est partiellement masqué pour la tyramine correspond à la fonction amine libre tandis que les quatre protons aromatiques de Ta et les deux protons aromatiques de DITa s'inscrivent respectivement en 2,82-2,93 et 2,38 (pic unique correspondant à deux protons aromatiques identiques). Enfin, le système des quatre protons portés par les atomes de carbone de la chaîne latérale ne présente aucun changement appréciable entre le précurseur et son dérivé -3:5 diiodé (complexes 6,38-6,89 pour Ta et 6,24-7,05 pour DITa).

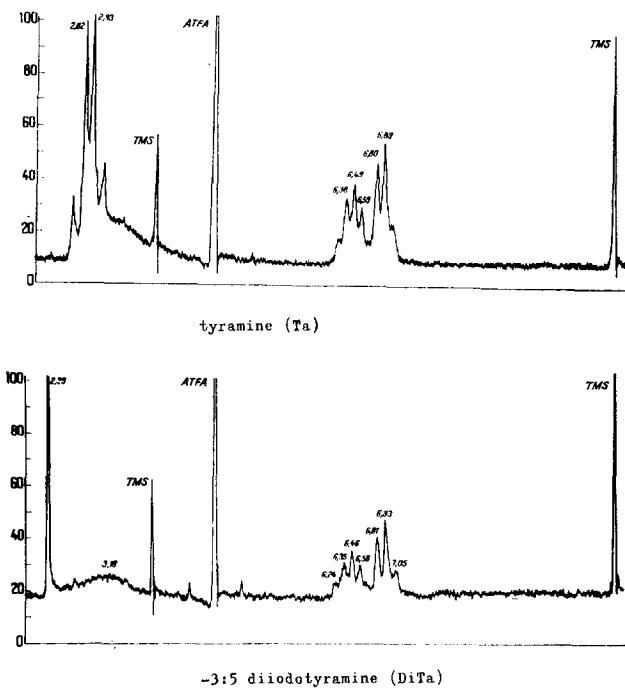


FIG. 7. Spectres comparés de résonance magnétique nucléaire de la tyramine et de la -3:5 diiodotyramine. TMS = triméthylsilane (témoin interne). AFTA = acide trifluoroacétique (solvant).

Les enregistrements obtenus avec la norsynéphrine et son dérivé -3:5 diiodé sont reproduits sur la figure n° 8. Les spectres montrent entre 2,21 et 2,84 les pics correspondants aux protons aromatiques et à la fonction amine libre; ils sont à nouveau confondus pour NS et bien résolus pour DINS. Entre 6,20 et 6,31 (NS) et 6,35 et 6,55

\* Les spectres RMN ont été enregistrés à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier grâce à l'obligeance du Professeur Winternitz et ont été interprétés par Monsieur Elie Arnal. Ils voudront bien accepter nos remerciements pour l'aide qu'ils nous ont ainsi apportée.

(DINS) s'inscrit le multiplet du carbone- $\alpha$  portant la fonction amine. Pour ces différents protons il n'apparaît donc pas de différence appréciable entre précurseur et dérivé -3:5 diiodé. Il n'en est pas de même pour les multiplets correspondants au carbone portant la fonction alcool apparaissant entre 3,60 et 3,84 pour NS et entre 4,71 et 4,83 pour DINS, le déplacement par rapport à la position classique pouvant être en rapport avec la liaison hydrogène entre l'hydroxyle alcoolique et l'amine.

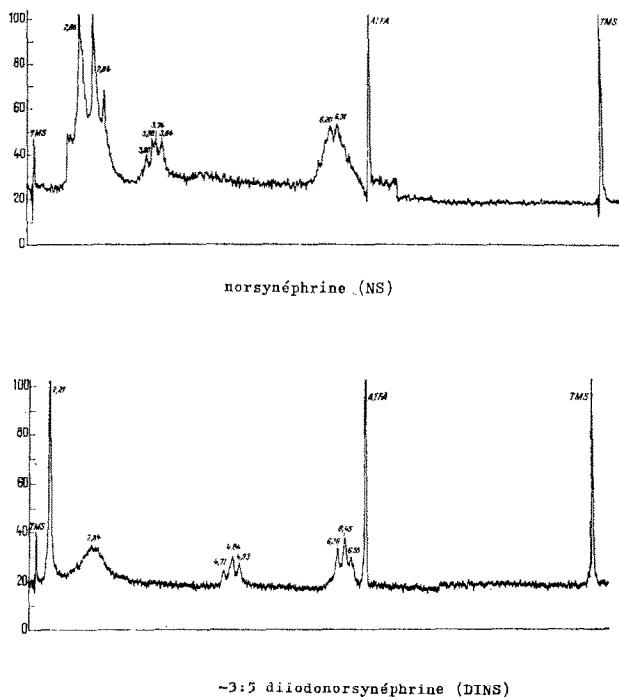


FIG. 8. Spectres comparés de résonance magnétique nucléaire de la norepinephrine et de la -3 : 5 diiodonorepinephrine. TMS = triméthylsilane (témoin interne). AFTA = acide trifluoroacétique (solvant).

