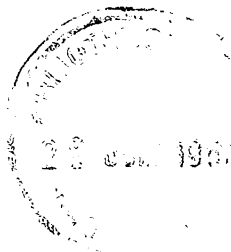


a 61930



WHO/Ma1/288
7 mars 1961

ORIGINAL : ANGLAIS

SYNTHESE DE MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES EN URSS

par le

Professeur V. I. Stavrovskaya et
A. F. Bekhli, Candidat ès sciences médicales

Département des produits synthétiques,
Institut Martsinovski de Parasitologie médicale
et de Médecine tropicale, Ministère de la Santé de l'URSS, Moscou *

Des travaux visant à obtenir par synthèse des produits antipaludiques ont été entrepris en URSS dès 1929; en 1933 déjà, deux composés de fabrication soviétique étaient largement utilisés dans le traitement du paludisme : le Plasmocide ** (méthoxy-6 [diéthylamino-3' propylamino]-8 quinoléine) et l'Acricrine (chloro-3 méthoxy-7 [diéthylamino-4' méthyl-1' butylamino]-9 acridine).

* Document présenté sous la cote WP No 50 à la réunion technique OMS sur la chimiothérapie du paludisme, convoquée à Genève en novembre 1960.

** Aux noms adoptés en URSS correspondent les dénominations communes internationales recommandées suivantes :

Plasmocide	-	Fourneau 710
Acricrine	-	Mépacrine
Bigumal	-	Froguanil
Haloquine	-	Amodiaquine
Quinocide	-	Primaquine
Chloridine	-	Pyriméthamine

Il convient toutefois de souligner que certains des produits de fabrication soviétique (acricrine, haloquine, quinocide) ne sont pas identiques et ne doivent être considérés que comme équivalents aux produits indiqués ci-dessus.

Plus tard a été réalisée la synthèse des médicaments suivants :

Bigumal : N₁-(p-chlorophényl) N₅-isopropylbiguanide (en 1947)

Haloquine (Cycloquine) : chloro-7 $\sqrt{\text{bis(d'éthylaminométhyl)-3',5' oxy-4' phénylamino}}$ -4 quinoléine (en 1955)

Quinocide : méthoxy-6 (amino-4' pentylamino)-8 quinoléine (en 1956)

Chloridine : (diamino-2,4 p-chlorophényl-5 éthyl-6) pyrimidine (en 1957)

Ces travaux ont permis d'assurer une vaste mise en oeuvre des mesures curatives et prophylactiques de masse et d'accélérer ainsi l'éradication du paludisme en URSS.

Les travaux visant à obtenir par synthèse des produits antipaludiques ont été effectués principalement dans trois établissements scientifiques : le Laboratoire des Synthèses de l'Académie des Sciences (L.A.S.I.N.), l'Institut pansoviétique de Recherches chimico-pharmaceutiques (V.N.I.K.h.F.I.) et l'Institut de Paludologie et de Parasitologie médicale (devenu le I.M.P.I.T.M.). Certaines recherches ont été poursuivies dans d'autres instituts, notamment à l'Institut de Technologie chimique de précision.

La recherche de nouveaux produits antipaludiques efficaces a été poursuivie dans diverses voies; les travaux ont notamment porté sur les dérivés de l'amino-9 acriquine, des amino-4 et 8-quinoléines, des biguanides, des sulfamides et des pyrimidines. On s'est efforcé :

- 1) de préparer par synthèse des médicaments antipaludiques extrêmement actifs, en se basant sur l'étude du rapport entre la structure chimique des produits et leur efficacité;
- 2) d'établir de nouvelles méthodes plus pratiques de production d'un certain nombre de produits antipaludiques couramment utilisés;
- 3) de déterminer la structure de médicaments extrêmement actifs utilisés à l'étranger, et de les produire.

