

DELARGE-33

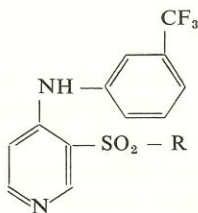
Nouveaux anti-inflammatoires dérivés de la pyridine,

par

J. DELARGE (*)

Institut de Pharmacie, Université de Liège, 3, rue Fusch, Liège.

RÉSUMÉ. — Une nouvelle préparation de l'acide hydroxy-4 pyridinesulfonique-3 est décrite. La synthèse de l'acide chloro-4 pyridinesulfonique-3 et de plusieurs dérivés fonctionnels a été réalisée. Plusieurs substances de formule générale



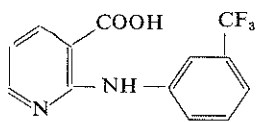
ont été préparées et soumises à l'expérimentation pharmacologique. Certaines d'entre elles ont montré des propriétés anti-inflammatoires remarquables.

Lors de travaux antérieurs, nous avons pu démontrer que l'activité anti-inflammatoire de l'acide niflumique (I) était conservée, voire même exaltée, quand la *m*-trifluorométhylaniline était greffée en position 4 plutôt qu'en position 2 sur le noyau pyridinique [3]. Cette même constatation avait d'ailleurs été faite par les chercheurs de l'American Cyanamid Co. qui ont ainsi préparé la triflocine (II) [1]. En plus de ses remarquables propriétés anti-inflammatoires, cette substance était douée d'une activité diurétique intense.

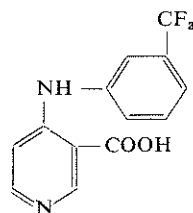
(*) Manuscrit reçu le 27 octobre 1972.

Tirés à part : J. DELARGE (à l'adresse ci-dessus).

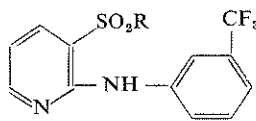
Ayant pour notre part préparé un certain nombre de dérivés sulfonés (III) correspondant à l'acide *niflumique* et ayant constaté que pour certains d'entre eux, l'activité pharmacologique était très intéressante [4], nous avons essayé de réaliser la synthèse de quelques dérivés de l'acide anilino-4 pyridinesulfonique-3 (IV).