En résumé, il existe une différence nette dans le déplacement chimique du proton appartenant au carbone porteur de la fonction alcool entre le produit non iodé et son dérivé halogéné. Cette différence n'existe pas lorsque ce même atome de carbone ne porte pas de fonction alcool secondaire. Il est difficile d'affirmer si ce déplacement est dû à une différence dans la liaison hydrogène alcool-amine ou à l'influence inductive des atomes d'iodé. Mais, comme ces phénomènes sont interdépendants, il apparaît certain que les substitutions iodées apportent une modification à la nature de ce proton alors qu'il n'en est rien lorsque la chaîne latérale est de nature uniquement hydrocarbonée.

Ces résultats viennent étayer l'hypothèse que nous avons proposée pour expliquer les différences de comportement des dérivés -3:5 diiodés des -4 hydroxyphénylethylamines et de ceux des -4 hydroxyphénylethanolamines car il est évident que les modifications observées sur le proton du carbone- $\beta$  se répercuteront sur celui porté par l'oxygène alcoolique.

Ces considérations théoriques apportent une contribution à la connaissance des relations qui unissent les activités biologiques et la structure chimique de certaines amine *p*-monophénoliques et leurs dérivés iodés. Toutefois, pour être étendues à l'ensemble des amines adrénériques et aux catécholamines en particulier, d'autres recherches sont nécessaires tant sur les plans physicochimique que physiologique.

### RESUME

La préparation des dérivés -3:5 diiodés de certaines -4 hydroxyphénylalcoylamines hypertensives a été réalisée dans le but d'étudier les répercussions apportées par l'halogénéation à la manifestation des principales propriétés biologiques.

Il a été pris comme critère essentiel l'influence de ces composés sur la pression artérielle générale chez le Chien anesthésié et atropiné. Dans chaque cas, les activités tensionnelles du dérivé diiodé ont été comparées à molarité égale à celles du précurseur et les répercussions sur le rythme cardiaque ont été précisées.

Les résultats expérimentaux obtenus montrent que la diiodation n'a pas pour conséquence des effets identiques pour tous les corps étudiés. En effet, la fonction alcool secondaire substituée sur le carbone- $\beta$  contigu au noyau aromatique joue un rôle prépondérant. Pour les substances dérivées de la -4 hydroxyphényléthylamine (tyramine, N-méthyltyramine, -4 hydroxyamphétamine, N-méthyl-4 hydroxyamphétamine) la diiodation diminue la réponse hypertensive à la fois en intensité et en durée d'action. Pour les substances apparentées à -4 hydroxyphényléthanolamine (norsynéphrine, synéphrine, -4 hydroxyéphédrine) on constate, au contraire, que l'activité hypertensive est augmentée en intensité et surtout que la durée d'action est prolongée jusqu'à dix fois. Le produit le plus actif à ce sujet est la diiodo-3:5 hydroxy-4 éphédrine.

La comparaison des spectres de résonance magnétique nucléaire de certaines amines -4 phénoliques et de leurs dérivés -3 : 5 diiodés a permis de proposer des hypothèses permettant d'expliquer en partie les faits observés.

### BIBLIOGRAPHIE

1. D. BOVET et F. BOVET-NITTI, *Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif*. S. KARGER, Ed. vol. I, p. 848. Bale (1948).
2. J. KLEPPING, R. MICHEL, H. TRON-LOISEL et R. TRUCHOT, *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **154**, 2001 (1960).
3. J. KLEPPING, R. MICHEL, H. TRON-LOISEL, R. TRUCHOT et S. BRIET, *Biochem. Pharmacol.* **12**, 729 (1963).
4. R. MICHEL, J. KLEPPING, H. TRON-LOISEL et R. TRUCHOT, *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **251**, 3094 (1960).
5. R. MICHEL, J. KLEPPING, H. TRON-LOISEL et R. TRUCHOT, *Biochem. Pharmacol.* **12**, 717 (1963).
6. L. CHEVILLARD, *Thérapie*. **18**, 720 (1963).
7. G. VALETTE, *Thérapie*. **18**, 745 (1963).
8. J. H. GADDUM, *J. Physiol.* **119**, 363 (1953).
9. R. F. FURCHGOTT, *Pharmacol. Rev.* **7**, 183 (1955).
10. J. H. BURN, *J. Pharmacol.* **46**, 75 (1932).
11. J. H. BURN, *Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms*. CHURCHILL, Ed. vol. I p. 326 Londres (1960).
12. J. H. BURN et M. J. RAND, *J. Physiol.* **150**, 295 (1960).
13. J. H. BURN et M. J. RAND, *J. Physiol.* **147**, 135 (1959).
14. P. A. NASMYTH, *Brit. J. Pharmacol.* **18**, 65 (1962).

15. P. A. NASMYTH, *Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms*. p. 237. Vol. I. CHURCHILL. Ed. Londres (1960).
16. R. MICHEL, R. TRUCHOT et N. AUTISSIER, *Ann. Pharm. franc.* (Sous presse).
17. W. KOMANT, *Hoppe-Seyl. Z.* **288**, 107 (1951).
18. J. ROCHE, R. MICHEL, B. POILLOT et M. STUTZEL, *Soc. Chim. (France)* 716 (1962).