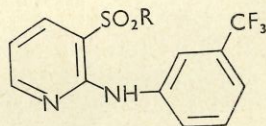


J. Delarge *

SYNTHESE ET ASPECT PHARMACOLOGIQUE DE QUELQUES PYRIDINES N-ACYL SULFONAMIDES-3 DIVERSEMMENT SUBSTITUEES EN POSITION 2

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Institut de Pharmacie, Université de Liège
Chef: prof. C. L. Lapière

Nous avons précédemment synthétisés et soumis au criblage pharmaco-
logique, quelques substances répondant à la formule générale suivante:



dans laquelle R pouvait varier de façon à conférer aux molécules pré-
parées ~~certains~~ un éventail de potentiel acido-basique et de polarité aussi
étendu que possible (1). Les mêmes travaux avaient été réalisés sur les
isomères substitués en position 3,4 (2) et en position 2,5 (3).

La question avait d'ailleurs été traitée de façon plus exhaustive sur
les dérivés 3,4 disubstitués qui avaient paru les plus actifs; dans cette
classe de composés, le substituant trifluorométhylphényl avait été rem-
placé de différentes manières (4, 5). Au cours de ce travail, nous avons
pu mettre en évidence, à côté de propriétés antiinflammatoires marquées,
une activité diurétique comparable, pour certaines substances, à celle
de la Furosemide. Il apparaissait que les produits porteurs d'une fonction
N-acétylsulfonamide ou N-propionylsulfonamide étaient les plus intéres-
sants dans ces deux domaines pharmacologiques.

Un brevet Ciba-Geigy récent (6) décrivait quelques dérivés des acides
phénylamino-2 pyridinesulfonique-3 et faisait état pour ces substances
d'un pouvoir diurétique important et d'une activité antiinflammatoire
mitigée. Nous avons pensé qu'il serait dès lors fort utile de développer
nos travaux dans cette série, et en tout cas de tenter de préparer un
certain nombre de pyridines N-acylsulfonamides-3 diversément substi-
tuées en position 2. Nous avons choisi comme agents d'acylation les anhy-
drides acétiques et propioniques qui avaient conférés aux dérivés des
pyridines 3,4 disubstituées des activités intenses.

* Ce travail a été réalisé dans le cadre du contrat de recherches n° 20526 subsidié
par le F. R. S. M.

D'une manière générale, la synthèse de ces dérivés n'a pas présenté de difficulté particulière sauf pour la condensation de la dichloro-2,6 aniline avec le chloro-2 pyridinesulfonamide-3. Dans ce cas précis, la méthode de choix consiste à faire réagir en vase clos, vers 170°C, un équivalent d'acide chloro-2 pyridinesulfonique-3 avec deux équivalents de dichloro-2,6 aniline afin d'isoler dans un premier stade l'acide (dichloro-2,6 anilino)-2 pyridinesulfonique-3. Par traitement de ce dernier par le mélange pentachlorure -oxychlorure de phosphore, puis par l'ammoniaque, on obtient le sulfonamide correspondant qui peut être acylé selon la méthode habituelle.

Dans les autres cas, la voie d'accès la plus rapide et la plus rentable consiste à faire réagir un équivalent de chloro-2 pyridinesulfonamide-3 avec deux équivalents d'aniline substituée ou avec un équivalent d'aniline et un poids égal de propylèneglycol.

Bien que les rendements soient généralement moins bons, il est également possible de condenser directement le chloro-2 pyridine N-acylsulfonamide-3 avec l'aniline envisagée.

Toutes ces réactions sont effectuées à des températures comprises entre 140 et 200°C et dans tous les cas la poudre de cuivre est utilisée comme un catalyseur.

La recherche d'une activité diurétique et d'un pouvoir antiinflammatoire éventuel a été effectuée sur toutes les molécules préparées mais, contrairement aux affirmations du brevet Ciba-Geigy, aucune augmentation de la diurèse n'a pu être mise en évidence ni avec les sulfonamides libres, ni avec les N-acylsulfonamides. Par contre, dans les tests de l'oedème à la carragénine, des activités importantes ont été constatées. Parmi les molécules les plus actives, plusieurs ont été soumises au test de l'arthrite à l'adjuvant de Freund et quelques résultats encourageants ont été obtenus.

