

J. Delarge*

QUELQUES DERIVÉS SULFONÉS DE LA PYRIDINE SYNTHÈSES ET ACTIVITÉ ANTIINFLAMMATOIRE

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique Organique Université de Liège

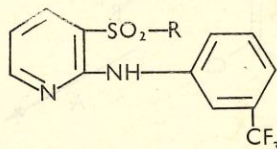
Les synthèses de l'acide m-trifluorométhylanilino-2 pyridinesulfonique-3, de sa sulfonamide, de quelques alkyl et aryl sulfonamides, de la morpholinosulfone et de la N-méthylpypérazinosulfone correspondantes sont décrites. L'action antiinflammatoire des nouveaux dérivés a été examinée. Certains produits paraissent très intéressants dans ce domaine.

L'introduction de l'acide niflumique en thérapeutique antiinflammatoire avait déjà retenu toute notre attention et nous nous sommes efforcés de synthétiser les isomères de position de ce médicament afin de rechercher une action antiinflammatoire éventuelle dans ces nouveaux dérivés (1).

De plus, de nombreux auteurs ont fait subir à la fonction carboxylique diverses transformations; c'est ainsi qu'ils ont synthétisé notamment des nitriles, des amides substituées ou non, et de esters (2—4).

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de préparer des substances qui, tout en conservant une relation évidente avec l'acide niflumique, en différerait cependant notablement par la nature du groupe fonctionnel sur l'hétérocycle.

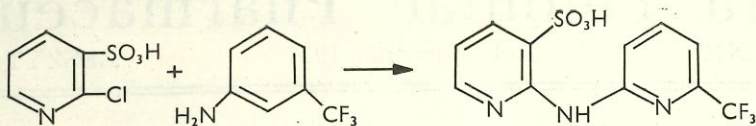
C'est ainsi que nous avons mis au point la synthèse de toute une série de dérivés sulfonés dont la formule générale est la suivante:



Comme pour la synthèse de l'acide niflumique, la matière première est constituée par le dérivé chloré en 2 correspondant, que l'on fait réagir avec la m-trifluorométhylaniline.

Dans le passé, nous avons déjà réalisé la synthèse de l'acide chloro-2 pyridinesulfonique-3 en appliquant une réaction de Meerwein à l'amino-3

* Chef de travaux, Université de Liège — Institut de Pharmacie 5, rue Fusch, Liège.



chloro-2 pyridine (5). Toutefois, les rendements de cette opération restaient fort variables. En changeant les conditions opératoires et notamment en réalisant la diazotation en présence du mélange acide acétique: acide chlorhydrique et en diminuant autant que possible les quantités d'eau ajoutées pendant la réaction, nous avons pu mettre au point une technique qui permet d'obtenir l'acide chloro-2 pyridinesulfonique-3 avec un rendement constant de 75 à 85%.

Les substances préparées diffèrent entre elles d'après la nature de —R dans la formule générale:

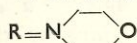
I. acide m-trifluorométhylanilino-2 pyridinesulfonique-3: R = H

II. m-Trifluorométhylanilino-2 pyridinesulfonamide-3: R = NH₂

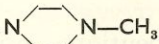
III. m-Trifluorométhylanilino-2 pyridine N-méthylsulfonamide-3:
R = NH—CH₃


