

SYNTHÈSE DE L'ACIDE ACÉTOXY-2 TRIFLUOROMÉTHYL-4 BENZOÏQUE
[NOYAU ^{14}C -U] OU "TRIFLUSAL [NOYAU ^{14}C -U]"

J.P. NOEL, L. PICHAT* - Service des Molécules Marquées
CEN-SACLAY - 91191 GIF-SUR-YVETTE Cedex (FRANCE)

V. RIMBAU, J. FORN
Laboratoires J. URIACH - BARCELONE 13 (Espagne)

ABSTRACT

Synthesis of 2-acetoxy 4-trifluoromethyl benzoic acid
[ring U- ^{14}C] or "[ring U- ^{14}C] Trifusal"

(Ring U- ^{14}C) Aniline 1 was converted into (ring U- ^{14}C) idobenzene 2 through the (ring U- ^{14}C) phenyldiazonium chloride. Trifluoromethylation of 2 with iodotri-fluoromethane in presence of copper gave (ring U- ^{14}C) trifluoromethylbenzene 3 with a 64% yield. Nitration of 3 with sodium nitrate + trifluoromethane sulfonic acid in dichloromethane gave a 86% yield of (ring U- ^{14}C) 3-nitro trifluoromethyl benzene 4 which was reduced by iron and HCl into the corresponding amine 5. The latter was transformed into the phenol 6 with a 85% yield by action of $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ and CuO on (ring U- ^{14}C) 3-trifluoromethyl phenyldiazonium sulfate. Kolbe reaction of phenol 6 with carbon dioxide and K_2CO_3 gave 7 with a 59% yield. Acetylation of 7 gave (ring U- ^{14}C) Trifusal 8 with a quantitative yield and a specific activity of 14 mCi/mMole radiochemical purity 98.5%. The overall yield from ^{14}C barium carbonate was 10%.

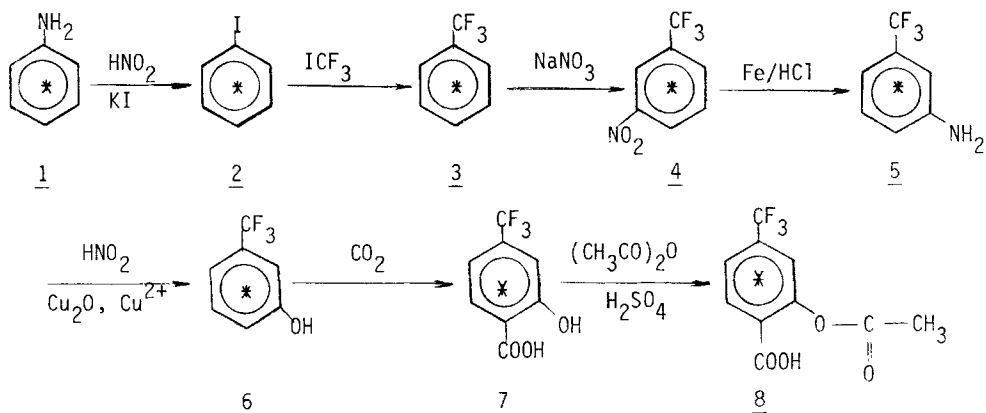
L'acide acétoxy-2 trifluorométhyl-4 benzoïque ou Trifusal (DCI)**, est un nouveau dérivé fluoré de l'acide salicylique, et un inhibiteur spécifique de la cyclooxygénase plaquettaire (1,2), qui possède en même temps une puissante action antiagrégante plaquettaire et antithrombotique (3,4). Divers essais cliniques ont montré l'efficacité de ce produit dans la prophylaxie et le traitement des maladies thromboemboliques chez l'homme (5,6). Pour faciliter les études de pharmacocinétique de ce médicament, il a été nécessaire de le marquer avec un isotope radioactif. Pour ce type

* To whom any correspondence should be addressed.