1. Dérivés de l' amino-8 quinoléine

La structure de la plasmocine a été établie en 1931 par Knunyants, Topchiyev et Chelinstsev.¹ En 1941, Topchiyev et Braude^{2,3,4} ont mis au point une méthode originale de production de ce produit. La facilité d'obtention des matières premières et le rendement élevé des réactions, à toutes les phases de la synthèse, mettent en évidence les grands avantages que présentait cette méthode sur les autres procédés de fabrication connus à cette époque.^{5,6}

La synthèse et la production industrielle du plasmocide sont dues aux travaux de Magidson & Strukov.⁷ La synthèse de ce produit est plus simple que celle de la plasmocine.

On a découvert en même temps que l'emploi du plasmocide en association avec l'acriquine est parfaitement admissible du point de vue des effets secondaires, alors que l'association plasmocine-acriquine provoque parfois de graves complications.

L'étude du rapport entre la structure et l'activité antipaludique des dérivés de l' amino-8 quinoléine a mis en évidence l'influence de la longueur et du degré de ramification de la chaîne latérale sur l'activité antipaludique du produit.^{8,9,10,11} On s'est aperçu que la forme de la liaison entre le noyau et la chaîne latérale joue un rôle important en ce qui concerne l'activité antipaludique des dérivés de l' amino-8 quinoléine. Il devint alors évident que si, dans un produit antipaludique, on remplace un groupement aminé secondaire par un groupement aminé tertiaire ou par d'autres groupements (ester,¹² carbonyle¹³ ou cétone¹⁴) le nouveau composé est presque dépourvu de propriétés antipaludiques.

Les recherches effectuées sur le caractère du groupement aminé terminal de la chaîne latérale ont conduit Stavrovskaya & Braude^{15,16} à la synthèse d'un composé nouveau extrêmement efficace, le quinocide, qui permet de guérir radicalement les infections à P. vivax dans 97 à 99 des cas (voir appendice II). La vaste utilisation de ce produit pendant la phase terminale du programme d'éradication du paludisme en URSS a fortement réduit la période nécessaire à l'éradication des foyers résiduels et a diminué la consommation de préparations insecticides rémanentes à base de DDT ou de dieldrine.

2. Dérivés de l' amino-4 quinoléine

Les bases de la synthèse de produits antipaludiques extrêmement actifs dérivés de l' amino-4 quinoléine ont été établies par les travaux de Magidson et Roubtsov;¹⁷ ces auteurs ont en effet obtenu des dérivés du type méthoxy-6 (dialkylamino alkylamino)-4 quinoléine qui possèdent des propriétés antipaludiques.

Des recherches sur la substitution d' aminoalkylarylamines aux chaînes secondaires aminoaliphatiques ont conduit à la synthèse d' un nouveau produit extrêmement actif, l' haloquine (cycloquine), par Starovskaya.^{19,20}

La grande valeur thérapeutique des dérivés de l' amino-4 quinoléine (chloroquine, haloquine, amodiaquine) a donné une forte impulsion à la recherche de nouveaux procédés de synthèse car les méthodes déjà décrites étaient complexes et exigeaient au départ des produits coûteux.^{21,22}

Une nouvelle méthode de synthèse des dérivés de l' amino-4 quinoléine, et particulièrement de la chloroquine, a été mise au point en URSS et présente des avantages importants sur les autres méthodes connues (Bekhlil^{23,24,25}). Elle repose sur l' emploi de matières premières peu coûteuses, est facile à appliquer et donne de bons rendements à chaque phase de la préparation, ce qui en facilite l' application industrielle (voir appendice I).

3. Dérivés de l' amino-9 acridine

La structure de la mépacrine a été établie en 1933 (Knunyants, Chelintsev et al.^{26,27}). Elle a été confirmée par la synthèse du produit. Cette synthèse et les méthodes industrielles de production ont été établies par des membres du personnel de l' Institut pansoviétique de recherches chimico-pharmaceutiques (Magidson, Grigorovski et al.^{28,29}). La fabrication industrielle de l' acriquine a été mise au point en 1937. A cette époque, le médicament avait déjà été étudié expérimentalement sur des oiseaux ainsi qu' en conditions cliniques et en vastes essais pratiques dans diverses zones de l' URSS; des méthodes d' utilisation à des fins chimiothérapeutiques et chimio prophylactiques avaient été établies et éprouvées sur le terrain.

