

**SINTESIS DE DOS NUEVOS ANALGESICOS
MARCADOS CON TRITIO**

por

Santamaría,J

Rebollo,D.V

Rivera,P

Esteban,M

JUNTA DE ENERGIA NUCLEAR

MADRID, 1986

CLASIFICACION INIS Y DESCRIPTORES:

13.30

PROPIONIC ACIDS

ISOTOPIC EXCHANGE

LABELLING

TRITIUM

ISOBUTYL RADICALS

PHENYL RADICALS

ESTERS

ORGANIC CHLORINE COMPOUNDS

PIPERAZINES

ETHANOL

STABILITY

TEMPERATURE DEPENDENCE

LIQUID COLUMN CHROMATOGRAPHY

THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY

QUANTITATIVE CHEMICAL ANALYSIS

SPECTROMETRY

SCINTILLATION COUNTING

Toda correspondencia en relación con este trabajo debe dirigirse al Servicio de Documentación Biblioteca y Publicaciones, Junta de Energía Nuclear, Ciudad Universitaria, Madrid-3, ESPAÑA.

Las solicitudes de ejemplares deben dirigirse a este mismo Servicio.

Los descriptores se han seleccionado del Thesaurus del INIS para describir las materias que contiene este informe con vistas a su recuperación. Para más detalles consúltese el informe IAEA-INIS-12 (INIS: Manual de Indización) y IAEA-INIS-13 (INIS: Thesaurus) publicado por el Organismo Internacional de Energía Atómica.

Se autoriza la reproducción de los resúmenes analíticos que aparecen en esta publicación.

Este trabajo se ha recibido para su impresión en
Febrero de 1.986.

SINTESIS DE DOS NUEVOS ANALGESICOS MARCADOS CON TRITIO

* J. Santamaría
* D. V. Rebollo
** P. Rivera
** M. Esteban

1. INTRODUCCION

El Grupo de Moléculas Marcadas con Tritio de la J.E.N. recibió el encargo de marcar con tritio las moléculas de Lobuprofén y Frabuprofén, dos ésteres del Ibuprofén.

Dado que en el Laboratorio se disponía de ^3H -Ibuprofén (1), se pensó realizar el marcado de los derivados de los correspondientes alcoholes con tritio y proceder a su esterificación. Para ello, se realizó el estudio de la estabilidad térmica del Cl-Alcohol. Se comprobó que, el Cl-Alcohol era inestable, termicamente, incluso a 70°C .

Como consecuencia de este estudio, se cambió la estrategia del marcado y se realizó la síntesis de los ésteres con el ^3H -Ibuprofén y la parte alcohólica (Cl-Alcohol y CF_3 -Alcohol) sin marcar (2-4).

* División de Isótopos. Junta de Energía Nuclear
** División de Investigación. Laboratorios Juste S.A.Q.F.

Previamente a la síntesis de los ^3H -ésteres, se han realizado una serie de ensayos encaminados a caracterizar los espectros UV de los productos, así como la puesta a punto de un método analítico mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

2. MATERIAL Y METODOS

2.1. Caracterización de los espectros UV

Se obtuvieron los espectros UV del 2-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]etanol (Cl-Alcanol) (Fig.1) del 2-[4-(3-trifluormetilfenil)-1-piperazinil]etanol (CF_3 -Alcanol) (Fig. 2) disueltos en metanol; y del 2-(4-isobutilfenil)propionato de 2-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]etilo (Lobuprofén) (Fig. 3) y del 2-(4-isobutilfenil)propionato de 2-[4-(3-trifluormetilfenil)-1-piperazinil]etilo (Frabuprofén) (Fig. 4) disueltos en acetonitrilo.

Las medidas se realizaron en un espectrofotómetro Hewlett-Packard Mod. 8450A. Se obtuvieron, también, las rectas de calibrado de los dos ésteres: Lobuprofén (Fig. 5) y Frabuprofén (Fig. 6), a las longitudes de onda en que presentan máximos de absorción; y los datos obtenidos se ajustaron mediante un programa de regresión lineal en un ordenador Hewlett-Packard Mod. 85.

2.2. Estudio de la estabilidad térmica del Cl-Alcanol

Primeramente, se puso a punto un método analítico utilizando la técnica de cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Los análisis se realizaron en un cromatógrafo Waters con las siguientes condiciones (Fig. 7):

Columna: Radial Pak C-18

Fase móvil: Metanol/Agua (9/1) (V/V)

Flujo: 1 ml/min (200 psi)

Detector: UV, $\lambda = 254$ nm ($A = 0,05$)

Velocidad del registro: 20 cm/h

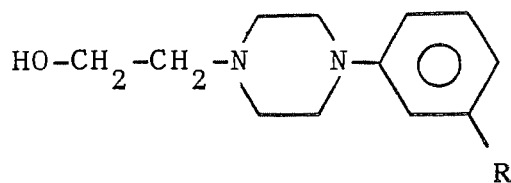
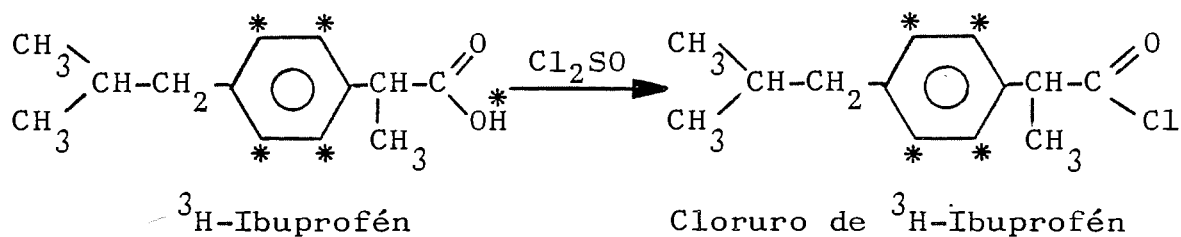
Se obtuvo la recta de calibrado correspondiente, ajustando los datos obtenidos de altura de pico y concentración, mediante un programa de regresión lineal (Fig.8).

Se prepararon, por duplicado, muestras de Cl-Alcanol (50 mg) en pequeñas ampollas de vidrio a las que se añadió óxido de paladio (PdO_2) como catalizador (50 mg) y agua destilada (250 μ l), incubándose una de las muestras durante 24 h a 70°C en un baño de agua, y la otra durante 24 h a 100°C en un baño de aceite. Pasado este tiempo, se solubilizó el contenido de las ampollas en metanol y se analizaron alícuotas de estas disoluciones mediante HPLC, en las condiciones anteriormente descritas.

Se observó que el Cl-Alcanol (Fig. 9) se descomponía en diversos productos, incluso a 70°C.

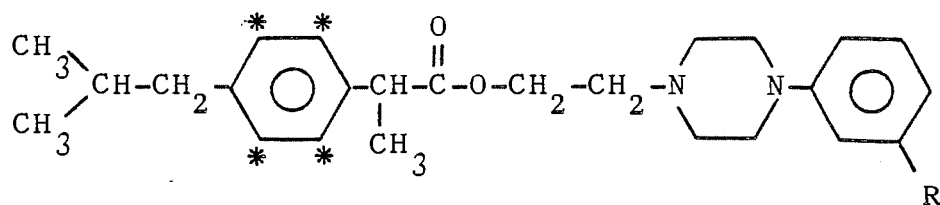
2.3. Esterificación del ^3H -Ibuprofén

Se ha realizado según un procedimiento basado en líneas generales en la metodología descrita por Martín, J. L. y cols. (3).



$\text{R} = \text{Cl}$; Cl-Alcanol

$\text{R} = \text{CF}_3$; CF_3 -Alcanol



$\text{R} = \text{Cl}$; ^3H -Lobuprofén

$\text{R} = \text{CF}_3$; ^3H -Frabuprofén

2.3.1. Síntesis del ³H-Frabuprofén

Se llevaron a sequedad 50 ml de la disolución metanólica del ³H-Ibuprofén, correspondientes a 15,5 mg de producto ($7,55 \cdot 10^{-2}$ mmoles) y el residuo se depositó en un pequeño matraz de 2 ml de capacidad. Se añadieron 30 μ l de cloruro de tionilo (49,2 mg; 0,41 mmoles), se conectó el matraz a un tubo de cloruro cálcico y se mantuvo a temperatura ambiente, con agitación magnética, durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se paso corriente de nitrógeno seco durante 30 minutos para eliminar el exceso de cloruro de tionilo. Este crudo de reacción se utilizó directamente en la reacción de esterificación. Se sumergió el matraz en un baño de agua/hielo a 0-5°C y se añadieron 46 mg ($16,8 \cdot 10^{-2}$ mmoles) de 2-[4-(3-trifluormetilfenil)-1-piperazinil] etanol (CF₃-Alcanol) disueltos en 1 ml de tolueno (secado, previamente, con sodio). Una vez finalizada la adición, se mantuvo el matraz de reacción a temperatura ambiente, con agitación magnética, durante 17 horas. Finalizado este tiempo, se eliminó el tolueno mediante corriente de nitrógeno seco y el residuo se disolvió en cloroformo.

Para eliminar el exceso de CF₃-Alcanol, se hizo una cromatografía preparativa en capa fina, utilizando placas de gel de sílice de 2,0 mm de espesor, con indicador, y acetona como disolvente. Se delimitó la zona correspondiente al éster mediante la luz UV, y se extrajo el producto de la gel de sílice con éter etílico. Posteriormente, se eli-

minó el disolvente, se disolvió el residuo en acetonitrilo y se analizó mediante HPLC y TLC utilizando placas de gel de sílice de 0,25 mm de espesor, con indicador, y como disolvente la mezcla n-butanol/ácido acético/agua (9/1/3) (V/V). Se analizó esta placa en un radiocromatógrafo Berthold Mod. LB-2723 y se comprobó que el producto presentaba pequeñas impurezas, entre ellas Ibuprofén (Fig. 10). Se procedió, pues, a su purificación mediante HPLC, utilizando un cromatógrafo Waters con las siguientes condiciones:

Columna: Radial Pak C-18

Fase móvil: Acetonitrilo

Flujo: 2 ml/min (100 psi)

Detector: UV, $\lambda = 254$ nm (A = 1,0)

Velocidad del registro: 20 cm/h

Una vez purificado, después de recoger las fracciones correspondientes al producto puro, se realizó otra cromatografía en capa fina, utilizando placas de gel de sílice de 0,25 mm de espesor, con indicador, y como disolvente la mezcla n-butanol/ácido acético/agua (9/1/3) (V/V). Se analizó esta placa en el radiocromatógrafo y se observó un único pico radiactivo (Fig. 11). Se inyectó una muestra en el cromatógrafo de líquidos y, también, se observó un único pico (Fig. 12), de lo que se pudo deducir que el producto era química y radioquímicamente puro.

