

SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS DE QUELQUES ANILINOPYRIDINES SUBSTITUÉES

par

J. DELARGE et C.L. LAPIÈRE

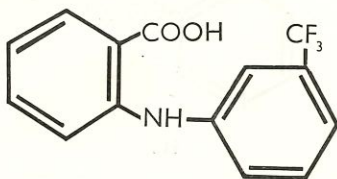
SUMMARY

The synthesis of m-trifluoromethylanilino-2 and m-trifluoromethylanilino-4 pyridine-carboxylic acids has been performed.

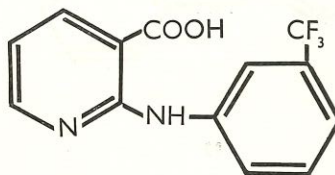
Whatever technique be employed, it was not possible for us to isolate the m-trifluoromethylanilino-4 pyridine-carboxylic acids.

All these products have been tested for their anti-inflammatory activity.

La mise au point de l'acide *fluphénamique* (I) par WINDER et coll. (1963) (1) et celle de l'acide *niflumique* (II) par HOFFMANN et FAURE (1966) (2) ouvraient la voie à une nouvelle classe de médicaments antiinflammatoires.



I



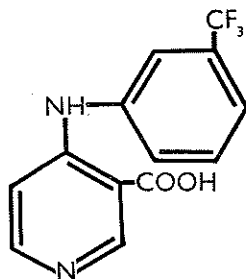
II

Ces découvertes ont suscité un intérêt auprès de nombreux chercheurs qui ont tenté d'exploiter les nouvelles possibilités qui leur étaient offertes.

En ce qui concerne l'acide *niflumique*, les modifications apportées à la molécule concernaient la nature des substituants ou leur position, tant sur la partie carbocyclique que sur le noyau hétérocyclique.

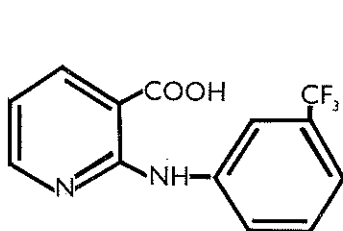
Dans cet ordre d'idées, on peut signaler notamment les travaux de D.M. BAILEY (Sterling Drug Inc.) (3), de P. NANTKA-NAMIRSKI (4), de R. SPANO et coll. (5), de R. ARIES (6), de M.H. SHERLOCK et coll. (7) et de l'American Cyanamid Co. (8).

Le plus souvent les produits synthétisés conservent une action antiinflammatoire intéressante. Parfois apparaît également une activité diurétique qui peut même devenir prépondérante; c'est le cas par exemple, pour l'acide *m*-trifluorométhylanilino-4 nicotinique, mis au point par l'American Cyanamid Co. et appelé également, la *triflocine* (III) (8), (9).

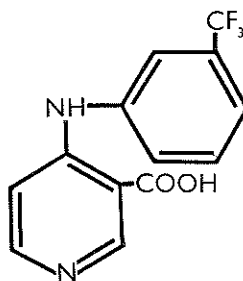


III

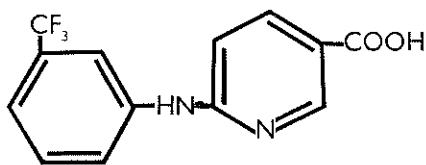
En 1967, D. EVANS et coll. (10) ont synthétisé un certain nombre d'isomères de l'acide *niflumique* en faisant varier sur le noyau pyridine la position de la fonction carboxylique ou de l'aniline substituée. C'est ainsi que l'activité anti-inflammatoire des quatre isomères suivants a été testée.



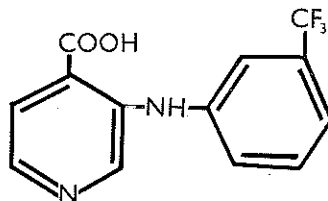
II



III



IV



V

Selon ces auteurs, seuls les composés (II) et (III) sont doués d'une activité antiinflammatoire significative.