Un certain nombre de chimistes et de biologistes ont étudié le rapport entre la structure des produits analogues à l'acriquine et leur efficacité contre le paludisme. Les recherches ont été poursuivies dans deux voies :

- 1) effet de modifications apportées à la chaîne latérale;
- 2) effet d'une substitution dans le noyau acridinique.

On a établi que les modifications apportées à la chaîne latérale (longueur et degré de ramification, caractères du groupement aminé terminal, introduction d'un hydroxyle) influent sur l'activité antipaludique du produit.^{30,31,32,33}

L'étude des effets d'une substitution dans le noyau acridinique a montré que l'introduction de certains éléments (par exemple d'un halogène) est d'une importance primordiale pour obtenir des dérivés de l' amino-9 acridine qui soient actifs contre le paludisme.^{31,34,36,37} Certains de ces produits préparés de synthèse possèdent une activité antipaludique supérieure à celles de l'acriquine.^{36,37,38,39}

On a découvert l'importance du rôle joué par le groupement méthoxyle dans la molécule de l'acridine pour réduire la toxicité du produit.³⁵

Le remplacement, dans les dérivés de l' amino-9 acridine, de la chaîne latérale aliphatique par un groupement cyclique, a conduit à l'obtention de composés extrêmement actifs.^{40,41}

4. Dérivés du biguanide

En 1946, les chimistes soviétiques avaient mis au point, indépendamment, une méthode de préparation d'un médicament, le bigumal (Bekhli, Ufimtsev et Topchiyev), dont la production industrielle a débuté en 1949; ce produit a été largement utilisé dans le traitement du paludisme à P. vivax ainsi que, notamment, dans l'éradication du paludisme à P. falciparum.

5. Dérivés des pyrimidines

La grande efficacité de la pyriméthamine contre le paludisme a attiré l'attention des chimistes soviétiques. Magidson & Volkova⁴³ ont mis au point une méthode de préparation industrielle de ce produit.

En 1959, la production de la pyriméthamine, sous le nom de chloroquine, a débuté à l'échelle industrielle.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Knunyants, I. L., Topchiyev, K. S. & Chelintsev, G. V. (1934) Izvestiya (A.c.Sc.USSR) 153
2. Topchiyev, K. S. & Braude, M. B. (1941) Patent No 67946
3. Topchiyev, K. S. & Braude, M. B. (1941) Patent No 67947
4. Topchiyev, K. S. & Braude, M. B. (1946) Doklady (Ac.Sc.USSR) 52, 597
5. Schulmann, W., Schönhofer, J. & Wingler, A. (1924) German Patent No 463079
6. Rothman, A. & Fricker, K. (1934) German Patent No 602049
7. Magidson, O. Y., Strukov, I. T. et al. (1933) Zhurnal Khimiko-farmatsevticheskoi promyshlennosti, 1, 9
8. Magidson, O. Y., Delektorskaya, N. M. & Lipovich, I. M. (1934) Zhurnal organicheskoi khimii, 4, 1047
9. Magidson, O. Y., Madayeva, O. S. & Rubtsov, M. V. (1935) Zhurnal organicheskoi khimii, 5, 1506
10. Magidson, O. Y. & Strukov, I. T. (1934) Zhurnal organicheskoi khimii, 4, 253
11. Beyer, A. A. (1939) Zhurnal organicheskoi khimii, 9, 2158
12. Berkengeim, A. M. & Spasokukotski, I. S. (1941) Zhurnal organicheskoi khimii, 11, 541
13. Topchiyev, K. S. & Bekhli, A. F. (1948) Zhurnal organicheskoi khimii, 18, 1710
14. Berkengeim, A. M. & Antik, A. V. (1941) Zhurnal organicheskoi khimii, 11, 537
15. Braude, M. B. & Stavrovskaya, V. I. (1956) Zhurnal organicheskoi khimii, 26, 878
16. Braude, M. B. & Stavrovskaya, V. I. (1957) Meditinskaya promyshlennost SSR, 7, 19
17. Magidson, O. Y. & Rubtsov, M. V. (1937) Zhurnal organicheskoi khimii, 7, 1896
18. Galperin, Y. P. (1940) Meditinskaya parazitologiya i parazitarniye boleyezni, 9, 44
19. Stavrovskaya, V. I. (1955) Zhurnal organicheskoi khimii, 25, 331