Se obtuvo el espectro UV del ^3H -Frabuprofén puro, disuelto en acetonitrilo (Fig. 13). Se midió la absorbancia a 252 nm y mediante la recta de calibrado se determinó la concentración química.

Se preparó una disolución más diluída en acetonitrilo y se midió su actividad en un espectrómetro de centelleo líquido Packard Mod. 300C, utilizándose Instagel como líquido de centelleo y determinándose la actividad por el método de la estandarización externa.

2.3.2. Síntesis del ^3H -Lobuprofén

Se llevaron a sequedad 40 ml de la disolución metanólica del ^3H -Ibuprofén, equivalentes a 12,44 mg de producto ($6 \cdot 10^{-2}$ mmoles) y el residuo se depositó en un pequeño matraz de 2ml de capacidad. Se añadieron 25 μl de cloruro de tionilo (41,0 mg; 0,34 mmoles), se conectó el matraz a un tubo de cloruro cálcico y se mantuvo a temperatura ambiente, con agitación magnética, durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se pasó corriente de nitrógeno seco durante 30 minutos para eliminar el exceso de cloruro de tionilo. Este crudo de reacción se utilizó directamente en la posterior reacción de esterificación.

Se sumergió el matraz en un baño de agua/hielo a 0-5°C y se añadieron 40 mg ($17 \cdot 10^{-2}$ mmoles) de 2-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]etanol (Cl-Alcohol) disueltos en 1 ml

de tolueno (secado, previamente, con sodio). Finalizada la adición, se mantuvo el matraz de reacción a temperatura ambiente, con agitación magnética, durante 17 horas. Finalizado este tiempo, y para eliminar el exceso de Cl-Alcanol, se hizo una cromatografía preparativa en capa fina, utilizando placas de gel de sílice de 2,0 mm de espesor, con indicador, y acetona como disolvente. Se delimitó la zona correspondiente al éster mediante la luz UV y se extrajo el producto de la gel de sílice con éter etílico.

Se comprobó la pureza del producto mediante cromatografía en capa fina, utilizando placas de gel de sílice de 0,25 mm de espesor, con indicador, y como fase móvil la mezcla n-butanol/ácido acético/agua (9/1/3) (V/V). Se analizó esta placa en el radiocromatógrafo y se observó la presencia de una pequeña impureza (6%) con un $R_f = 0,89$, correspondiente al Ibuprofén (Fig. 14).

Se realizó otra purificación mediante cromatografía preparativa en capa fina, utilizando placas de gel de sílice de 2,0 mm de espesor, con indicador y n-butanol/ácido acético/agua (9/1/3) (V/V) como fase móvil. Mediante la luz UV y el radiocromatógrafo se delimitó la mancha correspondiente al éster y se extrajo del soporte con éter etílico.

Para comprobar la pureza radioquímica del producto se realizó otra cromatografía en capa fina, utilizando placas de gel de sílice de 0,25 mm de espesor, con indicador, y

como disolvente la mezcla n-butanol/ácido acético/agua (9/1/3) (V/V). Se analizó esta placa en el radiocromatógrafo y se observó la presencia de un único pico (Fig. 15); se inyectó una muestra en el cromatógrafo de líquidos, en las mismas condiciones que el ^3H -Frabuprofén, y también se observó un único pico (Fig. 16), de lo que se pudo deducir que el producto era química y radioquímicamente puro.

Se obtuvo el espectro UV del ^3H -Lobuprofén puro, disuelto en acetonitrilo, en un espectrofotómetro Hewlett-Packard Mod. 8450A (Fig. 17); se midió la absorbancia a 252 nm y mediante la recta de calibrado se calculó la concentración química.

Se preparó una disolución más diluída en acetonitrilo y se midió su radiactividad en un espectrómetro de centelleo líquido Packard Mod. 300C, utilizándose Instagel como líquido de centelleo. La actividad se midió por estandarización externa.

3. RESULTADOS

En las condiciones descritas, los resultados de ambos ésteres marcados fueron:

³H-Frabuprofén:

Cantidad total: 17,7 mg ($3,83 \cdot 10^{-2}$ mmoles) (51% de rendimiento).

Actividad total: 52 mCi (1,9 GBq).

Concentración radiactiva: 0,18 mCi/ml (6,7 MBq/ml).

Actividad específica: 1,36 Ci/mmol (50,21 GBq/mmol).

³H-Lobuprofén:

Cantidad total: 12,5 mg ($2,92 \cdot 10^{-2}$ mmoles) (50% de rendimiento).

Actividad total: 48 mCi (1,8 GBq).

Concentración radiactiva: 0,19 mCi/ml (7,0 MBq/ml).

Actividad específica: 1,82 Ci/mmol (67,52 GBq/mmol).

4. BIBLIOGRAFIA

- (1) SANTAMARIA, J.; REBOLLO, D. V.; RIVERA, P. y ESTEBAN, M. (1986). Mercado del Ibuprofén con tritio por intercambio catalítico heterogéneo. Report J.E.N. (en prensa).
- (2) MANOURY, P.; DUMAS, A.; NAJER, H.; BRANCENI, D.; PROUTEAU, M. and LEFEVRE-BORG, F. M. (1979). Synthesis and analgesic activities of some (4-substituted phenyl-1-piperazinyloxy)alkyl 2-minobenzoates and 2-aminonicotina-tes. J. Med. Chem. 22(5), 554-559.
- (3) MARTIN, J. L.; CARRETERO, J. M.; ALAMO, C. (1983). European Patent Appl. 83306814-1.
- (4) EVANS, E. A. (1974). Tritium and its compounds. Butterworth&Co. London.

ANEXO.- Figuras

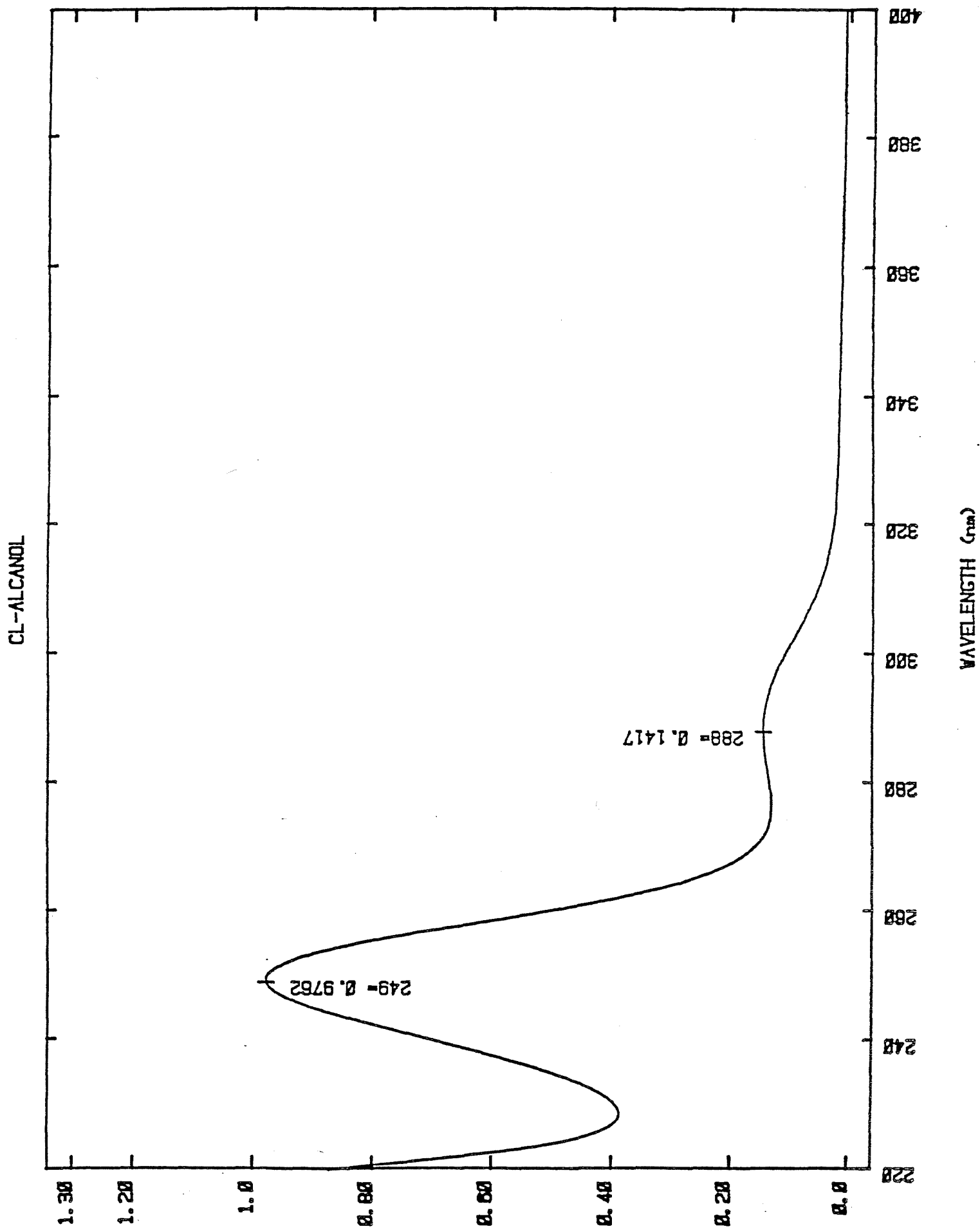


Figura 1.- Espectro UV del Cl-Alcohol (metanol)