IV. m-Trifluorométhylanilino-2 pyridine N,N-diméthylsulfonamide-3:
R = NH(CH₃)₂

V. m-Trifluorométhylanilino-2 pyridyle-3) morpholinosulfone:

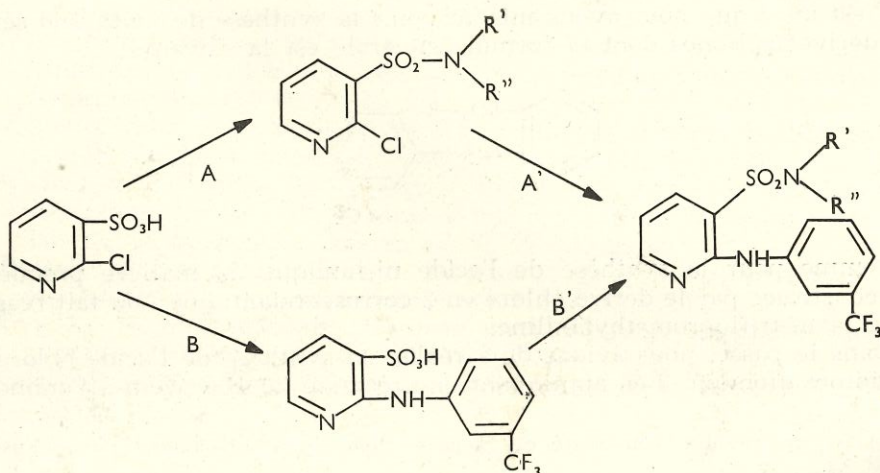


VI. m-Trifluorométhylanilino-2 pyridyle-3) (méthyl-4-piperazinyl-1)

sulfone: R = N  N—CH₃

VII. m-Trifluorométhylanilino-2 pyridine N(m-chlorophényl) sulfonamide-3: R = NH—

Pour la synthèse des amides et des sulfones, deux techniques sont applicables. La première consiste à préparer les chloro-2 pyridinesulfonamides-3 ou sulfones correspondantes et à les faire réagir avec la m-trifluorométhylaniline. La seconde utilise l'acide m-trifluorométhylanilino-2 pyridinesulfonique-3 comme matière première. Après formation du chlorure d'acide sulfonique, on fait réagir ce dernier avec une solution de l'amine envisagée.



Etant donné les difficultés que l'on rencontre parfois en faisant réagir certaines chloro-2 pyridinesulfonamides-3 ou sulfones avec la m-trifluorométhylaniline, nous préférons généralement utiliser la voie d'accès BB'.

Nous avons obtenu ainsi un certain nombre de substances nouvelles qui se présentent toutes sous forme de produits blancs, peu solubles dans l'eau, plus solubles dans les alcools et dans l'acétone. Elles ont toutes été soumises à l'expérimentation pharmacologique et des résultats très prometteurs ont été enregistrés pour plusieurs d'entre elles.

A titre indicatif, le tableau suivant renseigne l'activité de ces substances comparée à celle de l'acide niflumique dans un des tests anti-inflammatoires effectués. Il s'agit ici du pourcentage d'inhibition de l'œdème à la carragénine dans la patte du rat.

Table I*

Produit	% inhibition	Produit	% inhibition
Ac. niflumique	32	IV	10
I	13	V	10
II	43	VI	44
III	10	VII	10

* Nous remercions le Docteur A. Georges des Laboratoires Christiaens S.A. qui a bien voulu se charger des tests pharmacologiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Acide chloro-2 pyridinesulfonique-3

On dissout 10 g d'acido-3 chloro-2 pyridine dans 100 ml de HOAc et 37 cm³ de HCl. A la solution refroidie vers 0°C, on ajoute, sous agitation et en maintenant la même température, une solution de 6,5 g de NaNO₂ dans le minimum d'eau. On verse lentement et en agitant constamment, la solution de diazonium dans 160 ml de HOAc préalablement saturé par SO₂ et additionnés de 4 g de CuCl₂ · 2 H₂O dissous dans 10 ml d'eau. Il se produit un abondant dégagement gazeux. Après 15 minutes, on évapore sous dépression à quelques cm³ et on reprend par 300 cm³ d'eau. On porte à l'ébullition et on alcalinise par Ba(OH)₂. On filtre et la solution, passée sur Amberlite I.R. 120, est concentrée sous dépression. On obtient des cristaux que l'on reprend par de l'acétone. Le produit cristallin est recueilli et lavé avec le même solvant. Rendement: 75—85%.

Chloro-2 pyridinesulfonamide-3

A) 10 g d'acide chloro-2 pyridinesulfonique-3 sont chauffés 30 minutes à 130—140° avec 15 g de PCl₅ et quelques cm³ de OPCl₃. On distille sous vide l'oxychlorure de phosphore et le résidu est repris par 250 cm³ de benzène anhydre. On fait barboter NH₃ dans la solution d'abord pendant 30 minutes à froid et puis pendant 90 minutes en chauffant à l'ébullition à reflux. Après refroidissement, le précipité recueilli et séché est extrait à l'alcool absolu. L'évaporation de l'alcool abandonne un résidu qui, séché et pulvérisé, est épuisé, en continu, à l'éther. L'évaporation du solvant fournit des cristaux blancs de chloro-2 pyridinesulfonamide-3. Rendement: 70—80%.