En analysant les valeurs obtenues dans les différents tests pharmacologiques, on peut constater que tous les dérivés de la pyridine-2,3 disubstituées sont dénués de tout pouvoir diurétique. En ce qui concerne l'activité antiinflammatoire, les disubstitutions sur le phényl en position 2,4 et 2,5 semblent particulièrement désavantageuses. Par ailleurs, dans de nombreux cas, les sulfonamides paraissent plus actifs que les N-acylsulfonamides. Cette dernière constatation qui est en contradiction apparente avec les observations faites sur les isomères de la pyridine 3,4-disubstituée (4) s'explique peut être par le potentiel d'acidité plus important dans les isomères de la pyridine 2,3 disubstituée. Dans cette hypothèse, le pK du sulfonamide serait plus proche du pK idéal dans les isomères 2,3 alors que ce serait celui des N-acylsulfonamides dans les isomères 3,4.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Préparation d'acide (dichloro-2,6 anilino)-2 pyridinesulfonique-3

On chauffe en vase clos pendant 10 H à 175°C 0,1 mole d'acide chloro-2 pyridinesulfonique-3 avec 0,2 mole de dichloro-2,6 aniline et 200 mg de poudre de cuivre. La masse refroidie est triturée avec le mélange de 150 cm³ d'alcool et de 800 cm³ d'eau. On additionne NaHCO₃ en excès et on agite pendant 2 heures en présence de charbon adsorbant. Après filtration, on acidifie par HCl et on évapore à 500 cm³. Le produit cristallise.

Rendement: 30—50%.

II. *Préparation d'anilino-2 pyridinesulfonamide-3*

a) On chauffe sous azote le mélange de 0,1 mole de chloro-2 pyridinesulfonamide-3 avec 0,2 mole d'aniline substituée et 200 mg de poudre de cuivre. Entre 140 et 200°C, selon les anilines mises en oeuvre, il se produit une réaction exothermique. On maintient le mélange pendant 30 minutes supplémentaires à une température de 160°C. La masse refroidie est triturée avec un excès de solution de soude à 10% et l'aniline qui n'a pas réagi est extraite à l'éther. Certains sels sodiques de sulfonamide sont peu solubles dans l'eau (ex.: sel sodique du (dichloro-2,3 anilino)-2 pyridine sulfonamide-3). Dans ces cas, il est préférable, quand c'est possible, d'entraîner l'excès d'aniline à la vapeur d'eau. On décolore la solution alcaline au charbon, et on amène vers pH 7. Les sulfonamides cristallisent.

Rendement: 50—80%.

b) Au lieu d'utiliser 0,2 mole d'aniline, on peut employer 0,1 mole et le même poids de propylèneglycol. Dans ce cas, il n'y a pratiquement pas d'excès d'aniline à éliminer, et après purification au charbon en milieu alcalin, il suffit de neutraliser pour obtenir la cristallisation des sulfonamides.

Rendement: 60—70%.

c) On chauffe pendant 1 h à 130—140°C, 10 g d'acide anilino-2 pyridinesulfonique-3 avec 10 g de PCl_5 et 10 cm³ de $OPCl_3$. On distille sous vide l'oxychlorure de phosphore et on reprend le résidu par 50 cm³ d'un solvant comme le dioxane, le tétrahydrofurane ou l'acétone. La solution de sulfochlorure est décomposée à froid dans un excès d'ammoniaque. Après 30 minutes de repos, on évapore à petit volume. Le sulfonamide brut est filtré et recristallisé dans l'alcool dilué.

Rendement: 60—80%.

III. *Préparation d'anilino-2 pyridine-N acylsulfonamide-3*

a) On fait réagir à froid, pendant 2 à 3 heures et sous agitation, 1 partie d'anilino-2 pyridinesulfonamide-3 avec 5 parties de pyridine et 5 parties d'anhydride acétique ou propionique. On verse le mélange dans un excès de solution de NaOH à 10%. On élimine un insoluble éventuel par filtration et on amène le pH vers 4—5. On laisse cristalliser. Le produit brut est traité par un excès de solution hydroalcoolique (3 : 1) de $NaHCO_3$ à 5%. Par agitation prolongée en présence de charbon adsorbant l'acylsulfonamide passe en solution et on obtient par filtration un liquide limpide et peu coloré. On amène de pH vers 4—5 et le produit cristallise.

Rendement: 60—80%.