** Le Trifusal a été synthétisé et développé par J. URIACH Y CIA. S.A - U.S. Pat. 4.096.252 ; 4.110.442 ; Canadian Pat. 1.090.705 ; Ger. Off. 2/641.551 ; Jap. Ko. 68731.

d'études le carbone 14 est préférable au tritium ; le marquage du noyau benzénique a été choisi de préférence à un marquage au ^{14}C des groupes trifluorométhyle ou carboxyle.

Le schéma de synthèse suivant, à partir de l'aniline ^{14}C a été adopté.



L'action de l'iodure de potassium sur le chlorure de phényl diazonium ^{14}C (U), obtenu à partir de l'aniline ^{14}C (U) 1 préparée selon un procédé que nous avons déjà décrit (7), donne (8) l'iodobenzène ^{14}C (U) 2 avec un rendement de 82%.

La trifluorométhylation de 2 par action de l'iodotrifluorométhane en présence de cuivre fraîchement préparé (9) fournit selon les travaux de Y. KOBAYASHI et collaborateurs (10) et de McLoughlin (11) le trifluorométhylbenzène (noyau ^{14}C -U) 3 avec un rendement de 64%. Ce dernier est nitré par le mélange nitrate de sodium - acide trifluorométhane sulfonique dans le dichlorométhane selon un procédé décrit récemment (12) avec un rendement radioactif de 86% pour obtenir le nitro-3 trifluorométhyl benzène (noyau ^{14}C -U) 4. Celui-ci est réduit en trifluorométhyl-3 aniline (noyau ^{14}C -U) 5 par le fer et l'acide chlorhydrique (13). Le rendement de cette étape avec extractions acido-basiques est de 73%. La purification de 5 est complétée par chromatographie liquide. Le trifluorométhyl-3 phénol (noyau ^{14}C -U) 6 est préparé (14) avec un rendement de 85% par action de nitrate cuivrique et d'oxyde cuivreux sur le sulfate de trifluorométhyl-3 phényldiazonium (noyau ^{14}C -U).

Le trifluorométhyl-3 phénol 6 est ensuite carbonaté selon (8) sous pression d'anhydrique carbonique en présence de carbonate de potassium pour donner l'acide hydroxy-2 trifluorométhyl-4 benzoïque (noyau $^{14}\text{C-U}$) 7.

Après purification par extractions acido-basiques 7 est obtenu pur avec un rendement de 59%. L'acétylation de 7 par l'anhydride acétique en présence d'acide sulfurique fournit le Triflusal 8 avec un rendement quantitatif.

La purification de 8 est effectuée par cristallisation après addition d'entraîneur. Les contrôles chromatographiques, de spectrométrie U.V., de spectrométrie de masse, ont montré l'identité du produit marqué avec le produit "froid".

La pureté radiochimique est supérieure à 98,5%.

L'activité spécifique - déterminée à la fois par spectrométrie U.V. et de masse - est de 14 mCi/mMole.

Le rendement global de la synthèse à partir du carbonate de baryum est de 10% environ.

PARTIE EXPERIMENTALE.

Abréviations :

- . AS : activité spécifique
- . CPV : chromatographie en phase vapeur
- . CCM : chromatographie en couche mince
- . CLHP : chromatographie liquide haute performance.

Iodobenzène ($^{14}\text{C-U}$) 2

A 640 mCi (9,14 mMoles) de chlorhydrate d'aniline (AS : 70 mCi/mMole) on ajoute 2,5 ml de HCl concentré et 4,5ml d'eau. On refroidit à 0°C et on ajoute en 15mn 680 mg (9,85 mMoles) de nitrite de sodium en poudre par petites fractions. On agite 10mn. Le ballon réactionnel étant maintenu à 0°C, on ajoute en 5 mn, 1530 mg d'iodure de potassium en solution dans 5 ml d'eau.

