

SYNTHÈSE DU N-(DIÉTHOXY-2,5-PHÉNYL) N-(DIÉTHYLAMINO-2 ÉTHYL)
BUTOXY-4 PHÉNOXYACÉTAMIDE ^{14}C -1 (ANP 3548) (DCI : FÉNOXÉDIL)

Received March 21, 1978

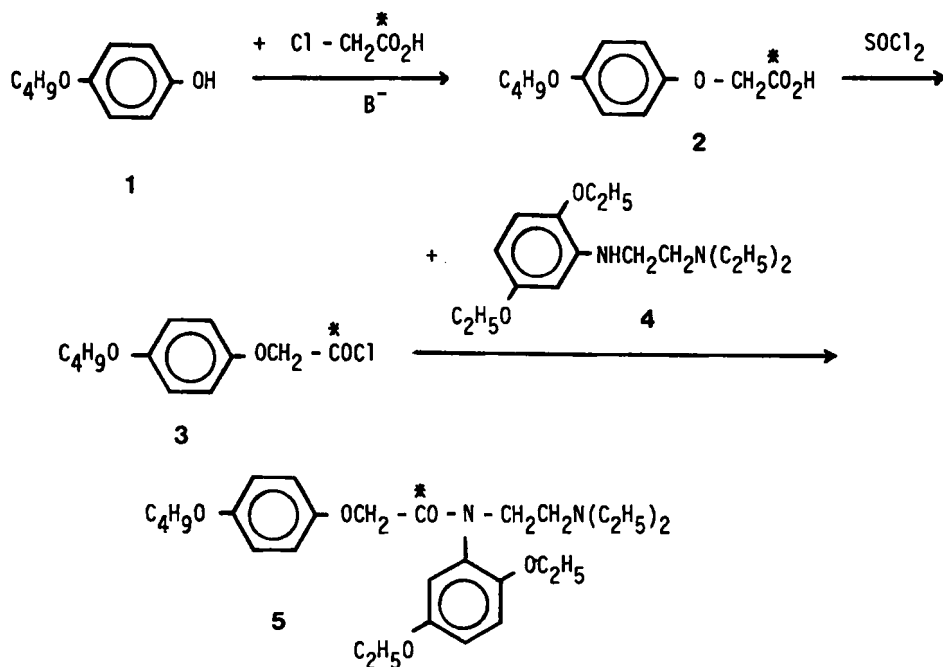
Abstracts

Condensation of sodium monochloroacetate $1\text{-}^{14}\text{C}$ with sodium p-butoxyphenate : 1 in benzene - DMF gives rise to radiochemically pure p-butoxyphenoxy acetic acid- $1\text{-}^{14}\text{C}$: 2 in a 76 % yield. The latter is transformed into the acyl chloride 3 which with the amine 4 leads to the title amide : 5 in a 89 % yield. Specific activity : 38.2 mCi/mMole.

L'ANP 3548 ou N-(diéthoxy-2,5-phényl) N-(diéthylamino-2'-éthyl) butoxy-4-phénoxyacétamide 5 (DCI : Fénoxédil) est commercialisé en France sous le nom de Suplexedil^R (&).

C'est un nouveau vasodilatateur agissant au niveau de la circulation cérébrale et périphérique (1). Doué de propriétés antispasmodiques majeures par son activité sur les fibres musculaires et élastiques, il a un effet sur le métabolisme au niveau cérébral qui se traduit par une amélioration probable de la consommation d'oxygène et de glucose indépendamment de l'augmentation du débit artériel (2). Pour faciliter l'étude de la distribution, de l'élimination et de la biotransformation (3), nous avons synthétisé cette molécule marquée au carbone 14. La position choisie, la plus accessible d'ailleurs, est le carbonyl de la fonction acétamide. Le schéma réactionnel adopté (schéma 1) est celui utilisé pour la synthèse d'une série d'aryloxyacétamides tertiaires (4).

