

33. Synthèse et purification de l'acide (trifluorométhyl-3-phénylamino)-2-nicotinique (acide niflumique) à Carboxyle [^{14}C], d'activité spécifique élevée¹⁾

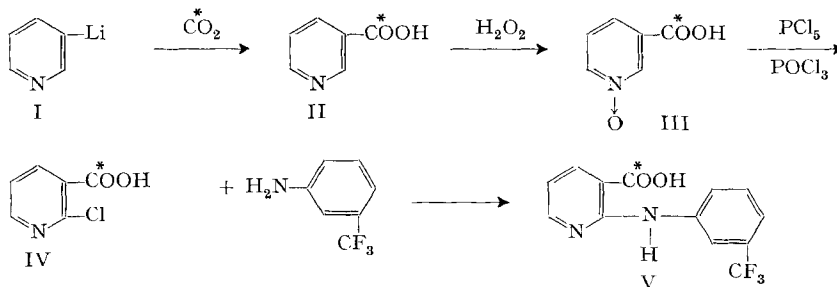
par C. Colombini, G. Deganello, A. Benakis et M. Strolin-Benedetti

Centro di Chimica delle Radiazioni e dei Radioelementi del C.N.R.,
Università di Padova (Italie), et Laboratoire du Métabolisme des
Médicaments, Université de Genève (Suisse)

(28 XI 68)

Résumé. On décrit la synthèse de l'acide (trifluorométhyl-3-phénylamino)-2-nicotinique (acide niflumique) à carboxyle- ^{14}C , d'activité spécifique élevée (11 mCi/mmole), et sa purification par chromatographie qui permet d'obtenir une pureté de 99,9%.

Un nouvel anti-inflammatoire non stéroïdique, l'acide (trifluorométhyl-3-phénylamino)-2-nicotinique, ou acide niflumique²⁾, décrit par HOFFMANN & FAURE [1], a été dernièrement expérimenté avec succès en thérapeutique humaine. Pour étudier le métabolisme de ce médicament, nous avons réalisé la synthèse de l'acide niflumique marqué dans le groupe carboxylique au ^{14}C , avec une activité spécifique de l'ordre de 16 mCi/mmole, selon le schéma suivant:



Le produit de départ est le $^{14}\text{CO}_2$ qui, avec la lithium-3-pyridine, donne de l'acide nicotinique- ^{14}C II, qu'on transforme en N-oxyde III avec un rendement de 59%. Par chloration par PCl_5 - POCl_3 , on obtient l'acide chloro-2-nicotinique- ^{14}C IV, avec un rendement de 22,8%, qui – condensé avec la *m*-trifluorométhyl-aniline – donne l'acide niflumique- ^{14}C V.

Ces différentes étapes de synthèse ont été essayées au niveau de la microsynthèse avec des produits non marqués, ainsi qu'avec des produits faiblement marqués, avant la synthèse définitive à activité spécifique élevée.

Le rendement global, calculé à partir du CO_2 , était de l'ordre de 15% lors des essais avec des produits non marqués, pour tomber à 3,84% lors de la synthèse radioactive. Ce faible rendement est dû à la petitesse des quantités mises en œuvre, ainsi qu'à un

¹⁾ Communication présentée à la Conférence Internationale sur l'Utilisation des Isotopes Radioactifs en Pharmacologie, Genève, 20–23 septembre 1967.

²⁾ Nifluril®: LABORATOIRES UPSA, 157 Av. des Grésillons, Gennevilliers (France).

début de décomposition de l'N-oxyde de l'acide nicotinique induite par son activité spécifique élevée (20,3 mCi/mmole).

D'après TAYLOR & CROVETTI [2], la chloration de l'acide nicotinique fournit, à côté de l'acide chloro-2-nicotinique (rendement 41%), également de l'acide chloro-4-nicotinique (rendement 5%). Etant donné les faibles quantités mises en œuvre par nous, nous n'avons pas pu identifier ce dernier.

Partie expérimentale. – *Lithium-3-pyridine (I)*. Préparée par réaction de 12 mmoles de *n*-butyl-Li avec 15 mmoles de bromo-2-pyridine redistillée.