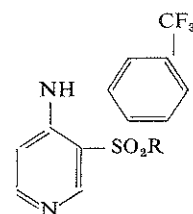
I



II



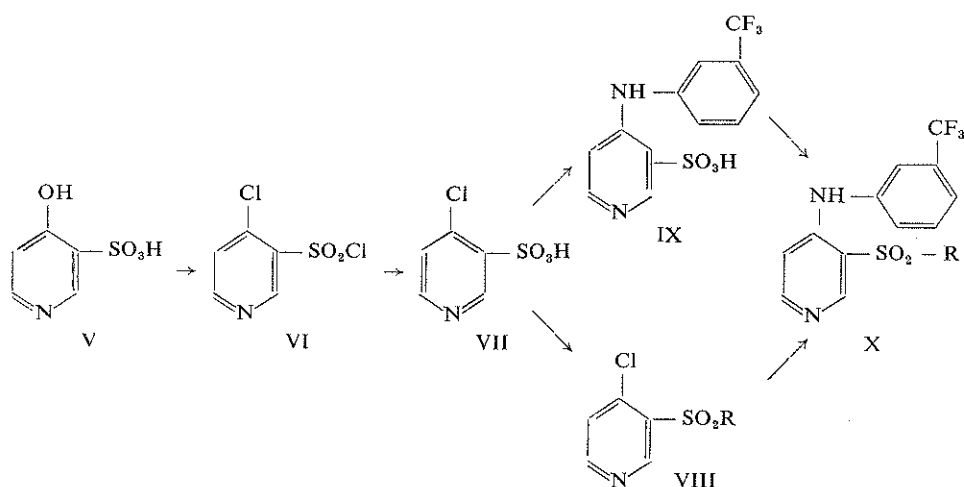
III



IV

Pour aborder ce problème, il nous fallait en premier lieu réaliser la synthèse de l'acide chloro-4 pyridinesulfonique-3, substance qui, à notre connaissance, n'avait pas encore été préparée. Cependant, on trouve décrit l'isolement de l'acide hydroxy-4 pyridinesulfonique-3 (V) qui provenait soit d'une sulfonation directe de l'hydroxy-4 pyridine par l'acide sulfurique, soit d'une diazotation et décomposition subséquente du diazonium de l'acide amino-4 pyridinesulfonique-3 [5]. Ces techniques n'ont pas donné satisfaction. En effet, quelle que soit la voie d'accès utilisée, les rendements étaient toujours très faibles. En remplaçant, lors de la sulfonation de l'hydroxy-4 pyridine, l'acide sulfurique par de l'oléum à 20 % d'anhydride sulfurique et en ajoutant du sulfate mercurique comme catalyseur, on obtient cependant des rendements en acide hydroxy-4 pyridinesulfonique-3 variant entre 30 et 50 %. Le traitement de ce dernier par le mélange d'oxychlorure et de pentachlorure de phosphore donne naissance au chloro-4 pyridine sulfochlorure-3 (VI) qui peut être aisément transformé soit en acide chloro-4 pyridinesulfonique (VII), soit en chloro-4 pyridinesulfonamide-3 substitué ou non (VIII).

On peut dès lors faire réagir la *m*-trifluorométhylaniline avec l'acide chloro-4 pyridinesulfonique-3 en présence de poudre de cuivre et on obtient ainsi l'acide *m*-trifluorométhylanilino-4 pyridinesulfonique-3 (IX). Pour préparer les amides correspondants, deux techniques peuvent être envisagées. La première consiste à condenser les chloro-4 pyridinesulfonamides-3 (VIII) avec la *m*-trifluorométhylaniline. La seconde fait réagir l'acide *m*-trifluorométhylanilino-4 pyridinesulfonique-3 (IX) avec le mélange $\text{OPCl}_2/\text{PCl}_5$; le sulfochlorure obtenu est alors traité par un excès de solution d'amine.

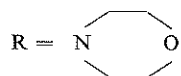


C'est ainsi qu'ont été préparés, en plus de IX, les produits suivants qui diffèrent entre eux par la nature de R, dans la formule générale X :

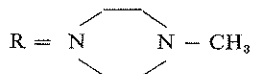
XI. *m*-trifluorométhylanilino-4 pyridinesulfonamide-3 où R = NH₂.

XII. *m*-trifluorométhylanilino-4 pyridineméthylsulfonamide-3 où R = N $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

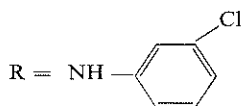
XIII. *m*-trifluorométhylanilino-4 morpholinosulfonyl-3 pyridine :



XIV. *m*-trifluorométhylanilino-4 (méthyl-4 pipérazinyl-1 sulfonyl)-3 pyridine :



XV. *m*-trifluorométhylanilino-4 N-(*m*-chlorophényl)sulfonamido-3 pyridine :



Toutes ces substances ont été soumises à l'expérimentation pharmacologique en vue de détecter une action anti-inflammatoire ou diurétique éventuelle (1). Si aucun

1. Nous remercions le docteur GEORGES, des Laboratoires Christiaens S. A. qui a bien voulu se charger des essais pharmacologiques.

pouvoir diurétique intéressant n'a pu être mis en évidence, il n'en va pas de même en ce qui concerne l'activité anti-inflammatoire qui s'est révélée, dans certains tests et pour plusieurs produits, supérieure à celle enregistrée avec des médicaments tels que l'acide niflumique ou la phénylbutazone (2).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

ACIDE HYDROXY-4 PYRIDINESULFONIQUE-3 (V)

Dans un ballon de 500 ml à 3 tubulures, muni d'un réfrigérant à reflux, d'un agitateur et d'un entonnoir à introduction de poudre, on place 2 g de HgSO_4 et 200 g d'oléum à 20 % de SO_3 . On introduit lentement et sous bonne agitation 40 g d'hydroxy-4 pyridine. On chauffe pendant 3 à 5 heures entre 180° et 200°, en continuant d'agiter.

