

## NOTE

SYNTHESE DU CYCLOPROPYLMETHYL-2 DI(PARAMETHOXYPHENYL)-5,6 OXO-3  
TRIAZINE-1,2,4 ( $^{14}\text{C}$ -3) (ST 1118)

B. Bonnaud, H. Cousse  
Centre de Recherches Pierre Fabre, 81106 Castres, France

J.P. Noël, L. Pichat  
Service des Molécules Marquées, CEN-Saclay  
91191 Gif sur Yvette Cédex, France

G. Pitet  
Faculté de Pharmacie, 31400 Toulouse, France

## SUMMARY

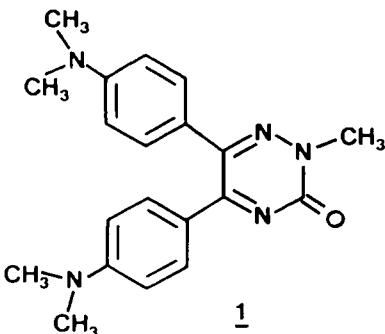
( $^{14}\text{C}$ ) semicarbazide hydrochloride was obtained from ( $^{14}\text{C}$ ) urea and hydrazine hydrate. It was condensed with 1,2-di-(4-methoxyphenyl)-ethane-1,2-dione giving rise to 5,6-di-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-(3- $^{14}\text{C}$ )-1,2,4-triazine. The latter, after condensation with bromomethyl cyclopropane gave (3- $^{14}\text{C}$ ) ST 1118 : 2-(cyclopropylmethyl)-5,6-di-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-(3- $^{14}\text{C}$ )-1,2,4-triazine. The overall yield based on urea was 37.2 %. After silicagel column chromatography and crystallisation the radiochemical purity was 99.5 % - Specific activity : 5.8 mCi/mMole.

Key words : Carbon-14, as-triazine synthesis, ST 1118, Antalgic and antiagregant activities.

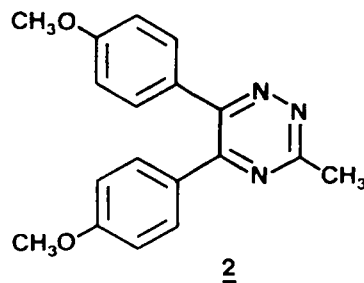
## INTRODUCTION

Au cours des dernières années, une nouvelle famille chimique de dérivés antalgiques a été proposée (1-2). Actuellement, les composés **1** et **2** (2-5) sont en cours de développement.

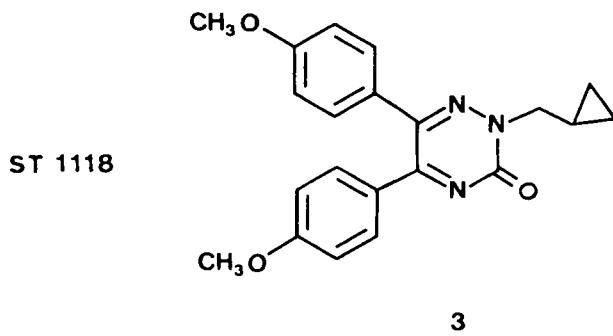
METRAZIFONE



ANITRAZAFENE



Plus récemment (3), le Centre de Recherches Pierre Fabre a découvert une nouvelle triazine **3** qui possède des activités antalgique et antiagrégante intéressantes. L'objet du présent travail concerne la synthèse de ce composé marqué au  $^{14}\text{C}$ .

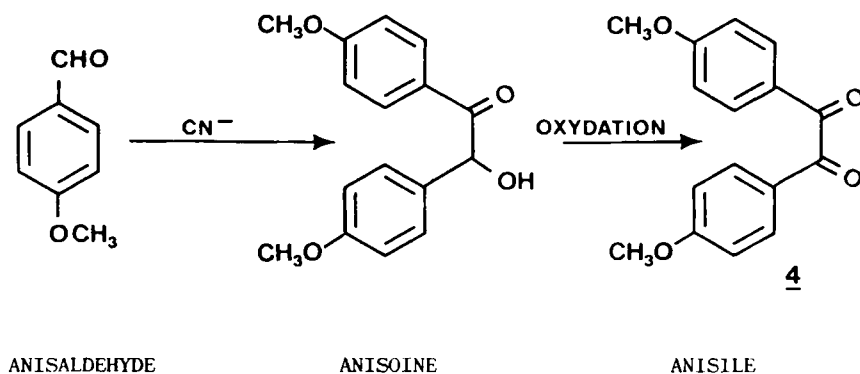


#### DISCUSSION

Le procédé de synthèse généralement utilisé s'effectue à partir de diaryl dicétone et de semi carbazide.