B) L'opération peut être conduite différemment et cette technique peut être adaptée à la préparation de chloro-2 pyridinesulfonamides-3 substituées en remplaçant la solution de NH_3 par une solution de l'amine que l'on désire faire réagir. Après distillation de l'oxychlorure de phosphore, le résidu est versé sur 200 g de glace pilée. On agite vigoureusement et après quelques minutes, on ajoute 200 cm^3 d'éther. En continuant d'agiter énergiquement, on neutralise par addition de NaHCO_3 sec. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décantation et extrait encore 2 fois avec 300 cm^3 d'éther. La solution étherée desséchée est évaporée sous vide. Le sulfochlorure est repris par 30 cm^3 d'acétone et la nouvelle solution est introduite petit à petit et sous bonne agitation dans 200 cm^3 d'ammoniaque concentrée. Après 30 minutes, on concentre à petit volume et on recueille la chloro-2 sulfonamide-3 qui peut être recristallisée dans le mélange benzène-alcool.

P. F. $187^\circ\text{—}188^\circ\text{C}$.

Analyse élémentaire:	Calculé	Trouvé
C :	31,17	31,04
H :	2,62	2,32
N :	14,54	14,89
S :	16,54	16,21
Cl :	18,40	18,82

Acide m-trifluorométhylanilino-2 pyridinesulfonique-3 (I)

0,1 mole d'acide chloro-2 pyridinesulfonique-3 sont chauffés pendant 3 h. à 130°C avec 0,2 moles de m-trifluorométhylaniline et 500 mg de poudre de cuivre. Le produit de réaction est trituré avec de l'acétone. L'insoluble, constitué de I brut et de poudre de cuivre est porté à ébullition dans l'alcool dilué en présence de charbon adsorbant. Après filtration, la solution limpide est abandonnée à la cristallisation. On peut récupérer une quantité supplémentaire de I en concentrant les eaux-mères. Rendement: 60—70%.

P. F.: $278^\circ\text{—}279^\circ\text{C}$.

Analyse élémentaire:	Calculé	Trouvé
C :	45,28	45,41
H :	2,85	2,93
N :	8,80	8,74
S :	10,07	9,89

m-Trifluorométhylanilino-2 pyridinesulfonamide-3 (II)

A. 0,1 mole d'acide chloro-2 pyridinesulfonamide-3, 0,2 moles de m-trifluorométhylaniline et 500 mg de cuivre en poudre sont chauffés 4 h. vers $140^\circ\text{—}150^\circ\text{C}$. La masse refroidie est triturée avec de l'acétone puis additionnée d'eau jusqu'à fin de précipitation. L'insoluble est recueilli et traité à l'ébullition par de l'acide chlorhydrique 6 n en présence de charbon actif. Après filtration et évaporation à sec, résidu est dissous dans l'eau et la solution est additionnée d'ammoniaque jusqu'à neutralité. On obtient un produit violacé que l'on purifie par cristallisations répétées dans le mélange eau: alcool (2:1) en présence de charbon actif. On isole de cette façon II sous forme de cristaux blancs. Rendement: 60—70%.

B. 10 g de I sont chauffés à $130\text{—}140^\circ\text{C}$ avec 10 g de PCl_5 et quelques cm^3 de OPCl_3 pendant 1 h. On distille sous vide l'oxychlorure de phosphore et le résidu, repris par 30 cm^3 d'acétone est introduit goutte à goutte et sous bonne agitation

dans 200 ml d'ammoniaque concentrée. Après 30 minutes d'agitation à température ordinaire, la solution est concentrée à petit volume. Le produit recueilli est recristallisé dans le mélange eau : alcool (2 : 1) en présence de charbon actif. Rendement: 70—80%.

P. F.: 183°C.

Analyse élémentaire:	Calculé	Trouvé
C :	45,43	45,33
H :	3,18	2,85
N :	10,11	10,47
S :	13,24	13,15

m-Trifluorométhylanilino-2 pyridine N-méthylsulfonamide-3 (III)

10 g de I sont chauffées à 130—140°C avec 10 g de PCl_5 et quelques cm^3 de OPCl_3 pendant 1 heure. On distille sous vide l'oxychlorure de phosphore et le résidu repris par 30 cm^3 d'acétone est introduit goutte à goutte et sous bonne agitation dans un large excès de solution aqueuse de NH_2CH_3 à 30% dans l'eau. Après 30 minutes d'agitation à température ordinaire, on évapore l'acétone et l'excès de NH_2CH_3 . III précipite. Le produit recueilli et lavé à l'eau est additionné d'alcool absolu et de benzène. Par distillation partielle des solvants, on entraîne la petite quantité d'eau résiduelle et on ajoute alors de la pétroléine P. E. 100—140°C. On continue à évaporer et III précipite en aiguilles blanches. Rendement: 60—70%.