(&) : Laboratoires de l'Hépatrol - 91380 CHILLY MAZARIN (FRANCE)



SCHEMA 1

La condensation de l'acide monochloroacétique ^{14}C -1 (5) sur le p-butoxyphénol 1 a d'abord été réalisée, selon le procédé classique (4), en présence de soude, en milieu aqueux. Dans ces conditions le rendement en acide p-butoxyphénoxyacétique (carboxyle- ^{14}C) a été faible (25 %), car il y a eu hydrolyse de l'acide monochloroacétique en acide glycolique ^{14}C -1 qui a été récupéré. De plus, l'acide 2 a dû subir des purifications laborieuses. Pour éviter cette hydrolyse nous avons alors opéré en milieu anhydre au sein du mélange benzène - DMF, à 80°C pendant 15 heures, les sels de sodium de 1 et d'acide chloroacétique étant préparés par action de NaH respectivement dans la DMF et le benzène + DMF. Dans ces conditions, le rendement en acide 2 a été porté à 76 % et l'acide 2 obtenu est radiochimiquement pur. Le chlorure d'acide 3 obtenu par action du chlorure de thionyle a été condensé sur la diamine 4 pour fournir l'ANP 3548 avec un rendement de 89 %. Après purification sur colonne de silicagel, l'ANP 3548 est isolé sous forme de chlorhydrate. Sa pureté radiochimique contrôlée par CCM dans deux systèmes de solvant est de 99 %. L'activité spécifique mesurée par spectrométrie de masse est de 38,2 mCi/mMole en accord avec celle déterminée à partir du spectre UV et de la mesure de radioactivité par scintillation liquide.

PARTIE EXPERIMENTALE

DONNEES CHROMATOGRAPHIQUES

PRODUITS	R _F x 100			
	SYSTEMES DE SOLVANTS			
	a	b	c	d
2	67	-	-	78 (*)
4	-	90	-	-
5	-	48	45	-
Acide glycolique	-	-	-	22 (*)
Acide acétique	-	-	-	46 (*)
Acide chloroacétique	-	-	-	46 (*)

Plaque Schleicher Schüll - Silicagel F-1500 - LS 254

a = Benzène : 60, Acétone : 40

b = Cyclohexane : 90, Diéthylamine : 10

c = Butanol : 50, AcOH : 25, H₂O : 25

d = EtOH : 78, H₂O : 10, NH₄OH : 12

(*) Plaque Schleicher Schüll - Cellulose F-1440 - LS 245

ACIDE p-BUTOXYPHENOXYACETIQUE (Carboxyle ¹⁴C) : 2

A - En milieu aqueux :

A 66 mCi de chloroacétate de sodium ¹⁴C-1 (Activité spécifique : 35 mCi/mMole - Pureté : 90 % contenant 10 % d'acétate de sodium ¹⁴C-1), on ajoute 2,3 mL de NaOH Net 277 mg (1,65 mMoles) de p-butoxyphénol et 1 mL d'eau. Sous agitation magnétique, on chauffe le mélange 1 heure à 100° C. La solution brune se prend en masse par refroidissement. Elle est transférée dans un extracteur continu liquide-liquide où, après acidification par H₂SO₄ 4N on extrait à l'éther pendant 15 heures. La solution étherée (58,5 mCi) est évaporée. Le résidu est repris à l'eau, on évapore sous vide. Cette opération est répétée trois fois. Le distillat contient 27,4 mCi. Le résidu sec d'évaporation est repris par 5 ml d'eau distillée et on filtre sur "Millipore". Le filtrat contient 14 mCi. Sur le filtre, on recueille 18 mCi d'acide p-butoxyphénoxyacétique impur (95 %).

Purification de l'acide p-butoxyphénoxyacétique

On introduit le produit brut sur une colonne (Ø = 1 cm, h = 20 cm) de silicagel Woelm pour chromatographie de partage et élué par le mélange benzène - acétone (70 : 30 : V : V). L'éluat (16 mCi) contient l'acide 2 radiochimiquement pur mais souillé de p-butoxyphénol. Pour éliminer ce dernier, on extrait à

l'éther la solution du produit dans le bicarbonate de sodium. Après acidification, l'acide **2** est extrait à l'éther. On obtient 16 mCi d'activité spécifique 35,8 mCi/mMole mesurée par spectrométrie de masse.

m/e 224-226 (M^+ doublet isotopique ^{12}C et ^{14}C 20 % et 57 %)
 168-170 ($M - \text{C}_4\text{H}_8$ doublet isotopique ^{12}C et ^{14}C 45 % et 100 %)
 123 (13 %) 110 (22 %) 109 (95 %)

Isolement et purification de l'acide glycolique ^{14}C -1

Filtrat et distillat (14 mCi + 27,4 mCi) de la préparation sont réunis et chromatographiés sur feuille de papier Whatman 1 avec développement par le solvant : Ethanol : 78, Eau : 10, NH_4OH : 12. L'élution des diverses bandes permet de recueillir 20 mCi d'acide glycolique encore impur et de récupérer 2,9 mCi d'acide **2**. L'acide glycolique est purifié par chromatographie sur colonne ($\emptyset = 1$ cm, $h = 20$ cm) de Dowex 1 - H_2SO_4 avec élution par H_2SO_4 (0,05 N \rightarrow 0,2 N). On obtient 18 mCi d'acide glycolique ^{14}C -1 de pureté radiochimique : 98 %.