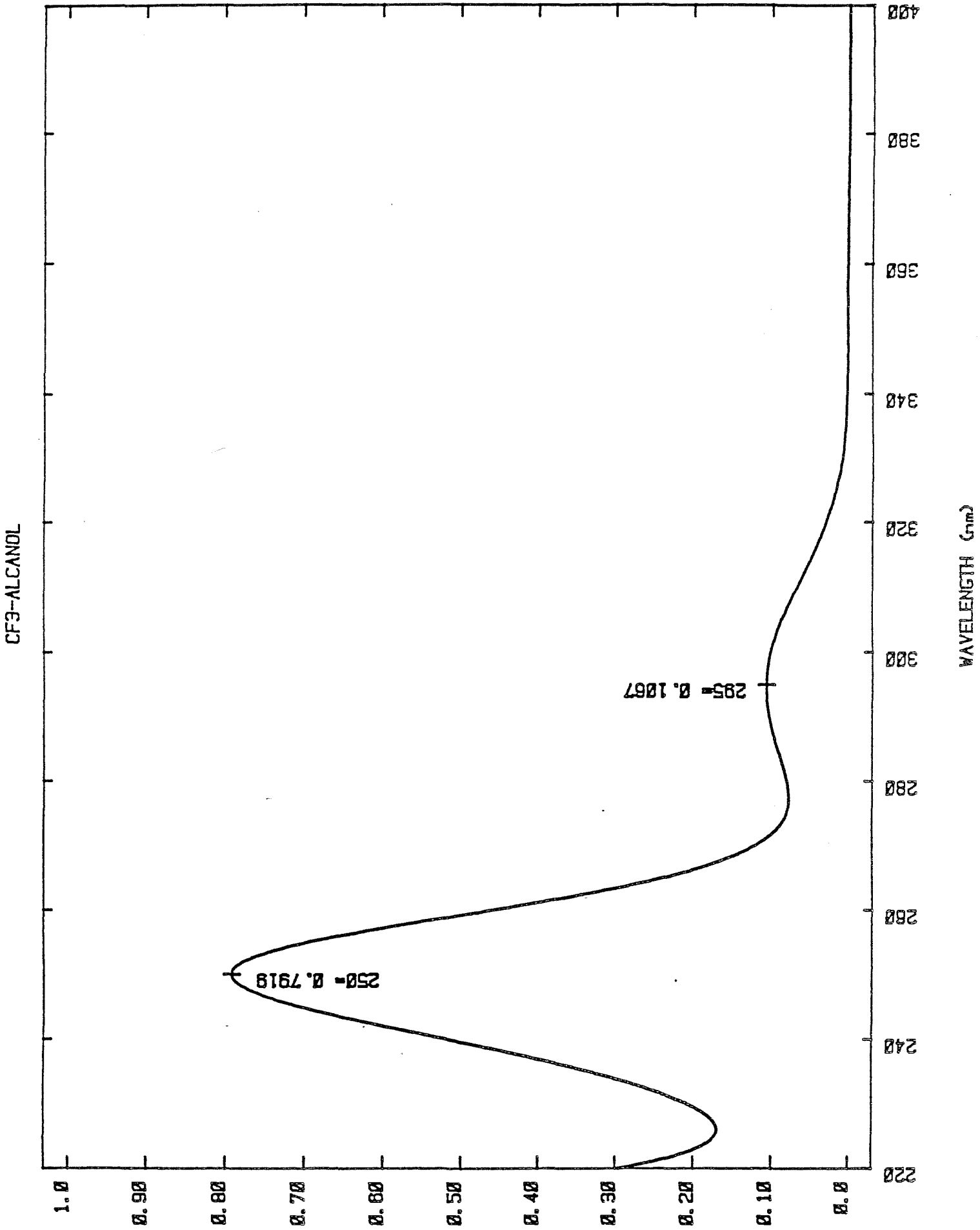


Figura 2.- Espectro UV del CF₃-Alcohol (metanol)

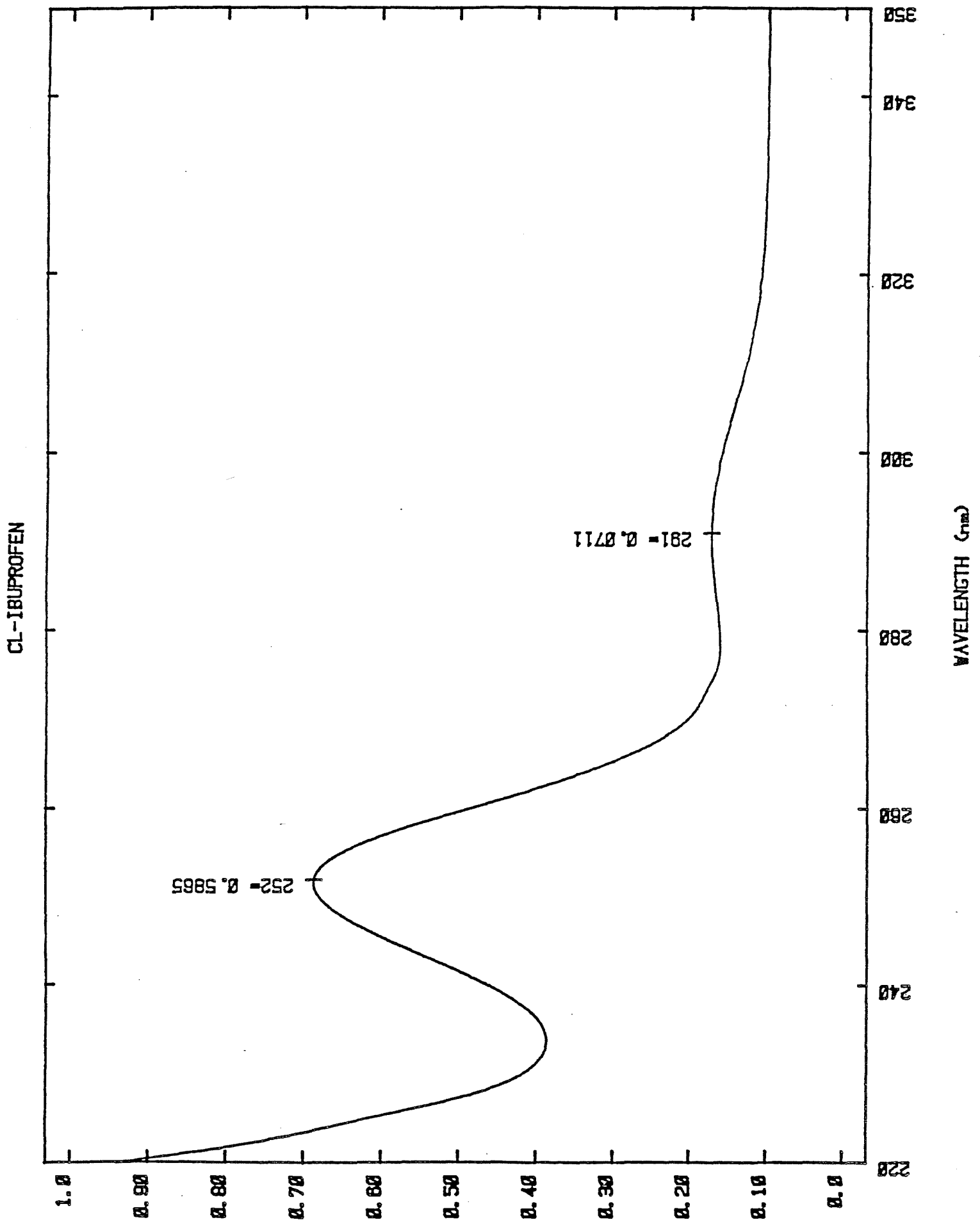


Figura 3.- Espectro UV del Lobuprofén (acetonitrilo)

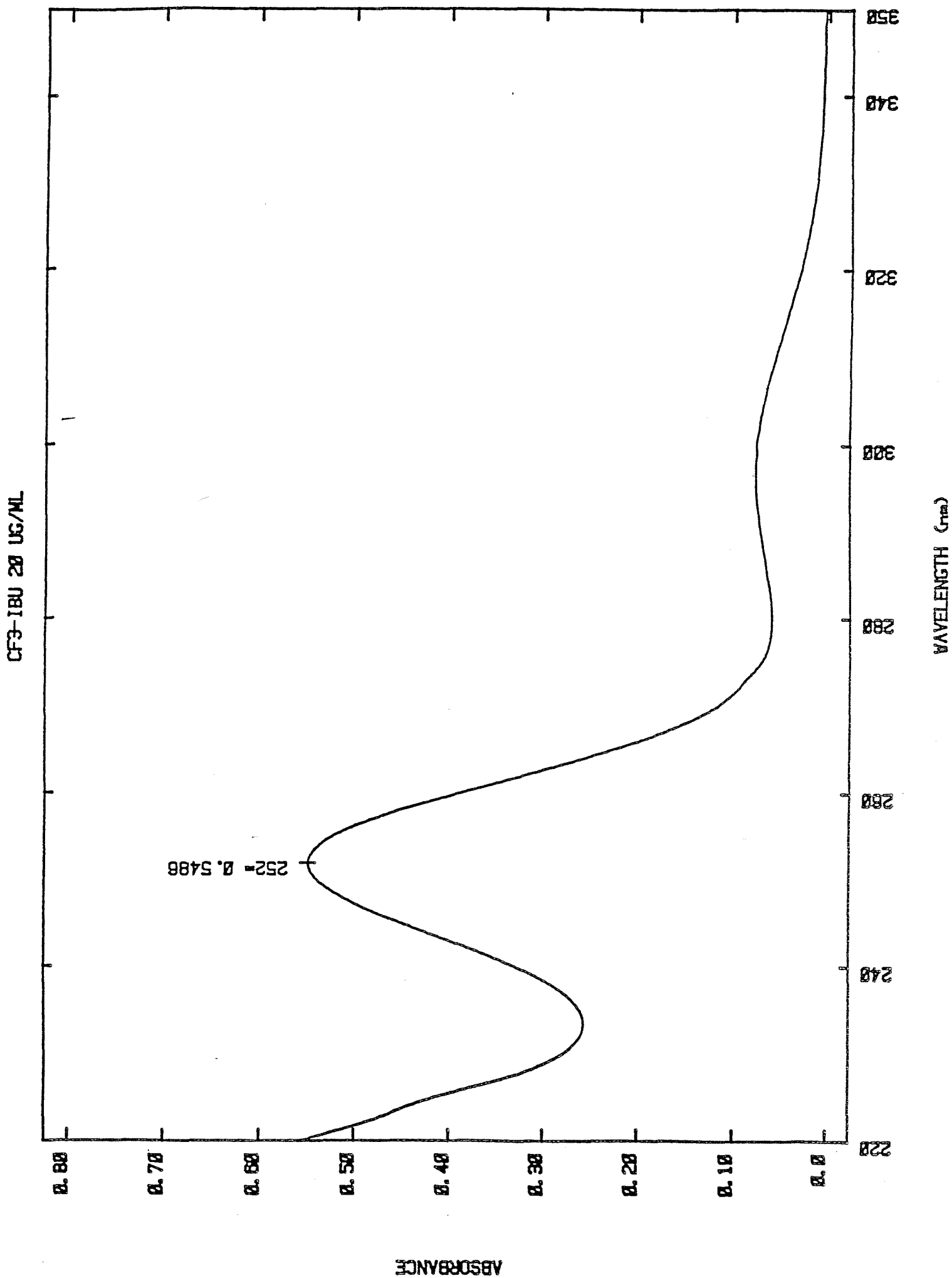


Figura 4.- Espectro UV del Frabuprofén (acetonitrilo)