Après refroidissement, on verse le mélange sur 200 g de glace, puis on dilue à 2 litres avec de l'eau. On neutralise la solution par addition de CaCO_3 et on filtre. On lave le précipité de CaSO_4 à l'eau bouillante et les eaux de lavage sont réunies au filtrat. Après concentration à environ 1 litre, on alcalinise nettement par Ba(OH)_2 , on porte à l'ébullition, on filtre et on lave le précipité. Le filtrat additionné des eaux de lavage est passé sur une colonne d'Amberlite I.R. 120 et l'éluat acide est concentré sous dépression. Le résidu d'évaporation encore humide est additionné de 300 ml d'acétone : on laisse cristalliser. Le produit recueilli sur filtre est lavé à l'acétone et séché. Il se présente sous forme de petites aiguilles blanches. F 305°.

Rendement : 30-50 %.

CHLORO-4 PYRIDINESULFOCHLORURE-3 (VI)

On chauffe à 140° pendant 4 heures, 10 g de V avec 40 g de PCl_5 et 40 g de OPCl_3 . On distille sous vide OPCl_3 et le résidu sirupeux obtenu est versé sur 200 g de glace pilée. On extrait la solution à trois reprises avec chaque fois 300 ml d'éther. Après dessiccation du solvant et évaporation, on obtient VI brut qui peut être utilisé tel quel pour l'obtention des sulfonamides, des sulfones ou de VII. On peut toutefois le purifier par distillation en recueillant la fraction qui passe entre 120° et 122° sous une pression de 1 mm de Hg.

ACIDE CHLORO-4 PYRIDINESULFONIQUE-3 (VII)

a) On fait bouillir VI brut isolé plus haut avec de l'eau jusqu'à disparition des gouttes huileuses. On ajoute un peu de charbon actif. On fait bouillir encore quelques minutes, on filtre et on concentre le filtrat sous dépression.

b) Au lieu d'extraire le sulfochlorure à l'éther, on peut aussi, après distillation de OPCl_3 , reprendre par de l'eau et faire bouillir avec un excès de CaCO_3 . Après filtration et passage sur Amberlite I.R. 120, il suffit d'évaporer sous dépression. F 335°.

Rendement à partir de V : ± 80 %.

2. Un brevet Ciba-Geigy, signalant l'activité anti-inflammatoire des dérivés IX et X, a paru entre temps [2].

Analyse élémentaire :

	Calculé	Trouvé
C.....	31,03	30,89
H.....	2,08	2,21
N.....	7,24	7,40
S.....	16,57	16,53
Cl.....	18,32	18,27

CHLORO-4 PYRIDINESULFONAMIDE-3 (VIII où R = NH₂)

On reprend VI brut isolé précédemment par 50 ml de dioxane et cette solution est introduite goutte à goutte et sous agitation dans un excès d'ammoniaque concentrée. Après 1/4 d'heure, on évapore à sec sous dépression et on reprend le résidu par 30 ml d'eau, VIII reste insoluble tandis que les sels ammoniques passent en solution. On filtre et on lave avec 10 ml d'eau froide. Le produit qui se présente sous forme de cristaux blanc jaunâtre peut être recristallisé dans l'eau. On le sèche sous vide à température ordinaire sinon le produit jaunit en se condensant sur lui-même. F 158°. Rendement à partir de V : ± 80 %.

Analyse élémentaire :

	Calculé	Trouvé
C.....	31,17	31,03
H.....	2,62	2,87
N.....	14,54	14,39
S.....	16,54	16,80
Cl.....	18,40	18,33

Remarque. — Il suffit de remplacer NH₂ par NHR'' pour obtenir des chloro-4 pyridine sulfonamides substitués ou sulfones.