Etant donné certaines contradictions apparentes dans les données de la littérature, nous avons pensé qu'il était intéressant de vérifier ces renseignements, aussi bien du point de vue chimique que du point de vue criblage pharmacologique. Nous avons en outre essayé de compléter, dans la mesure du possible, la série des isomères de position.

En ce qui concerne la *triflocine*, les tentatives de condensation de l'acide nitro-4 nicotinique-N-oxyde avec la *m*-trifluorométhylaniline, ont abouti pour EVANS et coll. à un échec. Ils obtiennent un résultat satisfaisant (28 % de rendement) en faisant réagir l'acide chloro-4 nicotinique avec la *m*-trifluorométhylaniline. Le point de fusion renseigné pour le produit de la réaction est de 205°-206°.

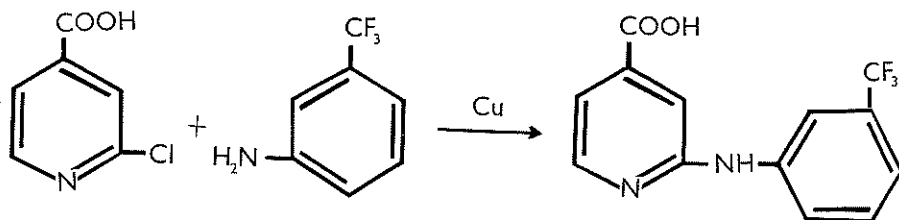
Les chercheurs de l'American Cyanamid Co., renseignent un rendement élevé en *triflocine*-N-oxyde lors de l'inter réaction de l'acide nitro-4 nicotinique-N-oxyde avec la trifluorométhylaniline, mais le rendement de la réduction de ce produit en *triflocine* est, à nos yeux, peu satisfaisant. Parmi les autres procédés, ceux utilisant comme matières premières l'acide chloro-4 nicotinique ou son N-oxyde leur ont donné également satisfaction. De toute façon, le point de fusion renseigné pour la *triflocine*, par ces chercheurs, est de 260°-262°.

Mis à part la question de certains rendements, nous pouvons nous rallier aux observations des chercheurs de l'American Cyanamid Co. Le point de fusion du produit, quelle que soit la méthode utilisée, est de 260°-262°, après recristallisation de l'alcool dilué. Il nous paraît cependant que la méthode de synthèse de choix est constituée par la condensation de l'acide chloro-4 nicotinique-N-oxyde avec la *m*-trifluorométhylaniline. En effet, l'acide chloro-4 nicotinique-N-oxyde est beaucoup plus facile à préparer que l'acide chloro-4 nicotinique et la réaction avec la *m*-trifluorométhylaniline donne d'excellents rendements. En plus, la réduction de la substance obtenue par le fer dans l'acide acétique nous a procuré la *triflocine* avec un rendement voisin de 95 %.

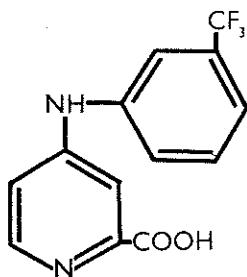
D. EVANS et coll. ont préparé l'acide *m*-trifluorométhylanilino-6 nicotinique (IV) en partant de chloro-6 nicotinamide et de l'aniline substituée et en hydrolysant l'amide obtenue au moyen d'une solution d'hydroxyde sodique. Ils isolent ainsi une substance jaune à point de fusion de 243-246°.

Pour notre part, nous avons simplement fait réagir l'acide chloro-6 nicotinique avec la *m*-trifluorométhylaniline et nous avons recristallisé le produit obtenu dans l'alcool dilué. Le produit est parfaitement blanc et non jaune et son point de fusion est de 230°-232° et non 243°-246°.