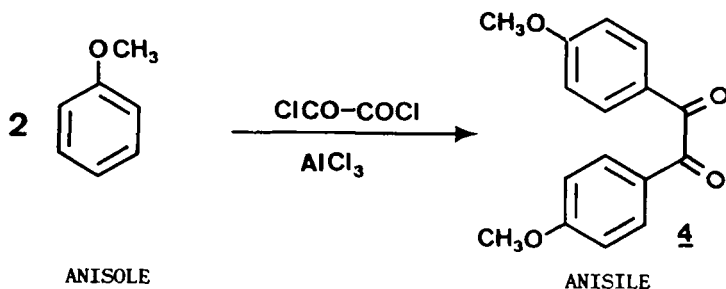
1- Marquage des diaryl dicétones : les diaryl dicétones peuvent être préparées par l'une des techniques suivantes (4) :

a) Duplication de benzaldéhyde et oxydation ménagée :



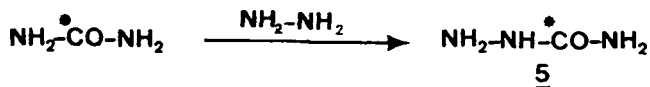
Le marquage pourrait être envisagé à ce niveau en utilisant le paraméthoxy benzaldéhyde marqué sur la fonction aldéhyde.

b) Réaction type Friedel et Crafts du chlorure d'oxalyle sur l'anisole :

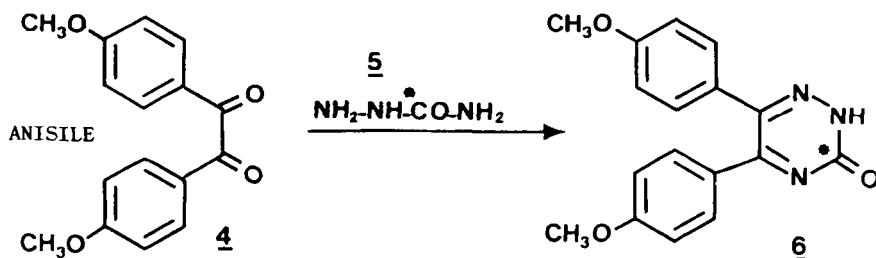


Cette dernière méthode paraît économiquement préférable dans le cas d'un marquage sur les deux carbonyles.

2- Marquage du semi carbazide : le chlorhydrate de semi carbazide **5** est obtenu selon (6) à partir de l'urée <sup>14</sup>C :



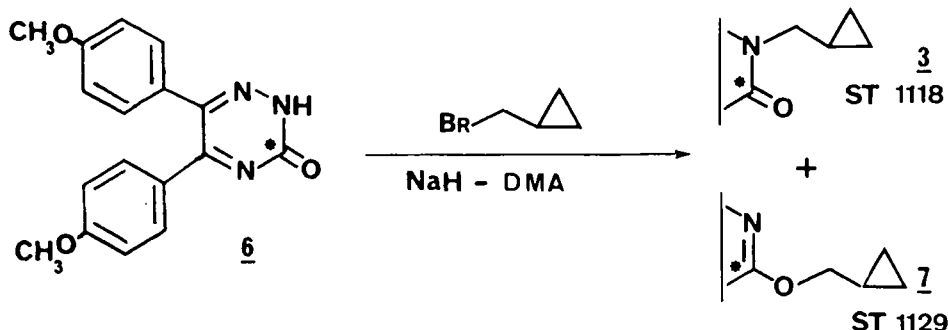
3- Choix de la méthode : le semi carbazide <sup>14</sup>C comme précurseur marqué nous a permis de synthétiser les triazines différemment substituées (ST 1118 **3** METRAZIFONE **1**) :