I	X(I)	Y(I)
1	0.0271	1.0000
2	0.0587	2.0000
3	0.1195	4.0000
4	0.1939	6.0000
5	0.2316	8.0000
6	0.2884	10.0000
7	0.5004	15.0000
8	0.5946	20.0000

TLV: REG LINEAL: CODIGO 1

ORIGEN/DF	SS	MS	F
TOTAL 7	301.5		
REG 1	298.8	298.8	659.9
RESID 6	2.7	0.5	

R CUADRADA = 0.991

$$YHAT = 0.164 + 32.115 X$$

X(I)	Y(I)	YHAT	RESID.
0.03	1.00	1.03	-0.03
0.06	2.00	2.05	-0.05
0.12	4.00	4.00	-0.00
0.19	6.00	6.39	-0.39
0.23	8.00	7.60	0.40
0.29	10.00	9.43	0.57
0.50	15.00	16.23	-1.23
0.59	20.00	19.26	0.74

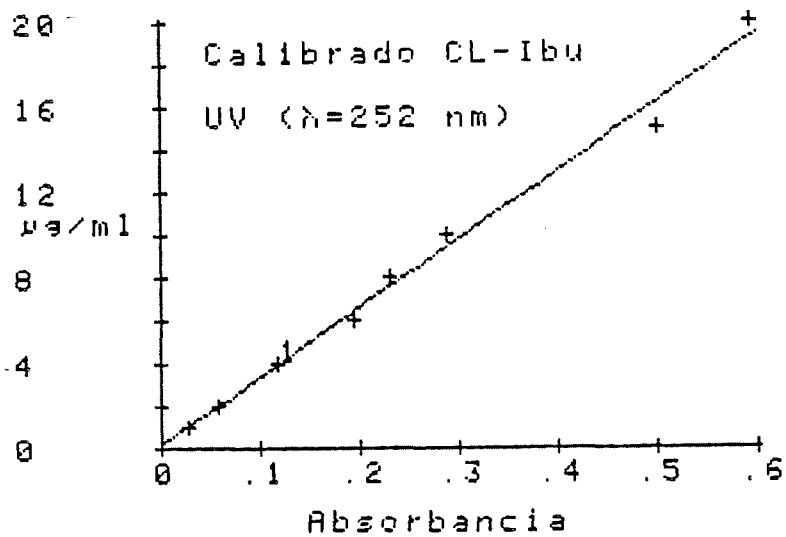


Figura 5.- Recta de calibrado del Lobuprofen mediante espectrofotometria UV

I	X(I)	Y(I)
1	0.0249	1.0000
2	0.0497	2.0000
3	0.1012	4.0000
4	0.1566	6.0000
5	0.2070	8.0000
6	0.2780	10.0000
7	0.4393	15.0000
8	0.5486	20.0000

TLV: REG LINEAL: CODIGO 1

ORIGEN/DF	SS	MS	F
TOTAL 7	301.5		
REG 1	300.5	300.5	999.9
RESID 6	1.0	0.2	

R CUADRADA = 0.997

$$YHAT = 0.349 + 35.030 X$$

X(I)	Y(I)	YHAT	RESID.
0.02	1.00	1.22	-0.22
0.05	2.00	2.06	-0.06
0.10	4.00	3.69	0.11
0.16	6.00	5.94	0.16
0.21	8.00	7.60	0.40
0.28	10.00	10.09	-0.09
0.44	15.00	15.74	-0.74
0.55	20.00	19.57	0.43