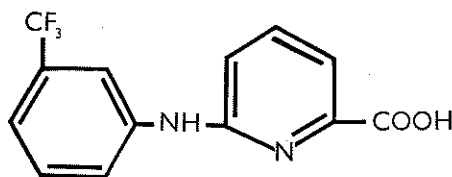
Nous avons ensuite préparé l'acide *m*-trifluorométhylanilino-2 isonicotinique en faisant réagir, en présence de poudre de cuivre, l'acide chloro-2 isonicotinique sur l'aniline substituée.



Les acides *m*-trifluorométhylanilino-4 picolique (VII) et *m*-trifluorométhylanilino-6 picolique (VIII) ont été synthétisés d'une façon tout à fait analogue, en utilisant les acides chloro-4 et chloro-6 picoliques comme matières premières.

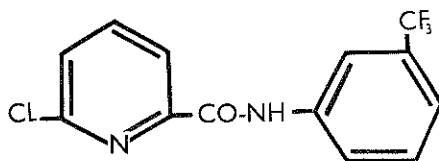


VII



VIII

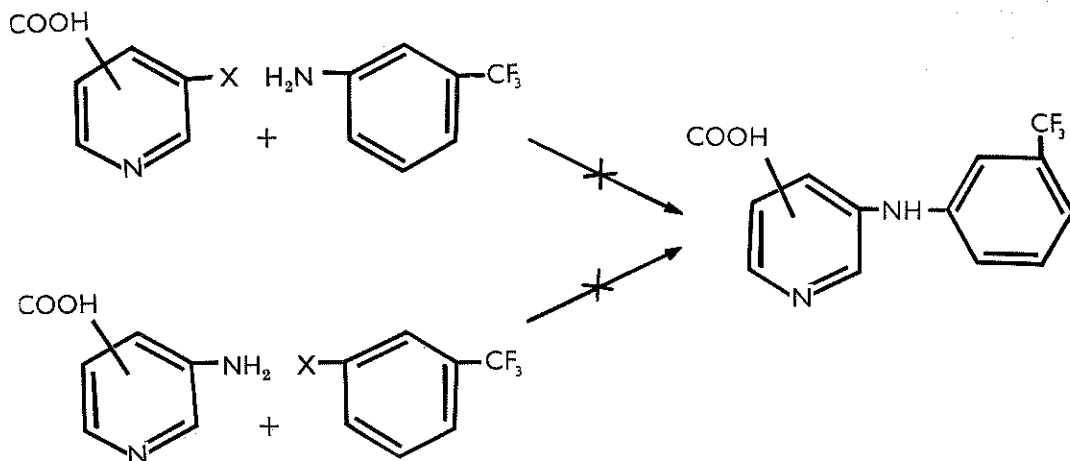
L'utilisation de la poudre de cuivre comme catalyseur est souvent avantageuse. En effet, elle permet de conduire les réactions à des températures plus basses et de réduire de façon importante le temps de chauffage. Elle évite aussi, assez fréquemment, le développement de réactions parasites. C'est ainsi qu'en faisant réagir de l'acide chloro-6 picolique avec de la *m*-trifluorométhylaniline mais sans poudre de cuivre, on isole, comme produit principal de la réaction, de la (chloro-6 picolinoyl) *m*-trifluorométhylanilide (IX) dont la structure a été confirmée par spectrométrie de masse.



IX

EVANS et coll., en faisant réagir l'acide iodo-3 isonicotinique avec la *m*-trifluorométhylaniline dans le pentanol hydraté en présence de poudre de cuivre et de carbonate potassique, ont obtenu l'acide *m*-trifluorométhylanilino-3 isonicotinique (V) avec un rendement minime. Nous n'avons jamais pu reproduire cette

expérience et, d'une façon générale, nos tentatives de synthèse des acides *m*-trifluorométhylanilino-3 pyridine-carboxyliques se sont soldées, jusqu'à présent, par des échecs.



Des sept substances (II, III, IV, VI, VII, VIII, IX) passées au crible pharmacologique pour leur activité antiinflammatoire, seuls les produits II et III sont susceptibles d'être retenus (*).