20. Stavrovskaya, V. I. (1955) Zhurnal organicheskoi khimii, 25, 821
21. Surrey, A. & Hammer, H. (1946) J. Amer. chem. Soc., 68, 113
22. Price, C. & Roberts, R. M. (1946) J. Amer. chem. Soc., 68, 1204
23. Bekhli, A. F. (1952) Patent No 93773
24. Bekhli, A. F. (1952) Patent No 122751
25. Bekhli, A. F. (1955) Doklady (Ac.Sc.USSR), 101, 679
26. Knunyants, I. L. & Chelintsev, G. V. (1934) Doklady (Ac.Sc.USSR), 1, 63
27. Knunyants, I. L., Chelintsev, G. V., Benevolenskaya, Z. V., Osetrova, Y. D. & Kursanova, A. N. (1934) Izvestiya (Ac.Sc.USSR) 165
28. Magidson, O. Y., Grigorovski, A. M., Maksimov, V. I. & Margolina, R. S. (1935) Zhurnal khimiko-farmatsevticheskoi promyshlennosti, 1, 26
29. Magidson, O. Y., Grigorovski, A. M., Melnikov, V. & Klein, S. (1936) Promyshlennaya organicheskaya khimiya, 10, 586
30. Magidson, O. Y. & Grigorovski, A. M. (1936) Zhurnal organicheskoi khimii, 6, 806
31. Magidson, O. Y., Grigorovski, A. M. & Galperin, Y. P. (1938) Zhurnal organicheskoi khimii, 8, 56
32. Krochevski, I. L. & Shternberg, Y. Y. (1933) Z. Immun-Forsch, 80, 438
33. Cherntsov, O. M. & Drozdov, N. S. (1939) Zhurnal organicheskoi khimii, 9, 1435
34. Drozdov, N. S. (1938) Zhurnal organicheskoi khimii, 8, 1192
35. Topchiyev, K. S., Stavrovskaya, V. I. & Bekhli, A. F. (1946) Zhurnal prikladnoi khimii, 19, 1344
36. Topchiyev, K. S. & Bekhli, A. F. (1947) Doklady (Ac.Sc.USSR), 55, 635
37. Magidson, O. Y. & Travin, A. I. (1936) Zhurnal organicheskoi khimii, 6, 909
38. Grigorovski, A. M. & Terentyev, Y. M. (1947) Zhurnal organicheskoi khimii, 17, 517

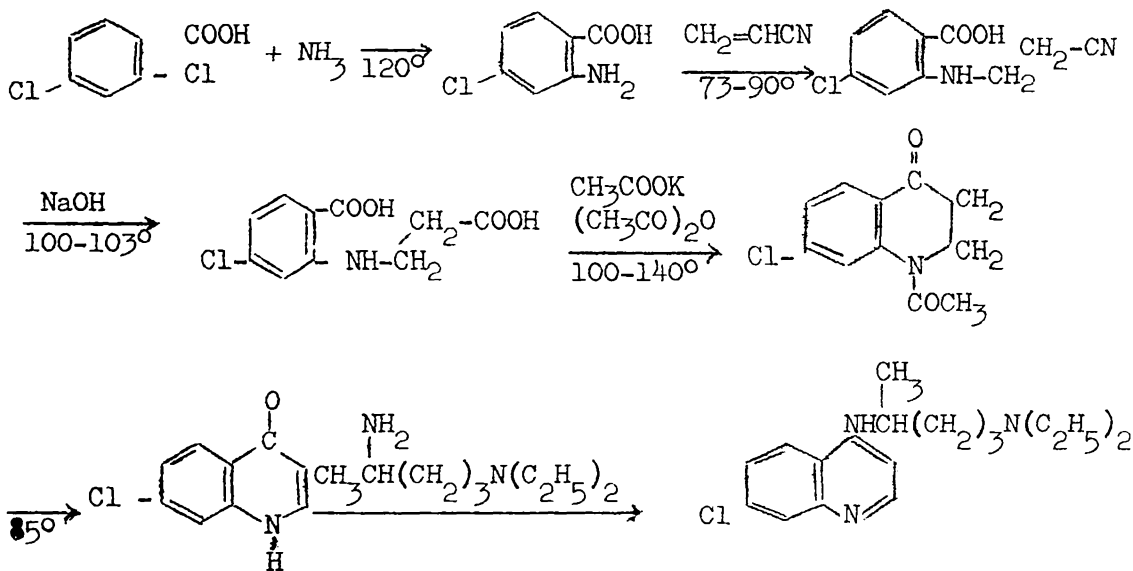
39. Bekhli, A. F. (1953) Zhurnal organicheskoi khimii, 23, 329
40. Stavrovskaya, V. I. (1951) Zhurnal organicheskoi khimii, 21, 1721
41. Stavrovskaya, V. I. (1955) Zhurnal organicheskoi khimii, 25, 193
42. Bekhli, A. F., Ufimtsev, V. N. & Topchiyev, K. S. (1947) Zhurnal prikladnoi khimii, 20, 591
43. Magidson, O. Y. & Volkova, V. A. (1957) Meditinskaya promyshlennost USSR, 12, 13

NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DES DERIVES DE L'AMINO-4 QUINOLEINE

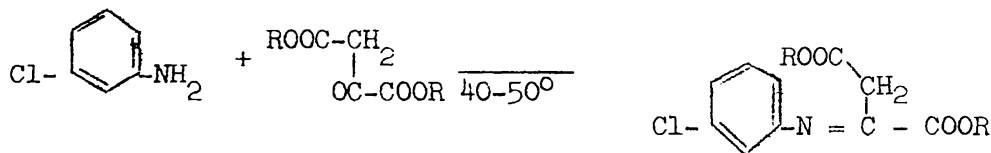
1) L'avantage du nouveau procédé de synthèse sur les méthodes actuelles (Surrey-Hammer²¹ et Price-Roberts²²) tient au fait que l'on part de produits peu coûteux (l'acrylonitrile et l'acide dichloro-2,4 benzoïque) alors que les autres méthodes exigent des composés chers (éthoxyméthylènemalonique ou ester oxaloacétique et m-chloraniline).

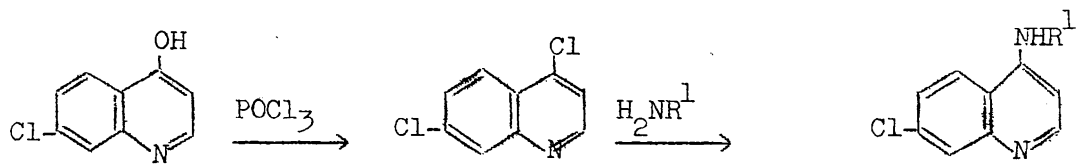
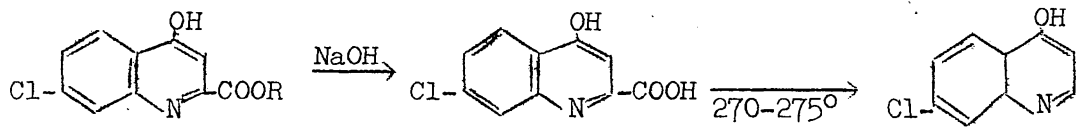
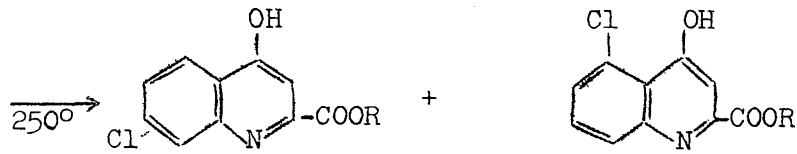
De plus le nouveau procédé de synthèse demande une température modérée (100-170°C) alors que les autres méthodes se font à température assez élevée (de l'ordre de 275°), ce qui complique la production industrielle.