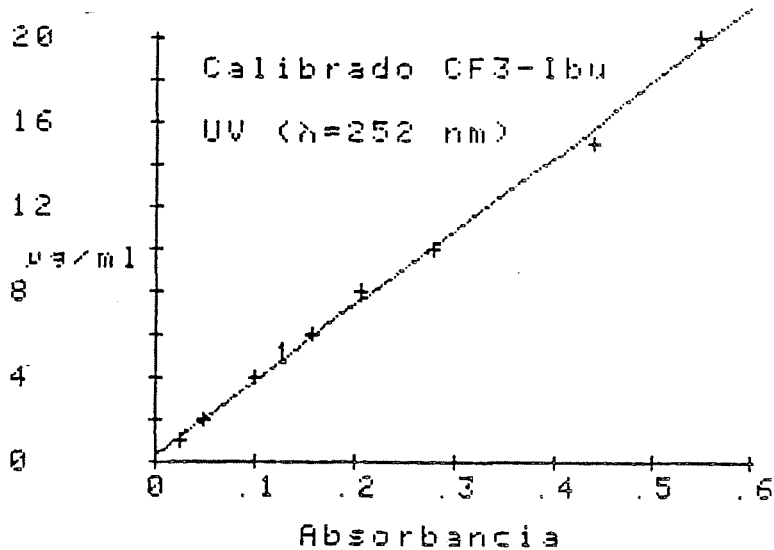


Figura 6.- Recta de calibrado del Frabuprofén mediante espectrofotometría UV

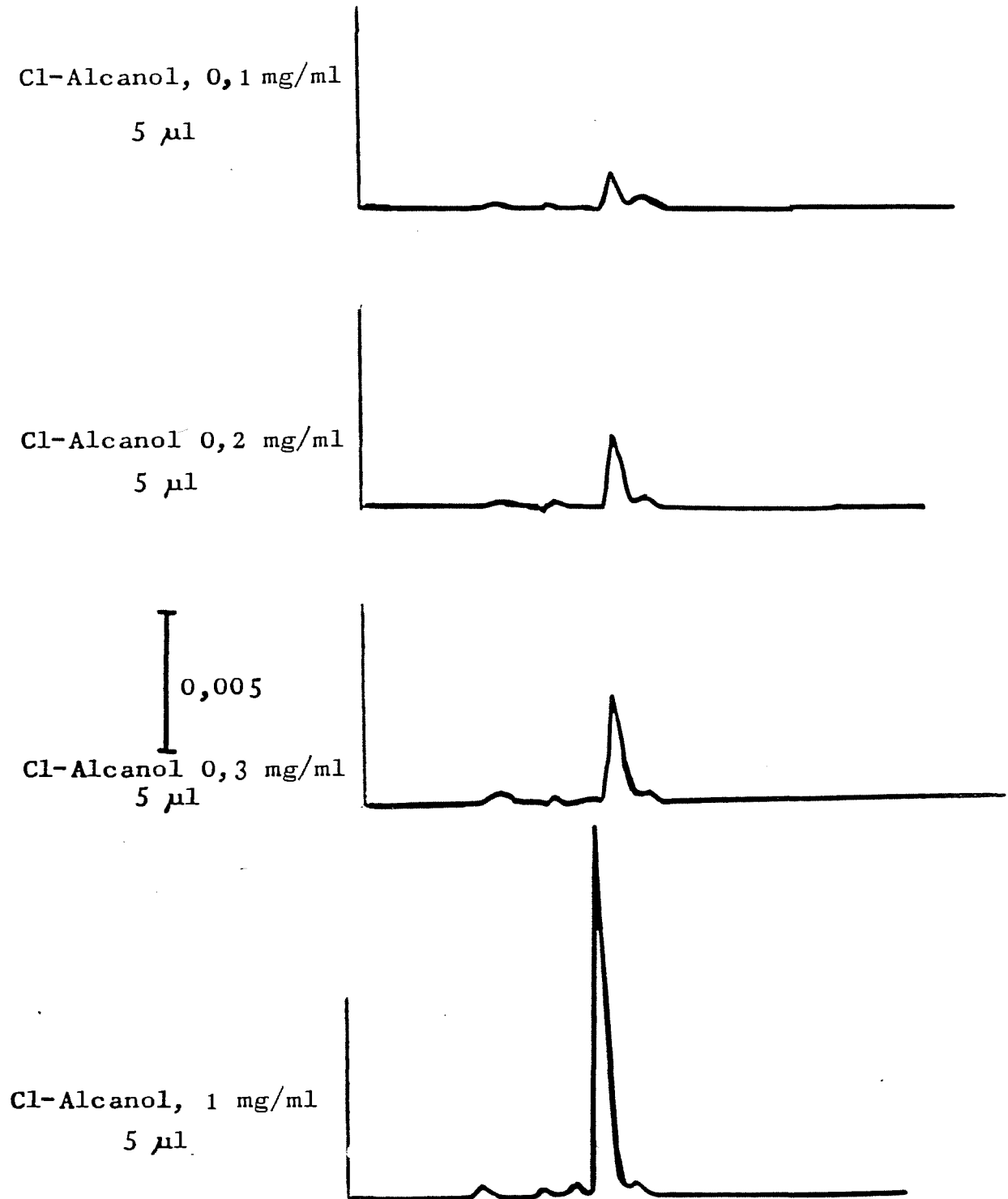


Figura 7.- Calibrado del Cl-Alcanol mediante HPLC

I	X(I)	Y(I)
1	0.1000	0.5000
2	0.2000	1.1000
3	0.3000	1.6000
4	1.0000	5.7000

TLV: REG LINEAL: CODIGO 1

ORIGEN/DF	SS	MS	F
TOTAL 3	16.7		
REG 1	16.7	16.7	999.9
RESID 2	0.0	0.0	

R CUADRADA = 1.000

YHAT = -0.087 + 5.780 X

X(I)	Y(I)	YHAT	RESID.
0.10	0.50	0.49	0.01
0.20	1.10	1.07	0.03
0.30	1.60	1.65	-0.05
1.00	5.70	5.69	0.01

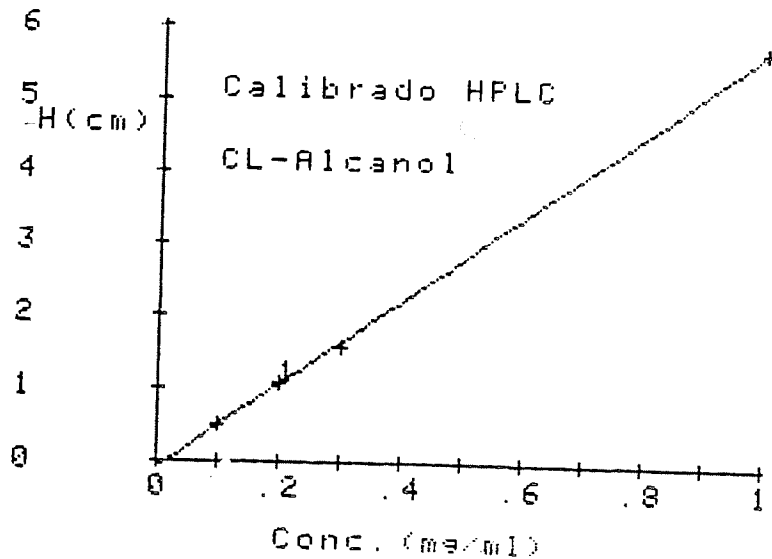


Figura 8.- Recta de calibrado del Cl-Alcohol mediante HPLC

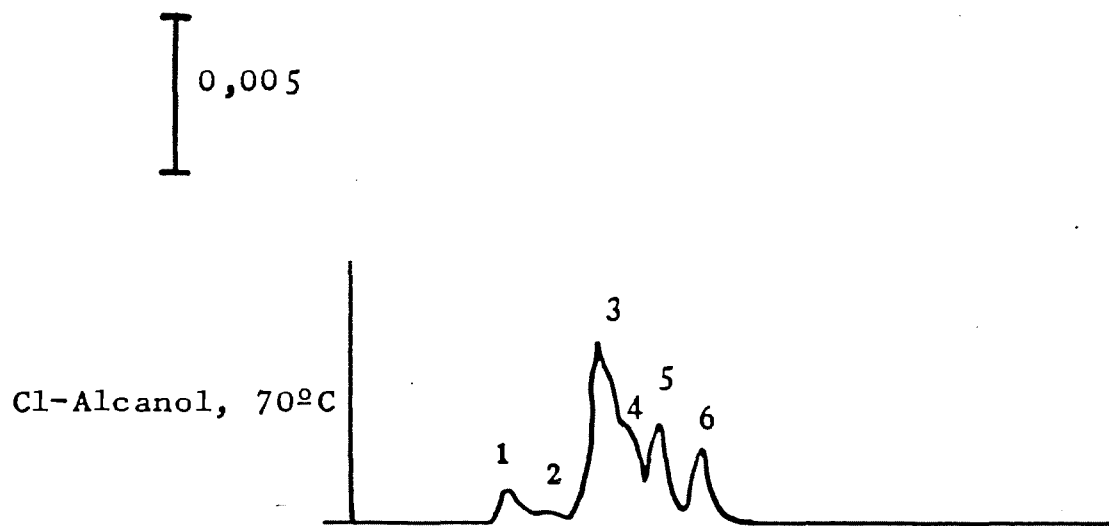


Figura 9.- Estudio de la estabilidad del Cl-Alcohol a 70°C

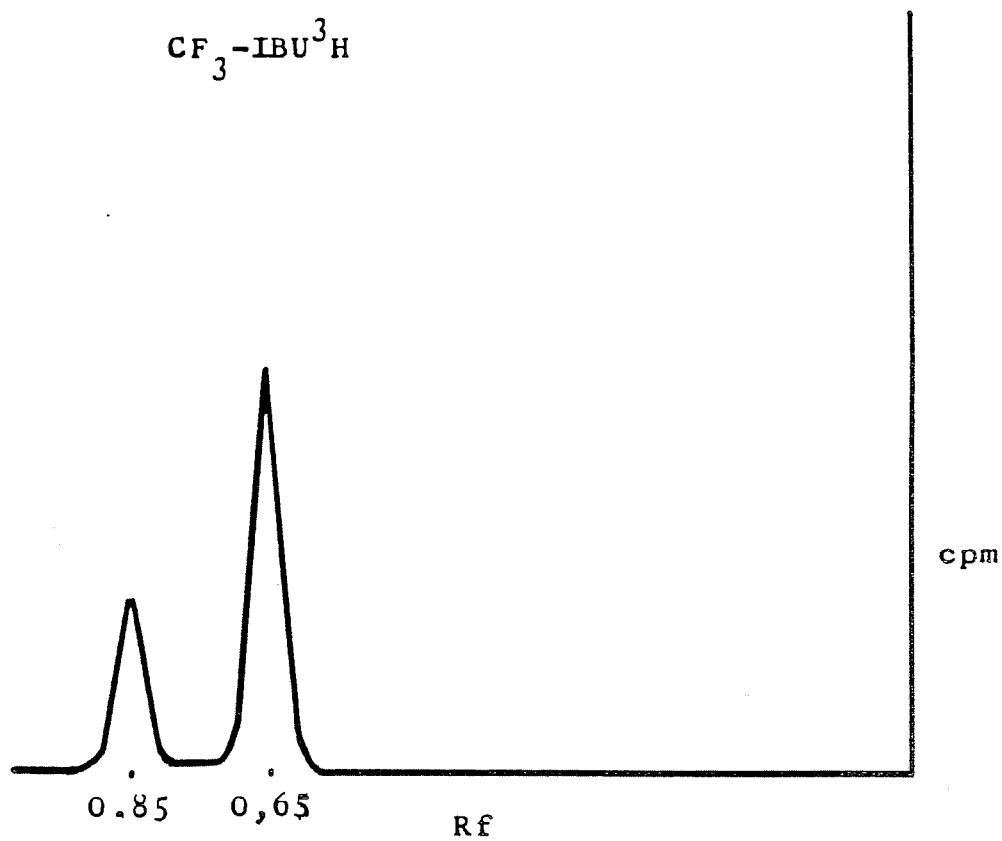


Figura 10.- Radiocromatograma del ^3H -Frabuprofén (sin purificar)