* * *

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Acide *m*-trifluorométhylanilino-4 nicotinique-N-oxyde.

Comme décrit dans le brevet de l'American Cyanamid Co (9), on chauffe pendant 90 min. à 130°, 1 g d'acide chloro-4 nicotinique-N-oxyde avec 3 ml de *m*-trifluorométhylaniline. Après refroidissement, la masse est triturée avec une solution d'hydroxyde sodique à 10 % et la suspension est extraite à l'éther pour éliminer l'excès d'aniline. La solution aqueuse alcaline est chauffée à l'ébullition en présence de charbon actif et filtrée. On acidifie le filtrat par HOAc et l'acide *m*-trifluorométhylanilino-4 nicotinique-N-oxyde précipite. Le produit peut être recristallisé dans beaucoup d'alcool.

P.F. : 275°-276°. Rendement : \pm 70 %.

(*) Nous remercions le Dr GEORGES (A. Christiaens S.A.) qui a bien voulu passer ces substances au crible pharmacologique.

Acide *m*-trifluorométhylanilino-4 nicotinique (III).

On dissout à chaud 10 g d'acide *m*-trifluorométhylanilino-4 nicotinique-N-oxyde dans 500 ml de HOAc. On porte à ébullition à reflux et on ajoute par petites portions et sous bonne agitation, 10 g de poudre de fer. On agite encore pendant 1 h. en maintenant une douce ébullition. On distille l'acide acétique sous pression réduite et le résidu, repris par 500 ml d'eau, est alcalinisé par la solution d'hydroxyde sodique. On porte à l'ébullition et on filtre. L'insoluble est épuisé par une solution bouillante d'hydroxyde sodique à 5 % dans l'alcool dilué. Les filtrats aqueux et hydroalcooliques réunis sont acidifiés par HOAc : III précipite. En concentrant les eaux-mères à environ 200 ml, on recueille une quantité supplémentaire de produit. Après purification par recristallisation dans l'alcool dilué en présence de charbon actif, on obtient un produit cristallin blanc.

P.F. : 260°-262°. Rendement : \pm 95 %.

Acide *m*-trifluorométhylanilino-6 nicotinique (IV).

On fait réagir pendant 4 h à 140°, 0,1 mole d'acide chloro-6 nicotinique avec 0,2 moles de *m*-trifluorométhylaniline en présence de poudre de cuivre. La masse est reprise par du méthanol. La solution chaude est filtrée. Le filtrat dilué par addition d'eau laisse précipiter IV. Après purification en présence de charbon, le produit recristallise du méthanol dilué sous forme d'un produit microcristallin blanc pur.

P.F. : 230°-232°. Rendement : \pm 70 %.

Calculé : C = 55,34 %, H = 3,21 %, N = 9,93 %.

Trouvé : C = 55,5 %, H = 3,2 %, N = 9,8 %.

Acide *m*-trifluorométhylanilino-2 isonicotinique (VI).

On chauffe à 160° pendant 5 h, 0,1 mole d'acide chloro-2 isonicotinique avec 0,2 moles de *m*-trifluorométhylaniline en présence de poudre de cuivre. Après refroidissement, la masse est triturée avec le mélange méthanol-eau 40:60 et la suspension est filtrée. L'insoluble, constitué de VI et de cuivre est dissous dans la solution de NaOH à 10 % et la solution est chauffée en présence de charbon actif. Après filtration, elle est acidifiée par HOAc : VI précipite. Le produit peut être recristallisé dans l'alcool éthylique à 60°.

P.F. : 291°-292°. Rendement : \pm 50 %.

Calculé : C = 55,34 %, H = 3,21 %, N = 9,93 %.

Trouvé : C = 55,4 %, H = 3,3 %, N = 10,0 %.

Acide *m*-trifluorométhylanilino-4 picolique (VII).

La technique est identique à celle décrite pour le IV, mais en utilisant l'acide chloro-4 picolique comme matière. Après recristallisation, on obtient un

produit blanc, peu soluble dans la solution de NaOH et dont les solutions précipitent en bleu par addition de Cu^{2+} .