On agite 4h30 dans un bain de glace et eau, puis 30 mn à la température ambiante. On chauffe ensuite à 100°C jusqu'à la fin du dégagement gazeux. Après refroidissement on extrait à l'éther; le phénol formé est éliminé par extraction à la soude N. On lave une fois au bisulfite de sodium puis à l'eau. On sèche la solution étherée sur sulfate de magnésium anhydre et on concentre par distillation de l'éther à la pression ordinaire.

On recueille 526 mCi soit un rendement de 82%. Le produit est contrôlé par CPV.

Colonne : OV 1 sur "chromosorb" - température de colonne : 80°C - temps de rétention : chlorobenzène 0,6mn, phénol 1 mn, iodobenzène 1, 4 mn.

L'iodobenzène est purifié par transfert sous vide en tube scellé avant utilisation.

Trifluorométhyl benzène noyau $[^{14}\text{C-U}]$ 3

L'activité spécifique de l'iodobenzène ^{14}C (U) est abaissée à 40 mCi /mMole par addition d'entraîneur.

Après avoir repris l'iodobenzène (13,2 mMoles) par 3 ml de diméthylformamide (DMF) on élimine les traces d'éther par distillation sous vide partiel. On le met ensuite dans un autoclave de 125 ml contenant 5ml de DMF et 3,7g de cuivre fraîchement préparé (3). On piège par transfert à la rampe à vide 9g d'iodotrifluorométhane (PCR Research Chemicals) dans l'autoclave refroidi à la température de l'azote liquide. L'autoclave est fermé et agité 20 heures à 130°C.

Après refroidissement on reprend par le dichlorométhane et à l'eau. Seule la phase organique est conservée.

Le produit brut contrôlé par CPV sur colonne de Silicone SE 30 sur "chromosorb", à 40°C présente une pureté de 90% - temps de rétention : 1,25 mn.

Le produit est purifié en partie par codistillation avec le dichlorométhane, puis par transfert sous vide.

On recueille 2 fractions - 1-70 mCi,
- 2-336 mCi,

soit un rendement global pour cette étape de 77%.

REMARQUE -

Une première synthèse de trifluorométhylbenzène (noyau $^{14}\text{C-U}$) a été effectuée avec un échantillon ancien de iodotrifluorométhane. Le produit brut de réaction était accompagné d'un grand nombre d'impuretés mises en évidence par CPV.

A la fin de la distillation à la pression ordinaire du dichlorométhane, il s'est produit une explosion et la presque totalité de la solution restante a fusé hors du ballon.

Cet incident ne s'est pas renouvelé avec un nouveau lot de iodotrifluorométhane reçu récemment du fournisseur.

Trifluorométhyl-3 nitrobenzène (noyau $^{14}\text{C-U}$) 4

Les fractions 1 et 2 sont nitrées séparément.

A 2500 mg de nitrate de sodium on ajoute en boîte à gants sous atmosphère d'azote 8ml d'acide trifluorométhane sulfonique. On agite 1h30 à la température ambiante puis on ajoute rapidement le trifluorométhylbenzène (8,4 mMoles) en solution dans 300 ml de dichlorométhane anhydre. On agite 24 heures, filtre, lave à l'eau, au bicarbonate de sodium puis à l'eau.

Le produit est contrôlé par CCM sur silice MERCK, solvant : dichlorométhane : 60, cyclohexane : 40, Rf : 0,75. La pureté est de 95%.

La nitration de la fraction 1 est identique.

Le rendement total de la nitration est de 86%.

Trifluorométhyl - 3 aniline (noyau ^{14}C -U) 5

Au trifluorométhyl-3 nitrobenzène 350 mCi (8,72 mMoles), on ajoute 1856 mg de fer en poudre puis goutte à goutte à la température ambiante 19 ml de HCl N, on agite 20 mn supplémentaires puis 2 heures à 100° C. Après refroidissement on filtre, extrait le produit à l'éther, à HCl N, puis après neutralisation à la soude N, de nouveau à l'éther.