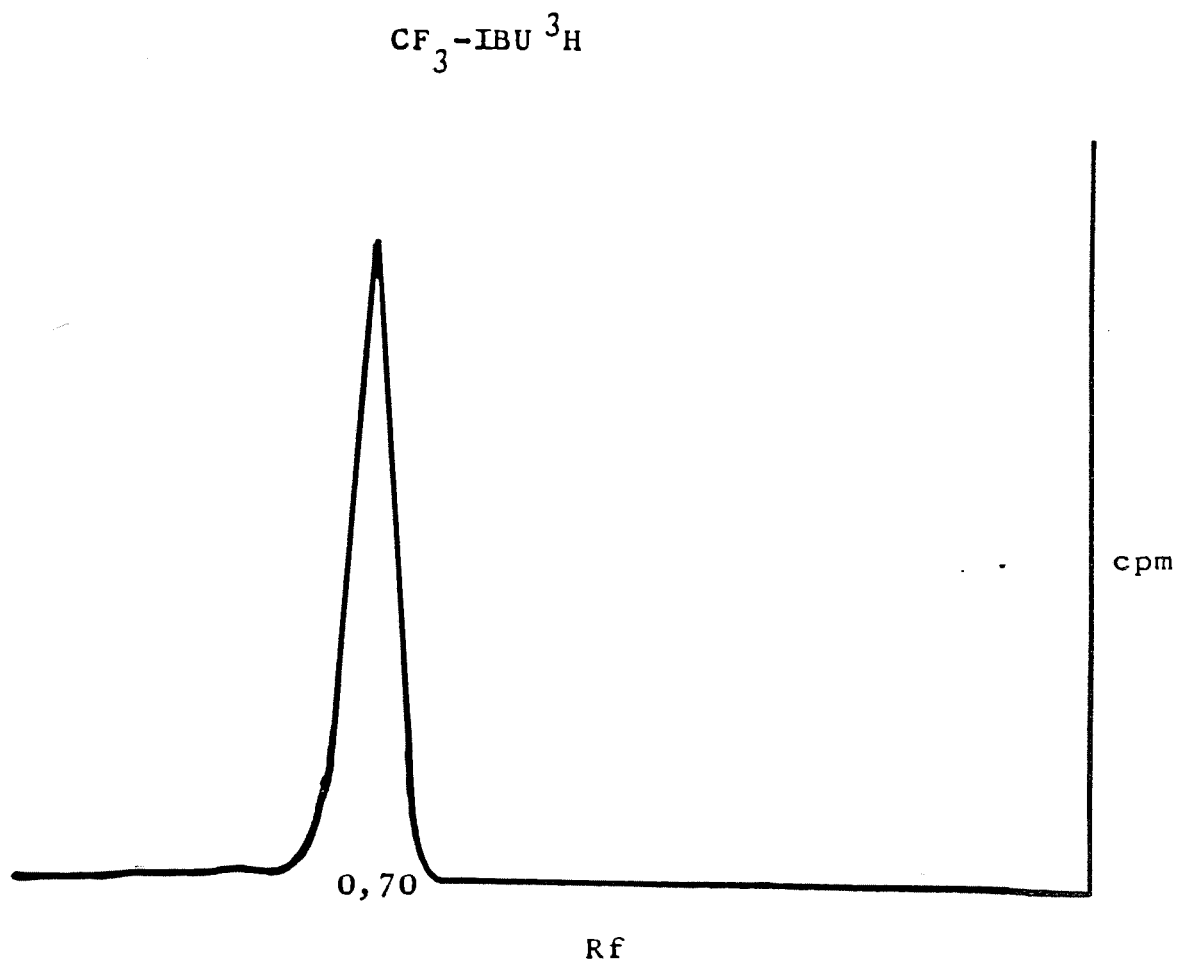


Figura 11.- Radiocromatograma del ^3H -Frabuprofén puro

$\text{CF}_3\text{-IBU}^3\text{H}$

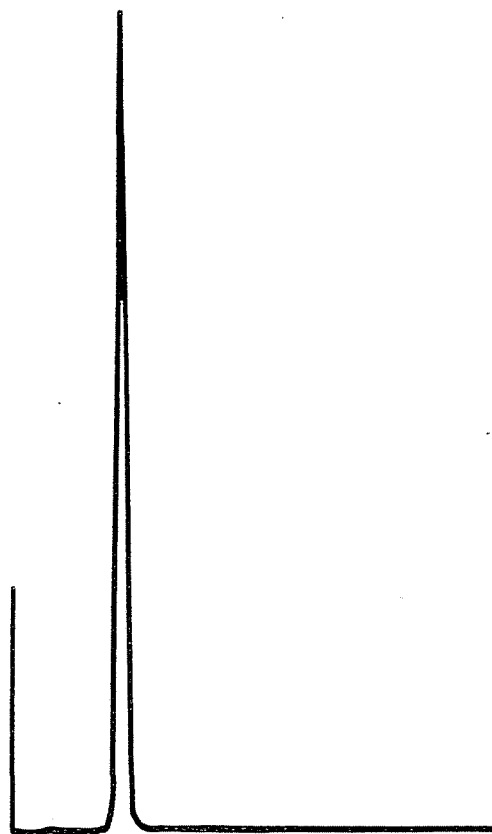


Figura 12.- Cromatograma (HPLC) del ^3H -Frabuprofén

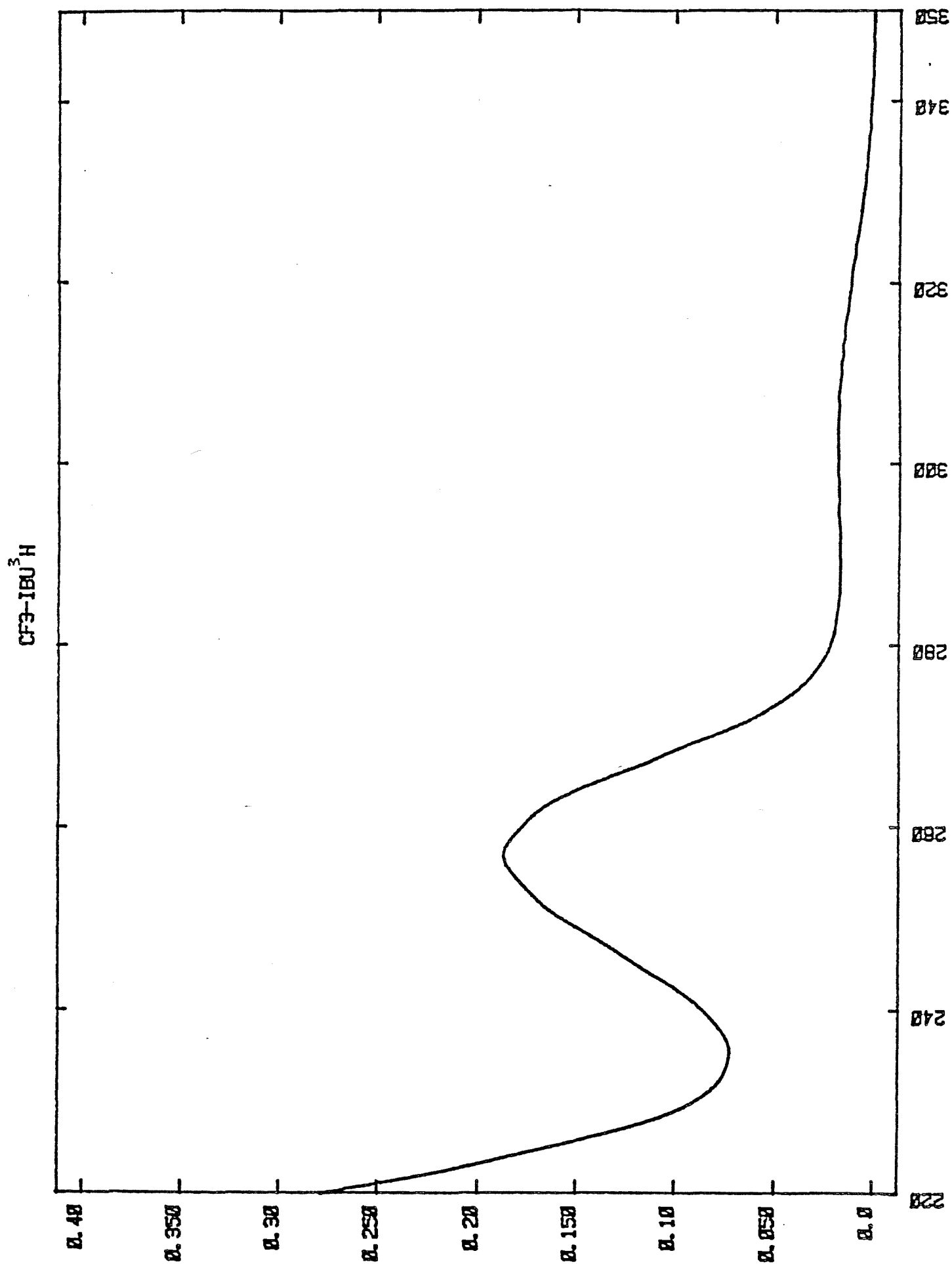


Figura 13.- Espectro UV del ^3H -Ibuprofén (acetonitrilo)

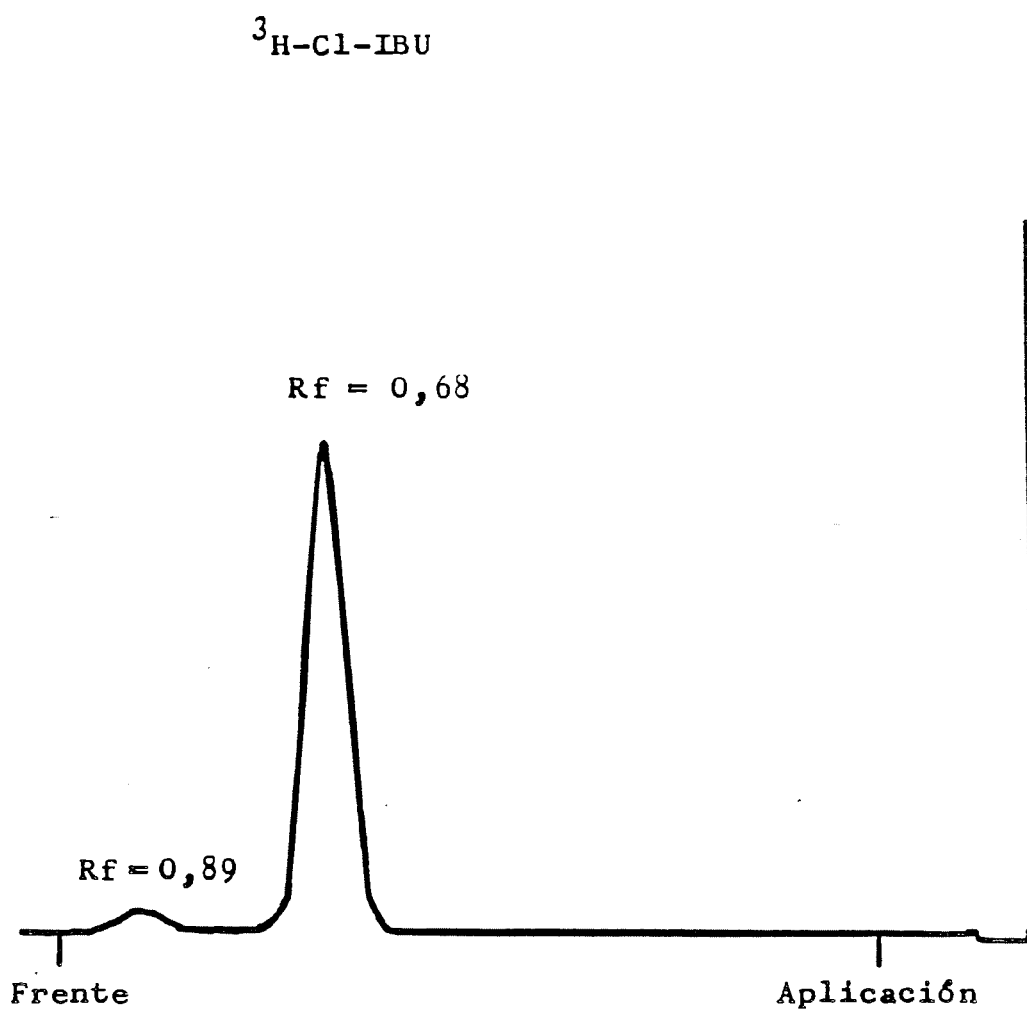


Figura 14.- Radiocromatograma del $^3\text{H-Lobuprofén}$ (sin purificar)