ACIDE *m*-TRIFLUOROMÉTHYLANILINO-4 PYRIDINESULFONIQUE-3 (IX)

On chauffe à 150° pendant 4 heures, 0,1 mole de VII avec 0,2 moles de *m*-trifluorométhylaniline et un peu de poudre de cuivre. Après refroidissement, on triture la masse avec de l'acétone et un peu d'eau, on chauffe éventuellement puis on ajoute un excès d'eau. La dissolution est pratiquement complète. On ajuste le pH entre 4 et 5 et on filtre pour éliminer le cuivre. Par évaporation de l'acétone, IX cristallise. Après recristallisation dans l'alcool dilué en présence de charbon, on obtient un produit blanc. F 267°.

Rendement : ± 60 %.

Analyse élémentaire :

	Calculé	Trouvé
C.....	45,28	45,52
H.....	2,85	2,99
N.....	8,80	8,71
S.....	10,07	10,15

m-TRIFLUOROMÉTHYLANILINO-4 PYRIDINESULFONAMIDE-3 (XI)

a) On chauffe pendant 30 minutes à 130°, 10 g de PCl₅ et 10 g de OPCI₅. On distille ensuite l'oxychlorure et on reprend le résidu par de l'acétone (± 30 ml). Cette solution est

introduite goutte à goutte dans un excès d'ammoniaque concentrée. Par évaporation de NH_3 et de l'acétone, XI cristallise. On le recristallise dans l'alcool dilué en présence de charbon. Un produit trop coloré peut être purifié par dissolution dans l'acide chlorhydrique ou dans une solution d'hydroxyde sodique. Ces solutions seront traitées à chaud par du charbon actif. Après filtration, le pH est ramené vers 7. Le sulfonamide précipite.

Rendement : $\pm 70\%$.

b) On mélange 0,1 mole de VIII avec 0,2 moles de *m*-trifluorométhylaniline et un peu de poudre de cuivre. On chauffe lentement en contrôlant la température. Vers 100° , il se produit un échauffement spontané et le thermomètre indique rapidement 150° . On maintient la température entre 140° et 150° pendant 15 minutes. Après refroidissement, le résidu est trituré avec la solution de NaOH à 10 %, en chauffant éventuellement. La solution alcaline est extraite à l'éther pour éliminer la *m*-trifluorométhylaniline en excès. Par neutralisation de la solution alcaline préalablement traitée au charbon, XI cristallise. F 204° .

Rendement : $\pm 80\%$.

Analyse élémentaire :

	Calculé	Trouvé
C.....	45,43	45,70
H.....	3,18	3,27
N.....	10,11	10,15
S.....	13,24	13,12

m-TRIFLUOROMÉTHYLANILINO-4 MÉTHYLSULFONAMIDO-3 PYRIDINE (XII)

On utilise de préférence la méthode a) indiquée pour la préparation de XI, mais en remplaçant l'ammoniaque concentrée par une solution aqueuse à 30 % de NH_2CH_3 . Après 1/2 heure de repos, on concentre sous dépression et XII précipite. On le fait recristalliser dans l'éthanol dilué. F 183° .

Rendement : 60-70 %.

Analyse élémentaire :

	Calculé	Trouvé
C.....	47,13	47,15
H.....	3,65	3,49
N.....	12,68	12,82
S.....	9,68	9,48

m-TRIFLUOROMÉTHYLANILINO-4 MORPHOLINOSULFONYL-3 PYRIDINE (XIII)

Voir préparation a) pour XI, en remplaçant l'ammoniaque par une solution aqueuse à 30 % de morpholine.

On prépare le sulfochlorure de IV comme il est décrit dans les exemples précédents ; on le reprend par de l'acétone et on le décompose dans un excès de solution aqueuse à 30 % de morpholine. Après repos d'une 1/2 heure et évaporation partielle, XIII se sépare, généralement sous forme d'un précipité huileux. Ce dernier est dissous dans l'alcool absolu et on ajoute du benzène. On évapore sous dépression et la sulfone cristallise. On peut faire recristalliser le produit dans l'éther de pétrole ou dans l'éthanol dilué (P. E. 100° - 140°). F 128° .