Le produit est contrôlé :

. par CPV sur colonne Silicone SE 30 sur "chromosorb", température colonne : 100°C, temps de rétention : 1,14 mn,

. par CCM sur silice MERCK, solvant : dichlorométhane : 50, cyclohexane : 50. Rf 0,70.

On recueille 255 mCi de produit soit un rendement de 73% en produit brut.

Le produit est purifié par chromatographie liquide sur colonne de silice "Lichroprep" 15-25 μ , élution : dichlorométhane : 50 cyclohexane : 50.

On recueille une première fraction de 80 mCi pure qui sera utilisée pour la suite de la synthèse.

Cette fraction est contrôlée par CLHP sur colonne de "microporasil", élution : cyclohexane : 80, dichlorométhane : 20, temps de rétention : 7 mn.

Trifluorométhyl - 3 phénol (noyau ^{14}C -U) 6

On ajoute 2 ml de H₂SO₄ 35% : à la solution étherée de trifluorométhyl-3 aniline : 80 mCi, (2 mMoles) le sulfate précipite et l'éther est éliminé à l'évaporateur rotatif sous vide.

On chauffe le sulfate de trifluorométhyl aniline jusqu'à dissolution puis on ajoute 2g de glace sous agitation, le produit finement divisé précipite. On maintient le ballon dans un bain de glace et on ajoute en 10 mn 176 mg (2,55 mMoles) de nitrite de

sodium en poudre dans 2 ml d'eau glacée. On agite 10 mn sous agitation dans le bain de glace. On ajoute un peu d'urée pour détruire l'excès d'acide nitreux.

On ajoute ensuite 7,5 g de nitrate cuivrique, 3H₂O dans 70ml d'eau, puis 265 mg d'oxyde cuivreux en poudre. Le dégagement d'azote est immédiat. On reprend à l'éther cet extrait. La phase organique est lavée au bicarbonate de sodium puis à l'eau.

Le rendement radioactif est quantitatif.

Le produit contrôlé par CCM sur plaque de silice C-18 (whatman KC. 18) - solvant : méthanol : 60, eau : 40 présente une pureté de 85% - Rf: 0,30.

Acide hydroxy - 2 trifluorométhyl - 4 benzoïque (noyau ¹⁴C-U) 7

Dans un autoclave PROLABO de 12,5 ml contenant 10 mMoles de carbonate de potassium (préalablement séché à la flamme sous vide), on ajoute le phénol 80 mCi (2,0 mMoles) en solution dans 3 ml d'éther anhydre. Le solvant est éliminé par distillation sous vide partiel. 22 mMoles de CO₂ sont transférées à la rampe à vide dans l'autoclave refroidi à la température de l'azote liquide. On chauffe 15 heures à 190°C.

Après refroidissement on reprend à l'eau, lave à l'éther, acidifie à HCl 2N et extrait à l'éther.

L'acide-phénol : 7 est extrait par une solution de bicarbonate de sodium, puis après neutralisation de cette solution par HCl 2N à l'éther.

Le produit est contrôlé par CCM sur plaque de silice C-18 (Whatman KC 18)

- solvant : méthanol : 60, eau : 40 - Rf. 0,70 et sur plaque de silice.

- solvant : chloroforme : 50, cyclohexane : 50, acide acétique : 5 - Réf. 0,27.

Pureté du produit 98%.

On obtient 47 mCi de produit (rendement 59%).

Acide acétoxy-2 trifluorométhyl-4 benzoïque (noyau ^{14}C -U) 8

La synthèse est poursuivie sur 34 mCi d'acide hydroxy-2 trifluorométhyl-4 benzoïque.

A l'acide-phénol précédent on ajoute 2 ml d'une solution de 15 gouttes de H_2SO_4 dans 70 ml d'anhydride acétique.

On chauffe 35 mn à 55°C .