Voici le schéma du nouveau procédé de synthèse :

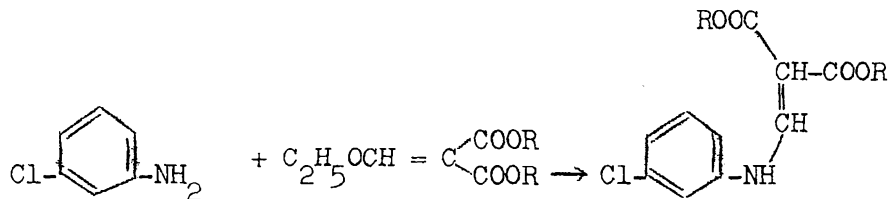


La méthode de synthèse de la chloroquine par Surrey-Hammer correspond au schéma suivant :





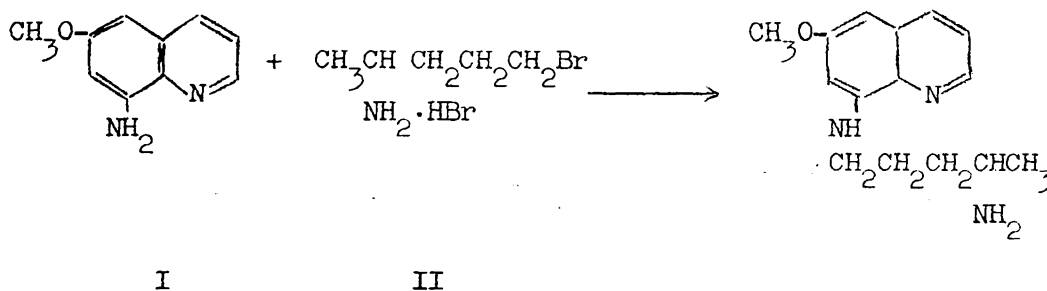
Celle de Price-Roberts repose sur la condensation de la *m*-chloraniline avec l'ester éthoxyméthylènemalonique :



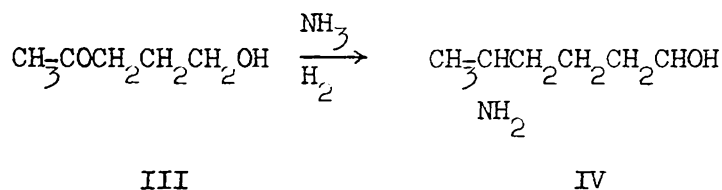
et recourt ensuite aux mêmes réactions que la méthode de Surrey-Hammer.

SYNTHÈSE DU QUINOCIDE

Le quinocide ou méthoxy-6 (amino-4' pentylamino)-8 quinoléine s'obtient par condensation de la méthoxy-6 amino-8 quinoléine (I) avec le bromure d'amino-2 bromo-5 pentane (II).



Pour obtenir la chaîne latérale, on part du γ -acétopropyl alcool (III) que l'on transforme par amination réductive en amino-2 pentanol-5 (rendement : 75 %) (IV).



Cette méthode de préparation du quinocide est certainement plus avantageuse que la synthèse de la primaquine décrite par Elderfield :

- 1) La synthèse du quinocide conduit à une production plus simple, car
 - a) elle se fait en trois étapes alors que celle de la primaquine se fait en cinq;
 - b) elle ne demande pas comme la synthèse de la primaquine l'utilisation d'ammoniac liquide et de bromure de thionyle;
 - c) la synthèse de la primaquine passe par l'intermédiaire du chloro-5 pentanol-2 qui est instable à la température du laboratoire.

Après la réalisation de la synthèse du quinocide en 1952 (Chem. Abstr., 1952, 47, 2777 et J. Amer. chem. Soc., 1955, 77, 4816), Elderfield a publié une deuxième méthode de synthèse de la primaquine par condensation de la méthoxy-6 amino-8 quino-
léine avec le bromo-2 phtalimido-5 pentane. D'après les données publiées, le rende-
ment d'obtention de la primaquine par cette méthode est quelque peu supérieur à
celui que permet la première méthode (environ 40 %). Il est toutefois difficile
d'évaluer dans quelle mesure ce procédé est plus économique que la première méthode
décrite.