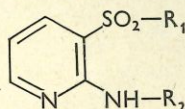
b) On condense 0,01 mole de chloro-2 pyridine N-acylsulfonamide-3 avec 0,01 mole d'aniline substituée et quelques mg de poudre de cuivre. On chauffe lentement le mélange homogène en surveillant la température. Vers 150°C, il se produit un échauffement spontané. On arrête immédiatement le chauffage. On reprend la masse refroidie par une solution hydroalcoolique (3 : 1) de $NaHCO_3$ à 5% et on continue les opérations comme sous III.a). En opérant de cette façon, on évite une hydrolyse trop importante de la fonction acylsulfonamide, mais de toute manière, on trouve toujours à côté du produit acylé une quantité plus ou moins importante de sulfonamide libre qui est éliminé par le traitement au $NaHCO_3$.

Rendement: 25—50%.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

La synthèse de toute une série de pyridine N-acylsulfonamide-3 porteurs en position 2 de différents substituants a été réalisée. Contrairement à ce dont faisait état un brevet Ciba-Geigy, aucune activité diu-

Tableau I
Renseignements chimiques



N° du produit	R ₁	R ₂	P. F.	Méthode de préparation préférée
JDL 325	NH ₂	C ₆ H ₄ Cl (2)	156—158	IIa
JDL 326	NHCOCH ₃	C ₆ H ₄ Cl (2)	155—157	IIIa
JDL 327	NHCOCH ₂ CH ₃	C ₆ H ₄ Cl (2)	126—128	IIIa
JDL 265	NH ₂	C ₆ H ₄ Cl (3)	147—149	IIa et b
JDL 293	NHCOCH ₃	C ₆ H ₄ Cl (3)	144—146	IIIa
JDL 269	NHCOCH ₂ CH ₃	C ₆ H ₄ Cl (3)	141—143	IIIa
JDL 294	NH ₂	C ₆ H ₄ Cl (4)	176—178	IIa et b
JDL 295	NHCOCH ₃	C ₆ H ₄ Cl (4)	178—180	IIIa
JDL 296	NHCOCH ₂ CH ₃	C ₆ H ₄ Cl (4)	155—157	IIIa
JDL 322	NH ₂	C ₆ H ₄ NO ₂ (3)	207—209	IIa
JDL 323	NHCOCH ₃	C ₆ H ₄ NO ₂ (3)	199—201	IIIa
JDL 324	NHCOCH ₂ CH ₃	C ₆ H ₄ NO ₂ (3)	173—175	IIIa
JDL 268	NH ₂	C ₆ H ₄ NO ₂ (4)	243—245	IIa
JDL 312	NHCOCH ₃	C ₆ H ₄ NO ₂ (4)	244—246	IIIa
JDL 313	NHCOCH ₂ CH ₃	C ₆ H ₄ NO ₂ (4)	242—244	IIIa
JDL 266	NH ₂	C ₆ H ₃ CH ₃ (2) Cl (3)	170—172	IIa et b
JDL 297	NHCOCH ₃	C ₆ H ₃ CH ₃ (2) Cl (3)	166—168	IIIa
JDL 298	NHCOCH ₂ CH ₃	C ₆ H ₃ CH ₃ (2) Cl (3)	142—144	IIIa
JDL 299	NH ₂	C ₆ H ₃ CF ₃ (3) Cl (4)	171—173	IIb
JDL 300	NHCOCH ₃	C ₆ H ₃ CF ₃ (3) Cl (4)	195—197	IIIa
JDL 301	NHCOCH ₂ CH ₃	C ₆ H ₃ CF ₃ (3) Cl (4)	185—187	IIIa
JDL 302	NH ₂	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,3)	185—187	IIb
JDL 308	NHCOCH ₃	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,3)	165—167	IIIa
JDL 309	NHCOCH ₂ CH ₃	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,3)	167—169	IIIa
JDL 314	NH ₂	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,4)	201—203	IIa et b
JDL 315	NHCOCH ₃	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,4)	171—173	IIIa
JDL 316	NHCOCH ₂ CH ₃	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,4)	155—157	IIIa
JDL 317	NH ₂	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,5)	210—212	IIa et b
JDL 318	NHCOCH ₃	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,5)	216—218	IIIa
JDL 319	NHCOCH ₂ CH ₃	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,5)	183—185	IIIa
JDL 320	OH	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,6)	340—342	I
JDL 321	NH ₂	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,6)	195—197	IIc
JDL 328	NHCOCH ₃	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,6)	188—190	IIIa et b
JDL 329	NHCOCH ₂ CH ₃	C ₆ H ₃ Cl ₂ (2,6)	192—194	IIIa et b
JDL 267	NH ₂	C ₆ H ₃ Cl ₂ (3,4)	190—192	IIa et b
JDL 303	NHCOCH ₃	C ₆ H ₃ Cl ₂ (3,4)	178—180	IIIa
JDL 304	NHCOCH ₂ CH ₃	C ₆ H ₃ Cl ₂ (3,4)	153—155	IIIa
JDL 305	NH ₂	C ₆ H ₃ Cl ₂ (3,5)	214—216	IIa et b
JDL 306	NHCOCH ₃	C ₆ H ₃ Cl ₂ (3,5)	206—208	IIIa
JDL 307	NHCOCH ₂ CH ₃	C ₆ H ₃ Cl ₂ (3,5)	180—182	IIIa
JDL 330	NH ₂		105—107	IIa et b
JDL 331	NHCOCH ₃		73—75	IIIa
JDL 332	NHCOCH ₂ CH ₃		120—122	IIIa