On laisse refroidir au bain de glace et on ajoute 30 ml d'eau. Après 2 heures on recueille le produit cristallisé. On le reprend à l'éther et on sèche la solution sur chlorure de calcium.

On recueille 22 mCi de produit qui est alors purifié par chromatographie liquide sur colonne de silice Merck "lichroprep" 5-20. Elution chloroforme:50, cyclohexane:50, acide acétique:5.

On recueille 19 mCi de Triflusal ayant une pureté de 96%. L'impureté est constituée par l'acide hydroxy-2 trifluorométhyl-4 benzoïque.

Le produit est dilué de façon à abaisser l'activité spécifique à 14 mCi/mMole.

La purification est achevée par précipitation du produit à partir d'une solution concentrée de Triflusal dans l'éther par l'éther de pétrole $45-60^\circ$.

On obtient ainsi 12 mCi de produit pur.

Les eaux-mères de cristallisation contiennent encore du Triflusal qui serait éventuellement récupérable.

Contrôle du produit.

La pureté radiochimique du produit est contrôlée par CCM sur plaque de silice (Whatman K6F).

Solvants de développement :

-
- . 1) - Cyclohexane : 50, chloroforme : 50, acide acétique : 5,
Rf : 0,40
 - . 2) - Ether dibutylque : 50, acétate d'éthyle : 50, acide
acétique : 5, Rf : 0,60
 - . 3) - Méthanol : 1, acide acétique : 18, éther : 60, benzène :
120, Rf : 0,60.

La pureté radiochimique est supérieure à 98,5%. L'impureté présente est l'acide hydroxy-2 trifluorométhyl-4 benzoïque.

Spectre U.V.

Le spectre est mesuré sur le produit en solution dans le cyclohexane.

λ_1 max : 280 nm λ_2 max : 225nm.
 $\epsilon_1 = 1890$ $\epsilon_2 = 10\ 130$

Le spectre est identique au spectre du produit témoin "froid".

Spectre de masse :

Les spectres de masse des produits "froid" et marqué (figures I et II) sont obtenus par introduction directe des échantillons avec une tension d'ionisation de 70 eV sur un appareil VARIAN CH 7.

Le pic de masse m/e 248 est présent mais faible. On retrouve les pics suivants : m/e 206 (perte de COCH₂) m/e 188 (perte de COOH et CH₃) m/e 160 (perte de COOH et COCH₃).

L'activité spécifique déduite de ces spectres est de 14 mCi/mMole et est identique à celle déduite du dosage par spectrométrie U.V. et du comptage par scintillation liquide.