P. F.: 119,5°—120°C.

Analyse élémentaire:	Calculé	Trouvé
C :	47,13	46,89
H :	3,65	3,70
N :	12,68	12,42
S :	9,68	9,50

m-Trifluorométhylanilino-2 pyridine N,N-diméthylsulfonamide-3 (IV)

Le mode opératoire est identique à la technique de préparation de III, mais on utilise dans ce cas-ci une solution de $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$. Après distillation de l'amine en excès et de l'acétone, il se sépare un précipité huileux qui cristallise par repos. Le produit séparé peut être recristallisé du mélange eau : alcool (1 : 2). Rendement: 60—70%.

P. F.: 89°—90°C.

Analyse élémentaire:	Calculé	Trouvé
C :	48,69	48,73
H :	4,09	3,97
N :	12,17	12,32
S :	9,28	9,11

(m-Trifluorométhylanilino-2 pyridyl-3) morpholinosulfone (V)

Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la préparation de III en utilisant une solution aqueuse de morpholine à 30% en excès. Après évaporation

de l'acétone, il se sépare un précipité huileux qui est recueilli, déshydraté par évaporation avec le mélange alcool-benzène et cristallisé dans l'éther de pétrole (P.E. 100°—140°C). Rendement: 60—70%.

P. F.: 122°—123°C.

Analyse élémentaire:	Calculé	Trouvé
C:	49,61	49,72
H:	4,16	3,95
N:	10,85	10,59
S:	8,28	8,30

(*m*-Trifluorométhylanilino-2 pyridyl-3) (méthyl-4 pipérazinyl-1) sulfone (VI)

Comme dans les cas précédents, on isole d'abord un précipité huileux. Celui-ci est redissous en milieu légèrement acide dans un très grand volume d'eau (10 g de VI demandent ± 4 dm³ d'eau). La solution est chauffée à 50°C et alcalinisée par NH₄OH. VI cristallise lentement. Le produit est avantageusement recristallisé de l'éther de pétrole (P.E.: 100°—140°C). Rendement: 60—70%.

P. F.: 69°C.

Analyse élémentaire:	Calculé	Trouvé
C:	50,99	50,72
H:	4,78	5,02
N:	13,99	14,09
S:	8,01	8,20

m-Trifluorométhylanilino-2 pyridine N-(*m*-chlorophényl) sulfonamide-3 (VII)

Le sulfochlorure préparé comme précédemment à partir de 10 g de I est séparé de l'oxychlorure de phosphore par distillation de ce dernier. Le résidu est repris par 50 cm³ d'un mélange à parties égales de pyridine et d'acétone. Cette solution est introduite goutte à goutte et sous bonne agitation dans un mélange de 20 g de *m*-chloraniline et 100 cm³ d'acétone. On laisse réagir pendant 1 heure à température ordinaire, puis on distille le solvant sous pression réduite. Le résidu constitué par un liquide visqueux rougeâtre trituré avec HCl 5 n jusqu'à cristallisation. Le produit brut est séparé, lavé à l'eau, séché et recristallisé, dans l'éther de pétrole (P.E.: 100°—140°C). VII se présente sous forme de cristaux blancs. Rendement: 40%.

P. F.: 106°C.

Analyse élémentaire:	Calculé	Trouvé
C:	50,53	50,36
H:	3,06	3,25
N:	9,82	9,75
S:	7,49	7,58
Cl:	8,29	8,40

J. Delarge

NIEKTÓRE POCHODNE SULFONOWE PIPERYDINY. SYNTEZA I DZIAŁANIE PRZECIWPALNE

Streszczenie

Opisano syntezę kwasu *m*-trójfluorometyloanilino-2-pirydyno-sulfonowego-3, jego sulfonamidu i pewnych pochodnych alkilowych i arylowych sulfonamidów, morfoli-

nosulfonu oraz odpowiedniego N-metylopiperazynosulfonu. Zbadano działanie przeciwzapalne otrzymanych nowych pochodnych. Niektóre z tych związków okazały się bardzo interesujące w tym zakresie.

Ж. Деларж

НЕКОТОРЫЕ СУЛЬФОНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА.
СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Содержание

Описывается синтез m-трифторометиланилин-2-пиридино-сульфоновой-3 кислоты, её сульфонида и некоторых производных алкиловых и ариловых сульфонида, морфолиносулфона и соответствующего N-метилпиперазиносульфонида. Исследовалось противовоспалительное действие новых производных. Некоторые из этих производных оказались очень интересными в этом отношении.

J. Delarge

SYNTHESES AND ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF SOME
PYRIDINESULPHONIC ACID DERIVATIVES

Summary

There are reported syntheses of 2-(m-trifluoromethylanilino)pyridine-3-sulphonic acid, its sulphonamide, some alkyl and aryl derivatives of the sulphonamide, and of the respective morpholine- and N-methylpiperazinesulphonates. Anti-inflammatory properties of the obtained compounds have been investigated. Some of them have been shown to look highly promising in this respect.