Acide nicotinique à carboxyle-¹⁴C (II). Selon MURRAY & WILLIAMS [3], nous avons fait agir sur la lithium-3-pyridine en solution dans l'hexane 2,5 mmoles de ¹⁴CO₂, d'une activité spécifique de 40 mCi/mmole. Après sublimation, on obtient 170,5 mg de II (rdt 55,4% par rapport au ¹⁴CO₂).

N-Oxyde de l'acide nicotinique à carboxyle-¹⁴C (III). Dans un petit ballon avec un agitateur magnétique et réfrigérateur à serpentin de 12 cm, on introduit l'acide nicotinique à carboxyle-¹⁴C fraîchement préparé (1,386 mmoles) et 1,341 mmoles de ce même produit non marqué, 0,95 ml d'acide acétique glacial et 0,99 ml de H₂O₂ à 33%. On chauffe le tout 3 h à 95–100° en agitant modérément. Après repos de plusieurs heures à la température ambiante, on élimine la majeure partie du solvant dans un évaporateur rotatif. Le résidu, cristallisé deux fois dans le méthanol, fournit 227 mg (1,65 mmoles) de III d'une activité spécifique de 20,3 mCi/mmole (rendement isotopique 59%). – F. du produit obtenu lors des essais préliminaires: 248,5–250° (déc.).

C₆H₅NO₃ Calc. C 51,80 H 3,62 N 10,09% Tr. C 51,73 H 3,82 N 10,02%

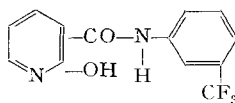
Acide chloro-2-nicotinique (IV). Dans un ballon rond de 20 ml avec un petit réfrigérant droit équipé d'un tube de CaCl₂, on introduit 227 mg de N-oxyde d'acide nicotinique, et 688 mg de PCl₅ finement pulvérisé. On chauffe 10 min à 50°, ajoute 0,55 ml de POCl₃ fraîchement redistillé et porte le mélange 3 h à 135–145° (après 1 h, tout est dissous). Après refroidissement, des aiguilles commencent à se former. On distille l'excès du POCl₃ sous pression réduite, ajoute 3 g de glace pilée, agite le mélange dans un bain de glace jusqu'à commencement de cristallisation et laisse reposer le tout à 5°. Les cristaux sont filtrés à froid, lavés d'abord avec 0,25 ml d'eau glacée, puis trois fois avec 0,25 ml de chloroforme froid et séchés sur P₂O₅ sous vide (rendement isotopique 22,8%). – F. du produit obtenu lors des essais préliminaires: 190–191,5° (déc.).

C₆H₄ClNO₂ Calc. C 45,75 H 2,57 N 8,90% Tr. C 45,87 H 2,71 N 8,87%

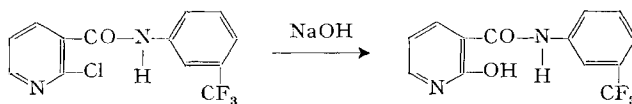
Acide (trifluorométhyl-3-phénylamino)-2-nicotinique à carboxyle-¹⁴C (V). Dans un ballon rond de 10 ml avec réfrigérant équipé d'un tube de CaCl₂, 58 mg d'acide chloro-2-nicotinique à carboxyle-¹⁴C et 0,5 ml de *m*-trifluorométhyl-aniline sont chauffés 2 h 1/2 à 165°, le mélange étant agité occasionnellement (après 10 min on observe un dégagement gazeux; après 30 min tout est dissous). Ensuite on ajoute 5 mg d'acide niflumique non marqué (entraîneur) et conserve le ballon 5 h à 5°. Le produit solide fourni est collecté et lavé 5 fois avec en tout 2,5 ml d'un mélange 1:1 d'éther de pétrole et de *p*-xylène pur avec 0,25 ml d'eau. Le produit est séché sous vide et sublimé à 145°/10⁻² Torr: 59,9 mg de V avec une activité spécifique de 16 mCi/mmole. Des eaux de lavage, après concentration, on récupère, après avoir ajouté comme entraîneur de l'acide niflumique, 0,43 mCi du produit V d'une activité de 10 mCi/mmole (rendement isotopique 51,3%).