Rendement : 60-70 %.

Analyse élémentaire :

	Calculé	Trouvé
C.....	49,61	49,39
H.....	4,16	4,11
N.....	10,85	10,93
S.....	8,28	8,38

m-TRIFLUOROMÉTHYLANILINO-4 (MÉTHYL-4 PIPÉRAZINYL-1 SULFONYL)-3 PYRIDINE
(XIV)

La technique est identique à celle de l'exemple précédent mais on décompose le sulfochlorure dans une solution aqueuse à 30 % de N-méthylpipérazine. Le précipité huileux obtenu est dissous dans l'alcool chaud. Par addition d'eau à la solution chaude jusqu'à trouble permanent, on obtient après refroidissement des cristaux de XIV. F 112°.

Rendement : 60 %.

Analyse élémentaire :

	Calculé	Trouvé
C.....	50,99	50,80
H.....	4,78	4,91
N.....	13,99	13,69
S.....	8,01	8,12

m-TRIFLUOROMÉTHYLANILINO-4 PYRIDINE N-(*m*-CHLOROPHÉNYL)SULFONAMIDE-3
(XV)

Le sulfochlorure obtenu à partir de 10 g de IX est repris par 30 ml d'acétone et 30 ml de pyridine. Il se forme parfois un précipité abondant que l'on élimine par filtration. La solution est alors décomposée goutte à goutte dans une solution à 10 % de métachloraniline dans l'acétone, 2 moles d'amine étant utilisées pour 1 mole d'acide sulfonique de départ. On laisse réagir le mélange pendant 1/2 heure sous agitation, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris par HCl dilué. Le mélange est agité vigoureusement et XV se sépare sous forme d'un précipité fortement coloré. Il est purifié par dissolution dans l'alcool, chauffage en présence de charbon actif, filtration et précipitation par addition d'eau.

Pour obtenir un produit bien cristallin, on dissout le précipité peu coloré dans un mélange d'alcool absolu et de benzène (100 ml/100 ml). On évapore à 100 ml et on ajoute 100 ml d'éther de pétrole (Eb. 100°-140°). On distille le mélange à la température ordinaire. On peut si nécessaire faire recristalliser XV dans l'éther de pétrole (Eb. 100°-140°). F 138° C.

Rendement : 50-60 %.

Analyse élémentaire :

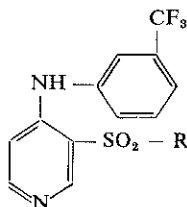
	Calculé	Trouvé
C.....	50,33	50,40
H.....	3,06	3,27
N.....	9,82	10,00
S.....	7,49	7,38
Cl.....	8,29	8,24

SUMMARY

New anti-inflammatory derivatives of pyridine,

by J. Delarge (Liège).

A new preparation of hydroxy-4 pyridine sulfonic-3 acid is described. The synthesis of chloro-4 pyridine sulfonic-3 acid and several functional derivatives has been achieved. Several substances having the general formula :



have been prepared and submitted to pharmacological experimentation. Some of these products exhibited remarkable anti-inflammatory properties.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AMERICAN CYANAMID Co. Neth. appl. 6.604.123 (Cl C 07 d), 29 novembre 1966.
- [2] CIBA-GEIGY. Brevet belge 758.749 (Cl C 07 d), 10 mai 1971.
- [3] DELARGE (J.) et LAPIÈRE (C. L.). *J. Pharm. Belgique*, 1973, 28 (3), p. 283.
- [4] DELARGE (J.). *Acta Poloniae pharmaceutica*, 1973, 30, p. 241.
- [5] KOENIGS (E.) et JONGFER (O.). *Ber.*, 1924, 357, p. 2080.