B - En solvant anhydre :

Une solution de p-butoxyphénate de sodium est préparée par action de NaH (57 mg - 1,19 mmoles) sur le phénol **1** (218 mg - 1,32 mmoles) en solution dans 20 mL de DMF pendant 1 heure à la température ambiante. Par ailleurs, on prépare une solution de mono-chloracétate de sodium ^{14}C -1 par action de NaH (31,5 mg - 0,65 mmoles) sur une solution d'acide monochloracétique ^{14}C -1 (≠ 0,65 mmoles - 32,8 mCi) dans 20 mL de benzène et 30 mL de DMF. Les deux solutions sont mélangées, diluées par 15 mL de DMF et chauffées à 80° C pendant 15 heures. Après évaporation sous vide le résidu est repris à l'eau puis après acidification par H_2SO_4 4N, on extrait en continu à l'éther. Après évaporation de l'éther, l'acide **2** obtenu (28,6 mCi - Rt = 76 %), contrôlé par CCM est radiochimiquement pur.

CHLORURE DE p-BUTOXYPHENOXYACETYL ^{14}C -1 : 3

L'acide précédent **2** est chauffé à reflux en atmosphère d'azote dans 4 mL de benzène anhydre avec 216 mg (1,82 mmoles) de chlorure de thionyle fraîchement purifié pendant 3 heures. On évapore sous vide, le résidu est repris par du benzène (10 mL) que l'on évapore à nouveau. Cette opération est répétée 4 fois. Le chlorure : **3** est utilisé sans purification.

ANP 3548 - ^{14}CO : 5

Le chlorure d'acide précédent : **3** en solution dans 2 mL de benzène anhydre est refroidi par un bain d'eau et on ajoute sous agitation magnétique en 15 mn : 280 mg (0,846 mmoles) de N-(diéthoxy-2,5 phényl)-N-(diéthylamino-2

éthyl) amine en solution dans 2 mL de benzène anhydre en maintenant la température à + 7° C. On poursuit l'agitation pendant 30 mn et laisse la cristallisation se poursuivre au réfrigérateur. On filtre sur "Millipore" et lave le produit à l'éther. Le produit est repris dans le chloroforme et purifié sur une colonne ($\emptyset = 1,5$ cm, h = 20 cm) de Silicagel Woelm avec élution par le mélange cyclohexane : 90, Diéthylamine : 10, v. v. Après évaporation du solvant, la solution chloroformique de l'ANP 3548 base est extraite par HCl 0,1 N afin d'obtenir le chlorhydrate. On a obtenu 18 mCi d'activité spécifique 38,2 mCi/mMole. La pureté radiochimique contrôlée par CCM est de 99 %.

UV = λ_{\max} : 294 m μ ; λ_{\min} : 256 m μ

ϵ_{\max} : 6800 ; $\epsilon_{\frac{1\%}{1\text{cm}}}$: 130

SM = m/e : 486-488 (M^+ doublet isotopique ^{12}C et ^{14}C 4 % et 7 %)
 387-389 ($M-\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}$ doublet isotopique ^{12}C et ^{14}C 60 % et 64 %)
 164 (31 %) 100 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 60 %)
 86 ($\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 100 %)

+ + + + + + + + +

REMERCIEMENTS

Nous remercions Mr Y. DORMARD - Centre de Recherches et de Pharmacologie Albert Rolland (Chilly-Mazarin) pour l'intérêt constant qu'il a porté à la réalisation de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BESSIN P., GILLARDIN J.M. et THUILLIER J. - Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica, 10, 1975, 291
- 2 - LEVY J.CI., APFEL D., DESGROUX L. et PELAS I. - Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica, 10, 1975, 297
- 3 - DORMARD Y., LEVRON J.CI., LE FUR J.M. et ADNOT P. - Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica, 10, 1975, 302
- 4 - THUILLIER G., GEFFROY F., BESSIN P. ET THUILLIER J. - Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica, 10, 1975, 286
Brevet Français, 8210 M
- 5 - OSTWALD R. - J. Biol. Chem. 173, 1948, 207

J.P. NOEL^{*}, M. HERBERT^{*}, A. BENAKIS^{**} et L. PICHAT^{*}

* Service des Molécules Marquées - C.E.N.-SACLAY B.P. No 2
91190 GIF SUR YVETTE - FRANCE

** Laboratoire du Métabolisme des Médicaments
Université de Genève - SUISSE