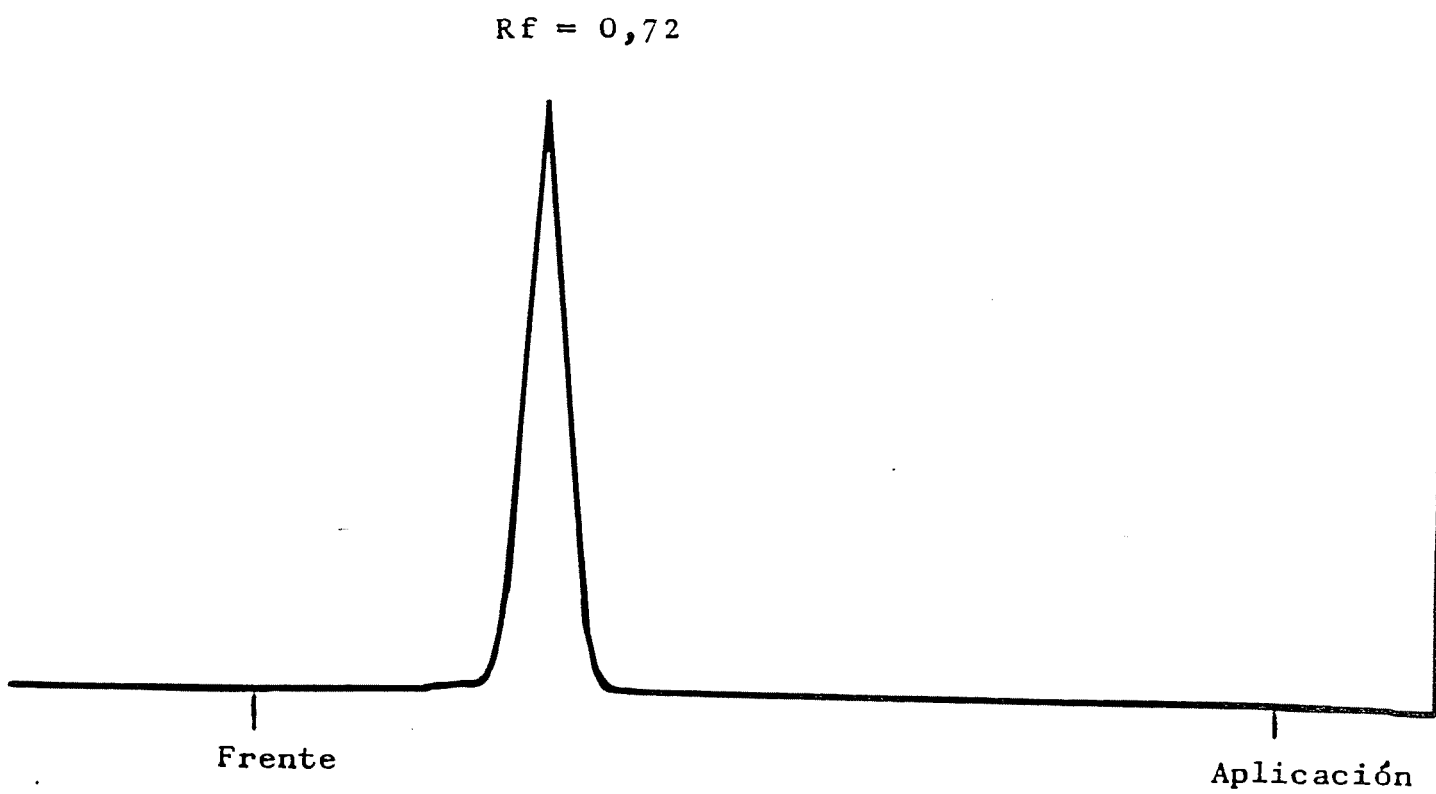


Figura 15.- Radiocromatograma del ^3H -Lobuprofén puro

C1-IBU-³H

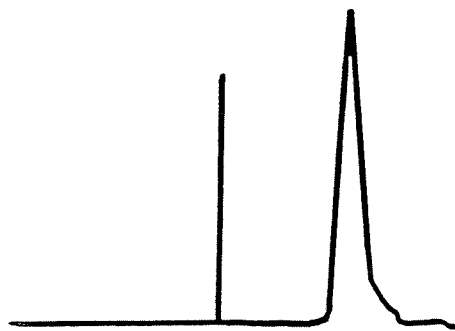


Figura 16.- Cromatograma (HPLC) del ³H-Lobuprofén puro

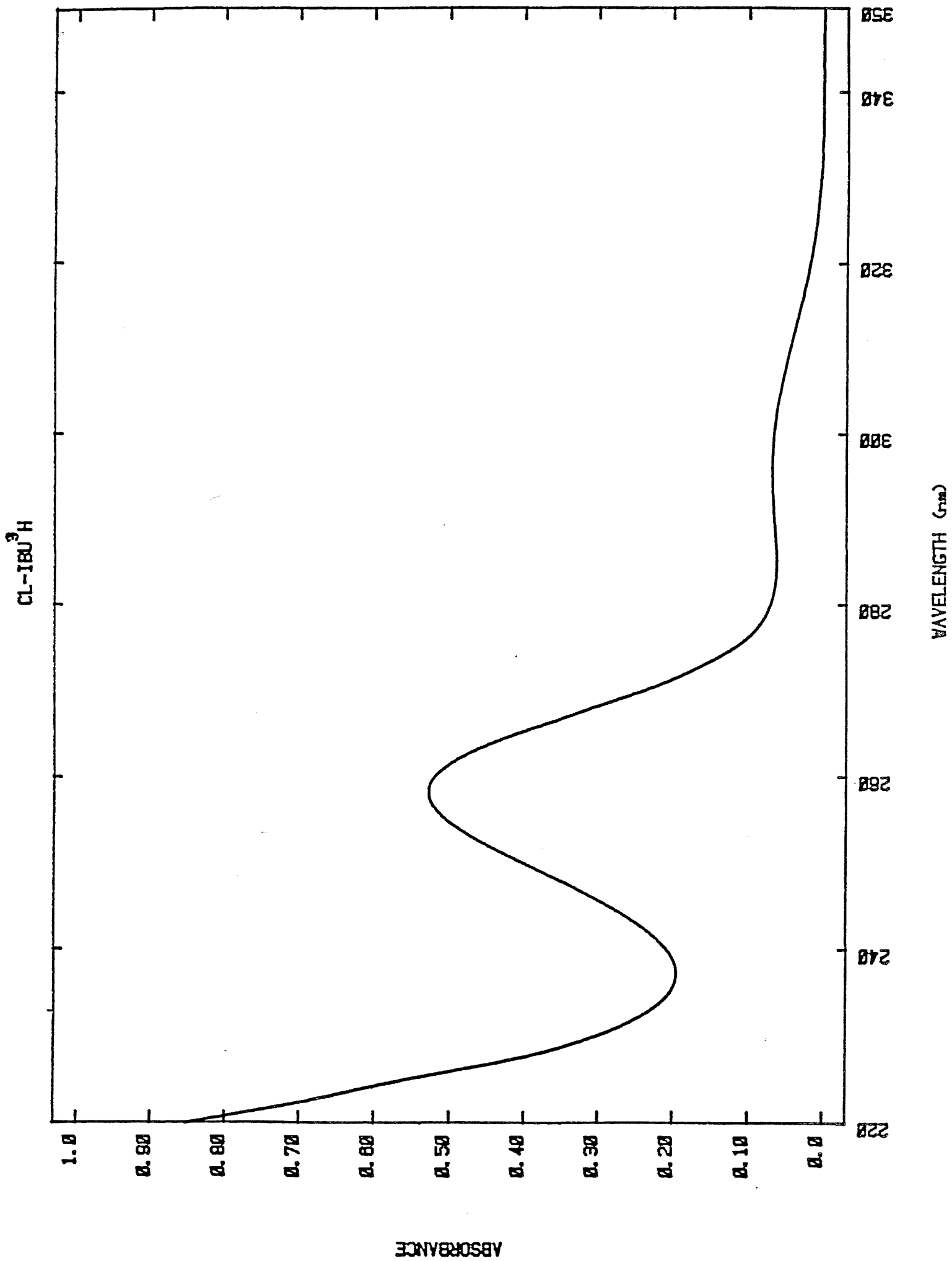


Figura 17.- Espectro UV del ³H-Lobuprofén (acetonitrilo)

J.E.N. 587

Junta de Energía Nuclear. División de Isótopos. Madrid

"Tritium labelling of two new analgesic drugs"

SANTAMARIA, J.; REBOLLO, D.V.; RIVERA, P.; ESTEBAN, M. (1986) 11 pp., 17 figs., 4 refs.

The labelling with tritium of two arylpropionic esters was studied. The synthesis between ³H-Ibuprofen and the two unlabelled alcoholic moieties (Cl-Alkanol and CF₃-Alkanol) was performed. Assuming that we got ready the acidic moiety, ³H-Ibuprofen, in our Laboratory, we attempted to label with tritium the alcoholic moiety and then go on to its esterification. Prior to labelling, thermic stability of 2- [4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl] ethanol (Cl-Alkanol) was studied. As result of this study we had to change the labelling method, so that the Cl-Alkanol was unstable at 70°C.

Purification was accomplished through thin layer chromatography (TLC) and high performance liquid chromatography (HPLC). Concentration, purity and specific activities of the two labelled compounds were determined by ultraviolet, HPLC and liquid scintillation techniques.

INIS CLASSIFICATION AND DESCRIPTORS: 13.30. Propionic Acids. Isotopic Exchange. Labelling. Tritium. Isobutyl Radicals. Phenyl Radicals. Esters. Organic Chlorine Compounds. Piperazines. Ethanol. Stability. Temperature Dependence. Liquid Column Chromatography. Thin-Layer Chromatography. Quantitative Chemical Analysis. Spectrometry. Scintillation Counting.

J.E.N. 587

Junta de Energía Nuclear. División de Isótopos. Madrid

"Tritium labelling of two new analgesic drugs"

SANTAMARIA, J.; REBOLLO, D.V.; RIVERA, P.; ESTEBAN, M. (1986) 11 pp., 17 figs., 4 refs.

The labelling with tritium of two arylpropionic esters was studied. The synthesis between ³H-Ibuprofen and the two unlabelled alcoholic moieties (Cl-Alkanol and CF₃-Alkanol) was performed. Assuming that we got ready the acidic moiety, ³H-Ibuprofen, in our Laboratory, we attempted to label with tritium the alcoholic moiety and then go on to its esterification. Prior to labelling, thermic stability of 2- [4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl] ethanol (Cl-Alkanol) was studied. As result of this study we had to change the labelling method, so that the Cl-Alkanol was unstable at 70°C.