P.F. : 250°-251°. Rendement : 60 à 70 %.
Calculé : C = 55,34 %, H = 3,21 %, N = 9,93 %.
Trouvé : C = 55,6 %, H = 3,2 %, N = 10,0 %.

Acide *m*-trifluorométhylanilino-6 picolique (VIII).

La technique utilisée est celle décrite pour le IV, l'acide chloro-6 picolique constituant le produit de départ. Après recristallisation dans le méthanol dilué, on obtient un produit blanc, difficilement soluble dans la solution de NaOH et dont les solutions précipitent en bleu par addition de Cu^{2+} .

P.F. : 157°-158°. Rendement : 60 à 70 %.
Calculé : C = 55,34 %, H = 3,21 %, N = 9,93 %.
Trouvé : C = 55,5 %, H = 3,4 %, N = 9,8 %.

(Chloro-6 picolinoyl) *m*-trifluorométhylanilide (IX).

La technique précédente exécutée sans addition de poudre de cuivre fournit le IX. Il s'agit d'un produit blanc, qui, après recristallisation dans la ligroïne, a un P.F. : 105°-107°. Ses solutions ne précipitent pas par addition de Cu^{2+} .

Calculé : C = 53,46 %, H = 2,57 %, N = 9,01 %.
Trouvé : C = 53,0 %, H = 2,7 %, N = 9,6 %.

Reçu en juin 1972.

Institut de Pharmacie,
Université de Liège,
rue Fusch 5, 4000 Liège.

Résumé

La synthèse des acides *m*-trifluorométhylanilino-2 et *m*-trifluorométhylanilino-4 pyridinecarboxyliques a été réalisée. Quelles que soient les techniques utilisées, il ne nous a pas été possible d'isoler les acides *m*-trifluorométhylanilino-3 pyridine carboxyliques.

Tous les produits ont été testés quant à leur action anti-inflammatoire.

Samenvatting

De synthese van de *m*-trifluormethylanilino-2 en *m*-trifluormethylanilino-4 pyridinecarboxylzuren werd verwezenlijkt. Ongeacht de aangewende technieken is het ons onmogelijk geweest de *m*-trifluormethylanilino-3 pyridinecarboxylzuren af te zonderen.

Alle produkten werden op hun anti-inflammatoire actie getest.

Bibliographie

- (1) C.V. WINDER, J. WAX, B. SARRANO, E.M. JONES et M.L. MAC PHEE, *Arthr. Rheum*, **6**, 36-47 (1963).
- (2) C. HOFFMANN et A. FAURE, *Bull. Soc. Chim. France*, **7**, 2316 (1966).
- (3) D.M. BAILEY, U.S. Patent (Cl 260-296 C07 d), 3.450.707 (17 juin 1969).
- (4) P. NANTKA-NAMIRSKI, *Act. polon. pharm.*, **XXIV (2)**, 111 (1967).
- (5) R. SPANO, C. LINARI et R. MARRI, *Boll. Chim. Farm.*, **109**, 485 (1970).
- (6) R. ARIES, Fr. 1.574.179 (Cl C07 d), (11 juillet 1969); Fr. 1.580.954 (Cl C07 d A 61 k), (12 septembre 1969); Fr. 1.580.956 (Cl C07 d A 61 k), (12 septembre 1969).
- (7) M.H. SHERLOCK et N. SPERBER, Brit. 1.147.701 (Cl 07 d), (2 avril 1969).
- (8) American Cyanamid Co., Neth. appl. 6.604.123 (Cl C07 d), (29 novembre 1966).
- (9) R.Z. GUSSIN, J.R. CUMMINGS, E.H. STOKEY et M.A. RONSBERG, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **167 (1)**, 194 (1969).
- (10) D. EVANS, K.S. HALLWOOD, C.H. CASHIN et M. JACKSON, *J. Med. Chem.*, **10 (3)**, 428 (1967).