Les analyses élémentaires habituelles ont été pratiquées sur toutes ces substances et les résultats obtenus sont en accord avec les valeurs généralement admises pour ces dosages.

Tableau II
Renseignements pharmacologiques *)

Produit 100 mg/kg	Test à la carragénine % d'inhibition de l'enflure	Test de l'arthrite à l'adj. Freund % d'inhibition de l'enflure	
		Arthrite primaire (patte ipsilatérale)	Arthrite secondaire (patte controlatérale)
Acide niflumique	42	43	72
Acide méthiazinique	46	47	76
Phénylbutazone	41	64	87
JDL 325	77	40	62
JDL 326	26		
JDL 327	49	49	73
JDL 265	30		
JDL 293	25		
JDL 269	1		
JDL 294	39		
JDL 295	36		
JDL 296	41		
JDL 397	39		
JDL 383	26		
JDL 324	33		
JDL 268	20		
JDL 312	23		
JDL 313	0		
JDL 266	22		
JDL 297	30		
JDL 298	48	42	76
JDL 299	61	26	56
JDL 300	50	30	36
JDL 301	47	29	50
JDL 302	51	47	84
JDL 308	28		
JDL 309	36		
JDL 314	42		
JDL 315	0		
JDL 316	0		
JDL 317	18		
JDL 318	0		
JDL 319	0		
JDL 320	40		
JDL 321	18		
JDL 328	8		
JDL 329	50	33	76
JDL 267	50	34	75
JDL 303	25		
JDL 304	14		
JDL 305	50	35	69
JDL 306	27		
JDL 307	22		
JDL 330	36		
JDL 331	24		
JDL 332	45		

*) Nous remercions le Docteur Georges qui a bien voulu se charger de l'expérimentation pharmacologique.

rétique n'a pu être mise en évidence. Par contre, tant au test à la carragénine qu'à celui de l'arthrite à l'adjuvant de Freund, des propriétés antiinflammatoires intéressantes ont été enregistrées. D'une manière générale, toutes ces substances paraissent peu toxiques.

Ж. Деларж

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕКОТОРЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ N-АЦИЛСУЛЬФОАМИД-3 ПИРИДИНОВ, ЗАМЕЩЕННЫХ
В ПОЛОЖЕНИИ 2

Содержание

Был проведён синтез ряда N-ацилсульфонамид пиридинов. Несмотря на то, что патент Ciba-Geigy отмечал диуретическое действие подобных веществ, полученные производные не оказывают такого действия. Но зато несколько производных, описанных в этой статье, оказывало противовоспалительное действие (исследование на крысах на основе 2 экспериментальных моделей).

J. Delarge

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF SOME N-ACYL
PYRIDINE-3-SULPHONAMIDES SUBSTITUTED AT POSITION 2

Summary

Some N-acyl pyridine-3-sulphonamides have been synthesized. In spite of diuretic action mentioned for analogical compounds in a Ciba-Geigy patent, the obtained compounds were found to lack such an action. On the other hand, some of them have been shown to display the antiinflammatory effect in rats.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Delarge J.*: Acta Polon. Pharm. 33, 241 (1973). — 2. *Delarge J.*: Ann. Pharm. Franç. 31, 467 (1973). — 3. *Delarge J.*: Il Farmaco, ed. sc. 29, 101 (1974). — 4. *Delarge J., Lapière C. L.*: Ann. Pharm. Franç. (à paraître). — 5. *Delarge J.*: Bull. de l'Académie Royale de Médecine de Belgique vol. 47, No 3 (1974). — 6. *Mizzoni R. H.* et al. pour Ciba-Geigy U.S. Patent 3,671,512 (20 juin 1972).

Reçu: 8. 4. 1975.

L'adresse de l'auteur: 3, rue Fusch, B-4000 Liège.