Purification was accomplished through thin layer chromatography (TLC) and high performance liquid chromatography (HPLC). Concentration, purity and specific activities of the two labelled compounds were determined by ultraviolet, HPLC and liquid scintillation techniques.

INIS CLASSIFICATION AND DESCRIPTORS: 13.30. Propionic Acids. Isotopic Exchange. Labelling. Tritium. Isobutyl Radicals. Phenyl Radicals. Esters. Organic Chlorine Compounds. Piperazines. Ethanol. Stability. Temperature Dependence. Liquid Column Chromatography. Thin-Layer Chromatography. Quantitative Chemical Analysis. Spectrometry. Scintillation Counting.

J.E.N. 587

Junta de Energía Nuclear. División de Isótopos. Madrid

"Tritium labelling of two new analgesic drugs"

SANTAMARIA, J.; REBOLLO, D.V.; RIVERA, P.; ESTEBAN, M. (1986) 11 pp., 17 figs., 4 refs.

The labelling with tritium of two arylpropionic esters was studied. The synthesis between ³H-Ibuprofen and the two unlabelled alcoholic moieties (Cl-Alkanol and CF₃-Alkanol) was performed. Assuming that we got ready the acidic moiety, ³H-Ibuprofen, in our Laboratory, we attempted to label with tritium the alcoholic moiety and then go on to its esterification. Prior to labelling, thermic stability of 2- [4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl] ethanol (Cl-Alkanol) was studied. As result of this study we had to change the labelling method, so that the Cl-Alkanol was unstable at 70°C.

Purification was accomplished through thin layer chromatography (TLC) and high performance liquid chromatography (HPLC). Concentration, purity and specific activities of the two labelled compounds were determined by ultraviolet, HPLC and liquid scintillation techniques.

INIS CLASSIFICATION AND DESCRIPTORS: 13.30. Propionic Acids. Isotopic Exchange. Labelling. Tritium. Isobutyl Radicals. Phenyl Radicals. Esters. Organic Chlorine Compounds. Piperazines. Ethanol. Stability. Temperature Dependence. Liquid Column Chromatography. Thin-Layer Chromatography. Quantitative Chemical Analysis. Spectrometry. Scintillation Counting.

J.E.N. 587

Junta de Energía Nuclear. División de Isótopos. Madrid

"Tritium labelling of two new analgesic drugs"

SANTAMARIA, J.; REBOLLO, D.V.; RIVERA, P.; ESTEBAN, M. (1986) 11 pp., 17 figs., 4 refs.

The labelling with tritium of two arylpropionic esters was studied. The synthesis between ³H-Ibuprofen and the two unlabelled alcoholic moieties (Cl-Alkanol and CF₃-Alkanol) was performed. Assuming that we got ready the acidic moiety, ³H-Ibuprofen, in our Laboratory, we attempted to label with tritium the alcoholic moiety and then go on to its esterification. Prior to labelling, thermic stability of 2- [4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl] ethanol (Cl-Alkanol) was studied. As result of this study we had to change the labelling method, so that the Cl-Alkanol was unstable at 70°C.

Purification was accomplished through thin layer chromatography (TLC) and high performance liquid chromatography (HPLC). Concentration, purity and specific activities of the two labelled compounds were determined by ultraviolet, HPLC and liquid scintillation techniques.

INIS CLASSIFICATION AND DESCRIPTORS: 13.30. Propionic Acids. Isotopic Exchange. Labelling. Tritium. Isobutyl Radicals. Phenyl Radicals. Esters. Organic Chlorine Compounds. Piperazines. Ethanol. Stability. Temperature Dependence. Liquid Column Chromatography. Thin-Layer Chromatography. Quantitative Chemical Analysis. Spectrometry. Scintillation Counting.

J.E.N. 587

Junta de Energía Nuclear. División de Isótopos. Madrid.

"Síntesis de dos nuevos analgésicos marcados con tritio".

SANTAMARIA, J.; REBOLLO, D.V.; RIVERA, P.; ESTEBAN, M. (1986) 11 pp., 17 figs., 4 refs.

Se ha estudiado el marcado con tritio de dos ésteres arilpropiónicos. Se realizó la síntesis entre el ³H-Ibuprofén y la parte alcohólica fría: Cl-Alcanol y CP₃-Alcanol. Como se disponía en el laboratorio de Ibuprofén marcado con tritio, se intentó marcar también con tritio el resto alcohólico y proceder a su esterificación. Previamente, se estudió la estabilidad térmica del 2- [4-(3-clorofenil)-1-piperazinil] etanol (Cl-Alcanol). Como consecuencia de este estudio se cambió la estrategia del marcado ya que el Cl-Alcanol era inestable a 70°C.

La purificación se realizó mediante cromatografía en capa fina (TLC) y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La concentración, pureza y actividades específicas de los ésteres marcados se determinaron mediante técnicas de espectrofotometría UV, HPLC y centelleo líquido.

CLASIFICACION INIS Y DESCRIPTORES: 13.30. Propionic Acids. Isotopic Exchange. Labelling. Tritium. Isobutyl Radicals. Phenyl Radicals. Esters. Organic Chlorine Compounds. Piperazines. Ethanol. Stability. Temperature Dependence. Liquid Column Chromatography. Thin-Layer Chromatography. Quantitative Chemical Analysis. Spectrometry. Scintillation Counting.

J.E.N. 587

Junta de Energía Nuclear. División de Isótopos. Madrid.

"Síntesis de dos nuevos analgésicos marcados con tritio".

SANTAMARIA, J.; REBOLLO, D.V.; RIVERA, P.; ESTEBAN, M. (1986) 11 pp., 17 figs., 4 refs.

Se ha estudiado el marcado con tritio de dos ésteres arilpropiónicos. Se realizó la síntesis entre el ³H-Ibuprofén y la parte alcohólica fría: Cl-Alcanol y CP₃-Alcanol. Como se disponía en el laboratorio de Ibuprofén marcado con tritio, se intentó marcar también con tritio el resto alcohólico y proceder a su esterificación. Previamente, se estudió la estabilidad térmica del 2- [4-(3-clorofenil)-1-piperazinil] etanol (Cl-Alcanol). Como consecuencia de este estudio se cambió la estrategia del marcado ya que el Cl-Alcanol era inestable a 70°C.

La purificación se realizó mediante cromatografía en capa fina (TLC) y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La concentración, pureza y actividades específicas de los ésteres marcados se determinaron mediante técnicas de espectrofotometría UV, HPLC y centelleo líquido.

CLASIFICACION INIS Y DESCRIPTORES: 13.30. Propionic Acids. Isotopic Exchange. Labelling. Tritium. Isobutyl Radicals. Phenyl Radicals. Esters. Organic Chlorine Compounds. Piperazines. Ethanol. Stability. Temperature Dependence. Liquid Column Chromatography. Thin-Layer Chromatography. Quantitative Chemical Analysis. Spectrometry. Scintillation Counting.

J.E.N. 587

Junta de Energía Nuclear. División de Isótopos. Madrid.

"Síntesis de dos nuevos analgésicos marcados con tritio".

SANTAMARIA, J.; REBOLLO, D.V.; RIVERA, P.; ESTEBAN, M. (1986) 11 pp., 17 figs., 4 refs.

Se ha estudiado el marcado con tritio de dos ésteres arilpropiónicos. Se realizó la síntesis entre el ³H-Ibuprofén y la parte alcohólica fría: Cl-Alcanol y CP₃-Alcanol. Como se disponía en el laboratorio de Ibuprofén marcado con tritio, se intentó marcar también con tritio el resto alcohólico y proceder a su esterificación. Previamente, se estudió la estabilidad térmica del 2- [4-(3-clorofenil)-1-piperazinil] etanol (Cl-Alcanol). Como consecuencia de este estudio se cambió la estrategia del marcado ya que el Cl-Alcanol era inestable a 70°C.

La purificación se realizó mediante cromatografía en capa fina (TLC) y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La concentración, pureza y actividades específicas de los ésteres marcados se determinaron mediante técnicas de espectrofotometría UV, HPLC y centelleo líquido.

CLASIFICACION INIS Y DESCRIPTORES: 13.30. Propionic Acids. Isotopic Exchange. Labelling. Tritium. Isobutyl Radicals. Phenyl Radicals. Esters. Organic Chlorine Compounds. Piperazines. Ethanol. Stability. Temperature Dependence. Liquid Column Chromatography. Thin-Layer Chromatography. Quantitative Chemical Analysis. Spectrometry. Scintillation Counting.

J.E.N. 587

Junta de Energía Nuclear. División de Isótopos. Madrid.

"Síntesis de dos nuevos analgésicos marcados con tritio".

SANTAMARIA, J.; REBOLLO, D.V.; RIVERA, P.; ESTEBAN, M. (1986) 11 pp., 17 figs., 4 refs.

Se ha estudiado el marcado con tritio de dos ésteres arilpropiónicos. Se realizó la síntesis entre el ³H-Ibuprofén y la parte alcohólica fría: Cl-Alcanol y CP₃-Alcanol. Como se disponía en el laboratorio de Ibuprofén marcado con tritio, se intentó marcar también con tritio el resto alcohólico y proceder a su esterificación. Previamente, se estudió la estabilidad térmica del 2- [4-(3-clorofenil)-1-piperazinil] etanol (Cl-Alcanol). Como consecuencia de este estudio se cambió la estrategia del marcado ya que el Cl-Alcanol era inestable a 70°C.

La purificación se realizó mediante cromatografía en capa fina (TLC) y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La concentración, pureza y actividades específicas de los ésteres marcados se determinaron mediante técnicas de espectrofotometría UV, HPLC y centelleo líquido.

CLASIFICACION INIS Y DESCRIPTORES: 13.30. Propionic Acids. Isotopic Exchange. Labelling. Tritium. Isobutyl Radicals. Phenyl Radicals. Esters. Organic Chlorine Compounds. Piperazines. Ethanol. Stability. Temperature Dependence. Liquid Column Chromatography. Thin-Layer Chromatography. Quantitative Chemical Analysis. Spectrometry. Scintillation Counting.