C₁₃H₉F₃N₂O₂ Calc. C 55,3 H 3,25 N 9,93% Tr. C 55,09 H 3,41 N 9,78%

Purification de V. HOFFMANN *et al.* [1] ont purifié l'acide niflumique non marqué par cristallisation de son sel de monoéthanolamine, et constaté à cette occasion (comme nous avons pu le confirmer) la présence – comme principale impureté du produit brut – d'un peu d'hydroxy-2-N-(*m*-trifluorométhylphényl)-nicotylamide (ou sa forme tautomère pyridone-2):

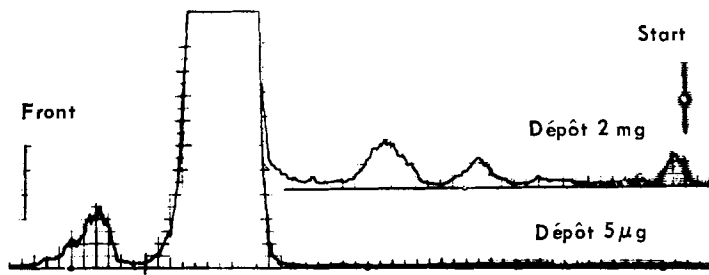


Cette structure a été établie par HOFFMANN [4] soit par chloration de cet amide par le POCl₃, soit par une hydrolyse alcaline ménagée du chloro-2-N-(*m*-trifluorométhyl-phényl)-nicotylamide, qui donne l'amide hydroxylé correspondant.



Cette structure a été confirmée par nous par deutériation de l'acide niflumique et de l'amide, et par la comparaison des spectres de masse de ces deux produits avec ceux des produits non deutériés.

La chromatographie sur papier du produit marqué a révélé la présence de cinq impuretés, représentant le 2% de l'activité totale, comme l'indique l'enregistrement de la radioactivité sur chromatogramme (fig.). Les teneurs en impuretés ont été déterminées par élution des secteurs actifs et dosage de l'activité des éluats par scintillation liquide.



Enregistrements de la radioactivité (compteur G.M. sans fenêtre à courant gazeux) sur chromatogramme de l'acide niflumique- ^{14}C :

5 μg sur papier WHATMAN N° 1; 2 mg sur papier WHATMAN N° 3

Sur l'ensemble des impuretés, les $3/4$ sont constitués par l'amide. Le reste est représenté probablement par des produits marqués des étapes précédentes, y compris les isomères de l'acide chloro-2-nicotinique.

Lors de la synthèse du produit marqué, ce dernier ne pouvait être purifié comme sel de monoéthanolamine à cause du faible rendement de cette cristallisation: nous avons eu recours alors à la chromatographie préparative sur papier.

Parmi les nombreuses phases mobiles essayées, le système *n*-butanol/pyridine/sol. aqueuse saturée de NaCl/eau: 40/60/60/10,5 vol. a donné une séparation chromatographique satisfaisante, avec les Rf resp. de 0,76 pour l'acide niflumique et de 0,89 pour l'amide.

Sur papier WHATMAN N° 3 (36 mm \times 350 mm) nous avons chromatographié env. 850 μg (50 μCi). Après chromatographie et enregistrement de la radioactivité, le secteur correspondant à l'acide niflumique est élué par un mélange eau/éthanol: 25/75 vol., avec un rendement de 70%. Une nouvelle chromatographie de l'acide niflumique après élution indique une pureté radiochimique supérieure à 99,9%.

La structure de l'acide niflumique marqué a été également vérifiée par spectrométrie infrarouge. La structure de l'amide correspondant marqué a été confirmée après dilution isotopique et chloration de 20 μg d'amide marqué mélangés à 500 mg d'amide non marqué.

Le produit chloré, recristallisé dans l'éthanol jusqu'à activité spécifique constante, fond à 115°.

Il y a correspondance entre le rendement chimique et l'activité spécifique ainsi que les Rf de la chromatographie sur papier.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CH. HOFFMANN & A. FAURE, Bull. Soc. chim. France 1966, 2316.
- [2] E. C. TAYLOR & A. J. CROVETTI, J. org. Chemistry 19, 1963 (1954).
- [3] A. MURRAY & D. L. WILLIAMS, Organic Synthesis with Isotopes, vol. I, p. 392, Interscience Publisher, New York 1958.
- [4] CH. HOFFMANN, Communication personnelle.