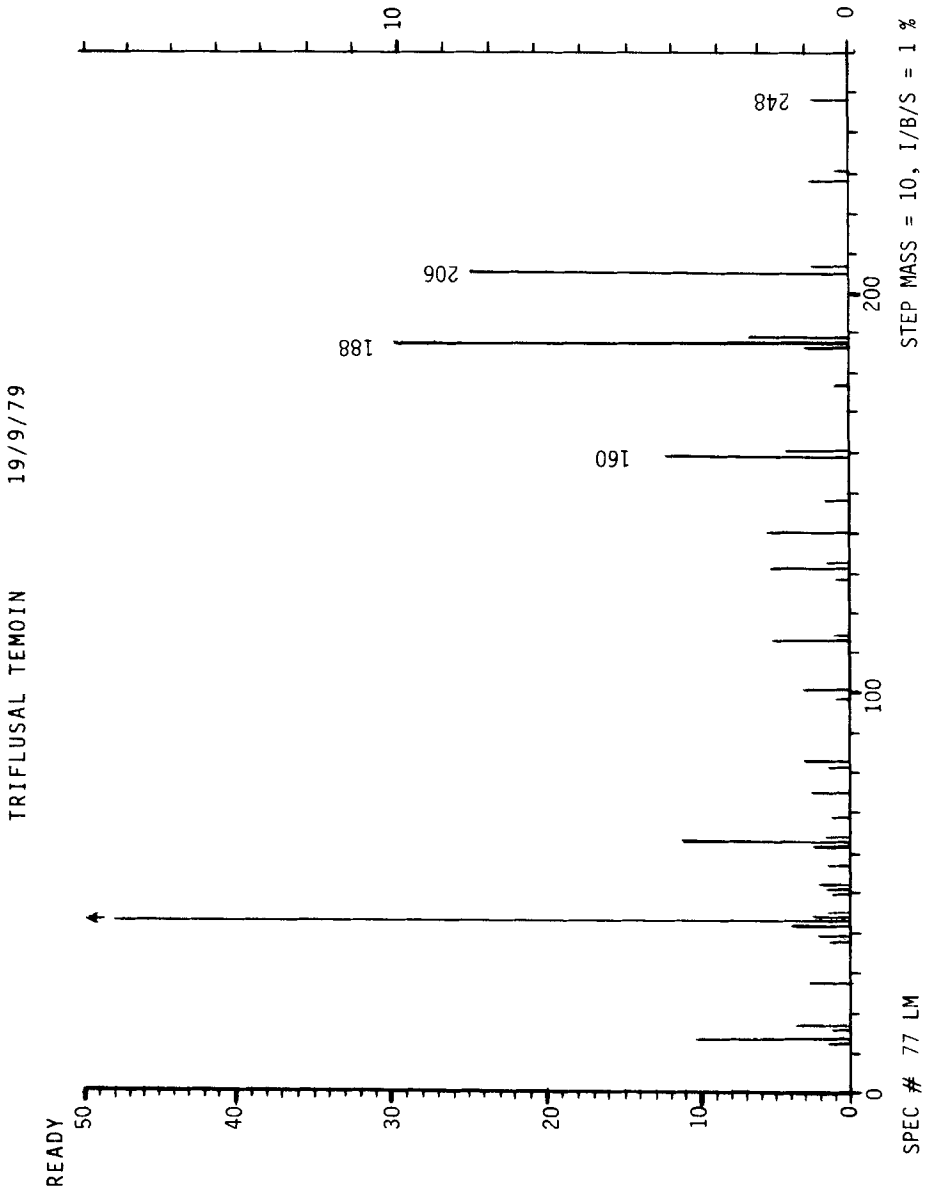


Figure 1

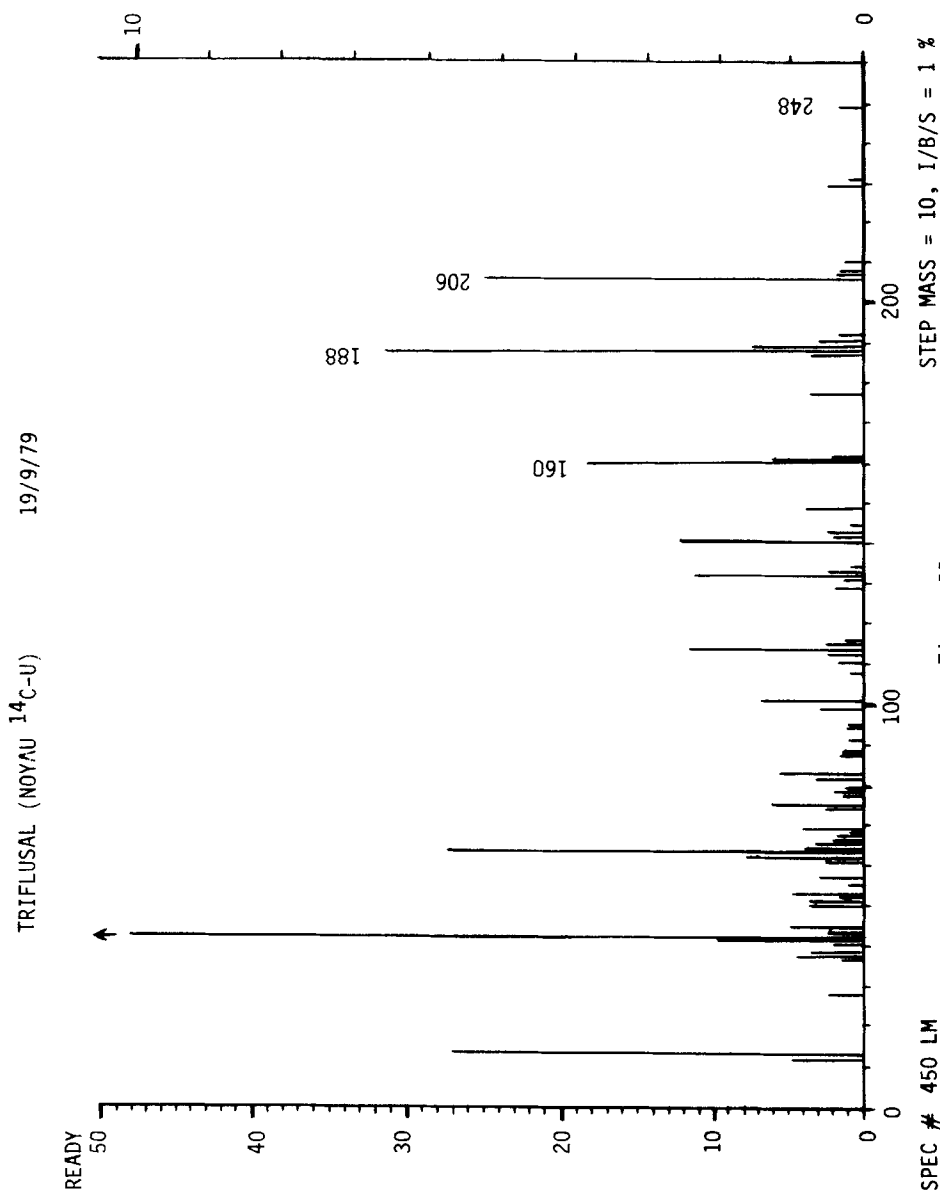


Figure II

BIBLIOGRAPHIE

- (1) GARCIA RAFANELL J., BELLES L., RIMBAU V., SANCHEZ M.S.
7th International Congress of Pharmacology - Paris - 1978
p. 2257
- (2) GARCIA RAFANELL J., PLANAS J.M., PUIG PARELLADA P.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 237, 343 (1979)
- (3) GARCIA RAFANELL J., MORELL J.
Thérapie 32, 337 (1977)
- (4) GARCIA RAFANELL J.
Drugs of the future 3, 225 (1978)
- (5) RUTLANT M.L., BORELL M., FELEZ J., DIAZ J.M., VICENTE J.M.,
GARCIA RAFANELL J.
Curr. Ther. Res. 22, 510 (1977)
- (6) MARTI MASSO R., ROCHA E., NARVAIZA M.J., HONORATO J.
Curr. Ther. Res. 25, 791 (1979)
- (7) NOEL J.P., PICHAT L.
J. Labelled Comp. Radiopharm. 13, 87 (1977).
- (8) VOGEL, Practical Organic Chemistry (fourth Edition) Longman,
London, 695 (1978)
- (9) BREWSTER R.Q., GROENING T.
Org. Synth. 2, 445 (1948)
- (10) KOBAYASHI Y., KUMADAKI I., SATO S., HARA N., CHIKAMI E.
Chem. Pharm. Bull. 18, 2334 (1970)
- (11) McLOUGHLIN V.C.R., THROWER J.
Tetrahedron 25, 5921 (1969)
- (12) COON C.L., BLUCKER W.G. et HILL M.E.
J. Org. Chem. 38, 4243 (1973)
- (13) VOGEL, Practical Organic Chemistry (fourth Edition) Longman,
London, 657 (1978)
- (14) COHEN T., DIETZ A.G., MISER J.R.
J. Org. Chem. 42, 2053 (1977)