#### RESULTATS

Le chlorhydrate de semi carbazide **5** est obtenu par chauffage à reflux de l'urée <sup>14</sup>C avec l'hydrate d'hydrazine puis isolé par précipitation et recristallisation du chlorhydrate dans l'éthanol. Le rendement est de 30 % par rapport à l'activité mise en jeu et de 70.5 % par rapport à l'urée consommée. Le produit contrôlé par C.C.M. et C.L.H.P. présente une pureté radiochimique supérieure à 97 %. L'activité spécifique déterminée par spectrométrie de masse est de 8,3 mCi/mMole. Par condensation du chlorhydrate de semi carbazide (<sup>14</sup>C) **5** sur l'anisole en milieu acétique à chaud, nous avons obtenu ledi(paraméthoxyphényl)-5,6 oxo-3 triazine-1,2,4 (<sup>14</sup>C-3) **6** avec un rendement chimique de 71 % et une pureté radiochimique de 97.3 %.

La réaction du dérivé sodé de cette triazine **6** avec le bromométhyl cyclopropane donne dans les conditions opératoires utilisées, préférentiellement le dérivé N-alcoylé **3** :

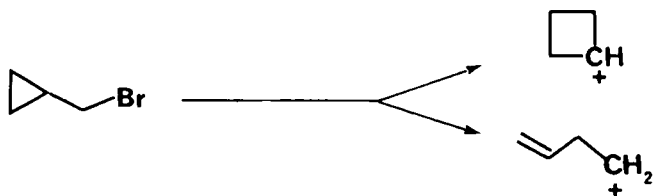


Par grattage et comptage des deux spots correspondants au ST 1118 **3** et au dérivé O-alcoylé **7** (C.C.M. sur le mélange brut de réaction), nous avons pu déterminer le rapport des deux isomères.

N-alcoylation **3** (ST 1118) 96,5 % ( $\pm$  0,5 %)

O-alcoylation **7** (ST 1129) 3,5 % ( $\pm$  0,5 %).

En outre, au cours de la réaction de condensation, le bromométhyl cyclopropane se transpose partiellement selon le schéma :



Les deux cations peuvent ensuite se condenser sur la triazine pour former des impuretés N-alcoylées, d'où la nécessité d'une purification finale par chromatographie. Le ST 1118 ( $^{14}\text{C}$ ) **3** est en cours d'expérimentation de pharmacocinétique chez l'animal (Professeur CHANAL - Faculté de Pharmacie de Montpellier).

#### PARTIE EXPERIMENTALE

##### Chlorhydrate de semi-carbazide $^{14}\text{C}$ **5**

A 9,64 mMoies d'urée  $^{14}\text{C}$  (80 mCi, A-S. 8,3 mCi/mMole), on ajoute 9 mMoies d'hydrate d'hydrazine dans 1,28 ml d'alcool isoamylique et 1,2 ml d'éthanol absolu. On porte à reflux 12 heures, puis les solvants sont éliminés à l'évaporateur rotatif, le produit est maintenu sous vide pendant 4 heures.

On reprend le résidu par 5 ml d'éthanol absolu et fait passer un courant de HCl sec pour précipiter le chlorhydrate de semi carbazide. On laisse une nuit au réfrigérateur et filtre. Les eaux-mères (46 mCi) contiennent l'urée n'ayant pas réagi. 32 mCi de chlorhydrate de semi carbazide sont obtenus et recristallisés dans l'éthanol absolu. On obtient ainsi 24 mCi de produit.

C.C.M. : (cellulose) éthanol : 85, ammoniacque : 15, Rf : 0,22, Pureté : 97 %.

C.L.H.P. : (Zorbax ODS) méthanol : 50, eau : 50, acide acétique : 0,5, K' : 0,66, pureté : 97 %.

Le spectre de masse met en évidence les pics moléculaires m/e = 75, m/e = 77.

Le pic de base étant le pic m/e = 32. L'activité spécifique calculée sur les pics moléculaires est de 8,3 mCi/mMole.