BIBLIOGRAPHIE

1. Delarge J., Lapière C. L.: J. Pharm. Belg. (à paraître). — 2. Nantka-Namirski P.: Acta Polon. Pharm. 24, 111 (1967). — 3. Hexachemie S. A.: Deutsches Patent 1802777 (cl. C 07 d A 61 k) 19 juin 1969. — 4. Spano R., Linari G., Marri R.: Boll. Chim. Farm. 109, 485 (1970). — 5. Delarge J., Lapière C. L.: Bull. Soc. Chim. Belg. 75, 321 (1966).

Reçu le 3 août 1972.

KOMUNIKAT REDAKCJI

W okresie od 24.03.1973 do 29.05.1973 nadesłano do Redakcji następujące prace (w nawiasach podano datę otrzymania).

- U. Wrzeciono, B. Krzysztolik, E. Danielewicz: Sulfonamidy. I. Sulfanilamidowe pochodne pirazolu i pirazonu-5 (24.03.1973).
- R. Guryn, A. Kotelko, M. Majchrzak: Synteza pochodnych heksahydrodwuazepiny-1,4 o spodziewanym działaniu farmakologicznym. I. Synteza N-alkilopochodnych heksahydrodwuazepiny-1,4 (26.03.1973).
- S. Biniecki, Z. Horoszkiewicz: Synteza 6-penicylonoamidu kwasu 3-indolilooctowego (30.03.1973).
- S. Bitny-Szlachto, B. Panfil: Poziom ATP w szpiku myszy poddanych działaniu związków radioochronnych (list do Redakcji) (30.03.1973).
- H. Piasecka: Konduktometryczne oznaczanie chininy w preparatach farmaceutycznych (06.04.1973).
- W. Czarnecki, H. Nerlo: Uwalnianie substancji leczniczych z tabletek. I. Aparat do badania uwalniania substancji leczniczych z tabletek metodą komorową (07.04.1973).
- H. Nerlo, W. Czarnecki: Uwalnianie substancji leczniczych z tabletek. II. Uwalnianie merkaptopuryny z różnych mas tabletkowych (07.04.1973).
- H. Bojarska-Dahlig, T. Głąbski, I. Dziegielewska: Sole cyklicznego węglanu erytromycyny A z pochodnymi kwasu cyamonowego (07.04.1973).
- P. Nantka-Namirski, Z. Ozdowska: Pochodne 2-karboetoksyindolu. IV. O pochodnych 3-formylo-2-karboetoksyindolu (14.04.1973).
- R. Zielińska-Sowicka, J. Gudej: Badanie składu chemicznego ziela sierpnicy pospolitej — *Falcaria vulgaris* Bernh. (*Umbelliferae*) (list do Redakcji) (14.04.1973).
- J. Pawlaczyk, W. Turowska, K. Nowicka: Fotochemia związków o działaniu fotodynamicznym. III. Spektrofotometryczne badania fotolizy sulfanilamidów (sulfanilamid, sulfacetamid, sól sodowa sulfacetamidu) w roztworach wodnych (14.04.1973).
- U. Wrzeciono, I. Garstka-Strzelczyk: Sulfonamidy. II. Sulfaguanidylowe pochodne pirazolu i pirazonu-5 (24.04.1973).
- U. Wrzeciono: Próba syntezy 4-(sulfamylofenyloazo)- oraz 4-[p-(guanidylosulfonylo)-fenyloazo]-1,2-dwufenylo-3-metylopirazonu-5 (notatka laboratoryjna) (24.04.1973).
- M. Przyborowska: Wpływ struktury cząsteczkowej niektórych alkaloidów na ich podział w układach formamidowych (02.05.1973).
- J. Pawlaczyk, P. Radola, W. Turowska: Fotochemia związków o działaniu fotodynamicznym. IV. Badania fotolizy wodnego roztworu sulfanilamidu znakowanego atomem siarki S^{35} (02.05.1973).
- S. Biniecki, Z. Kabzińska: Synteza kwasów 3-(2-,3-, i 4-pirydylo-metylokarbamido)-2-pirydynokarboksylowych (04.05.1973).
- S. Biniecki, W. Modrzejewska: Synteza metylo-2-pirydyloamidów kwasu pirydyno-3-karboksylowego (04.05.1973).
- J. Kossakowski: Synteza nowych analogów izowisnaginy (list do Redakcji) (08.05.1973).