#### Di(paraméthoxyphényl)-5,6 oxo-3 triazine-1,2,4 (<sup>14</sup>C-3) 6

La suspension de 322 mg (2,89 mMoles) de chlorhydrate de semi carbazide (8,3 mCi/mMoles), 124 mg (1,11 mMole) de semi carbazide froid et 1,11 g (4,1 mMoles) d'anisole **4** dans 3 ml d'acide acétique glacial est portée à 110° sous agitation pendant deux heures. La dissolution est progressive et le milieu se colore en grenat. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans l'eau. Les cristaux formés sont essorés et lavés plusieurs fois à l'eau.

Purification : La recristallisation est réalisée par chaud et froid dans 3 ml de diméthyl formamide et addition de 9 ml d'éther. Les cristaux sont filtrés, lavés à l'éther et séchés sous vide. Poids : 886 mg (Rendement : 71,6 % - Point de fusion : 270°C).

C.C.M. (silice Merck GF 254) Acétate d'éthyle - Rf 0, 36 (UV : 254 nm)

Pureté radiochimique : 97,3 %.

I.R. (KBr) : C=O 1670 cm<sup>-1</sup> - C=C 1605 cm<sup>-1</sup>.

R.M.N. : (CDCl<sub>3</sub>-TMS) : 3,75 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>) ; 6,75 à 7,4 (m, 8H, aromatiques).

#### Cyclopropylméthyl-2 di(paraméthoxyphényl)-5,6 oxo-3 triazine-1,2,4 (<sup>14</sup>C-3) 3

A la suspension de 124 mg (4 mMoles) d'hydrure de sodium à 80% dans l'huile (lavé par l'hexane par décantation) et 5,5 ml de diméthyl acétamide anhydre, sous agitation à température ambiante, sont ajoutés 834 mg (2,7 mMoles) de triazine **6**. Il y a dissolution rapide et élévation de température à 35°C puis cristallisation jaune progressive. Après une heure sous agitation à température ambiante, 729 mg (5,4 mMoles) de bromométhyl cyclopropane sont ajoutés et l'agitation est poursuivie pendant 3 h 30. La solution orangé obtenue est versée dans 50 ml d'eau. L'huile qui décante est extraite deux fois par l'acétate d'éthyle, puis lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Après filtration, le solvant est éliminé sous vide.

La purification est effectuée par chromatographie sur colonne de 27 g de silice (éluant : acétate d'éthyle:50, hexane:50, fractions de 7 ml).

Les fractions 9 à 21 sont réunies et amenées à sec sous vide. Le résidu huileux est cristallisé dans l'éther isopropylique (Poids : 723 mg - Rendement : 73,7 % - Point de fusion : 114°C).

C.C.M. (silice) acétate d'éthyle:70, hexane:30 - R<sub>f</sub> : 0,35 (UV:254 nm).

Pureté radiochimique : 99,5 % - activité spécifique : 5,8 mCi/mMole.

I.R. (KBr) C=O 1670 cm<sup>-1</sup> ; C=C 1610 cm<sup>-1</sup> - U.V. (éthanol 95°)

λ max. : 246 nm (ε 18.700) - R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ : 0,6 (m, 4H, CH<sub>2</sub> cyclopropane) ; 1,5 (m, 1H, CH cyclopropane) ; 3,8 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>) ; 4,05 (d, 2H, CH<sub>2</sub>N) ; 6,7 à 7,6 (m, 8H, aromatiques).

#### REFERENCES

- 1- P. Fabre S.A., Brevet français n° 2.368.278 (1976)
- 2- Pitet G., Mouzin G., Cousse H., P. Fabre S.A. brevet français n° 2.383.176 (1977)
- 3- Pitet G., Cousse H., Mouzin G., Brevet français dépôt n° 83.06107
- 4- Pitet G., Cousse H., Mouzin G., Boll. Chim. Farm. 119, 469 (1980)
- 5- Lacetfields W.B. (Lilly), Brevet US n° 3.948.894 (1976)
- 6- Chang P.K. et Ulbricht T.L.V., J. Am. Chem. Soc., 80, 976, (1958)