

Synthèse et propriétés pharmacologiques de quelques N-acylsulfonamides,

par

J. DELARGE et C. L. LAPIÈRE (*)

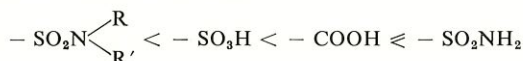
Institut de Pharmacie, Université de Liège,
3, rue Fusch, B-4000 Liège.

RÉSUMÉ. — La synthèse de toute une série d'anilino-4 pyridine N-acylsulfonamide-3 a été réalisée. La cyclisation de certains de ces produits a conduit à la formation de plusieurs alkyl-3 phényl-4 4H-pyrido [4, 3e] thiazine-1,2,4 dioxyde-1,1.

Soumises au criblage pharmacologique, plusieurs substances ont montré des propriétés anti-inflammatoires remarquables. De plus, pour quelques dérivés, une activité diurétique, comparable à celle du furosémide a été mise en évidence.

Lors de travaux antérieurs, nous avons réalisé la synthèse d'un certain nombre de dérivés de l'acide *m*-trifluorométhylanilino-4 pyridinesulfonique-3 [6]. Parmi ces composés, dont certains avaient été préparés également par CIBA-GEIGY [5], plusieurs avaient montré des propriétés anti-inflammatoires intéressantes. D'une manière générale, il paraissait que l'activité pharmacologique était plus intense pour les molécules portant une fonction $-\text{SO}_3\text{H}$ ou $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ que pour les molécules substituées par un groupement $\text{SO}_2\text{NH}-\text{R}$ ou $-\text{SO}_2\text{N}\begin{matrix} \text{R} \\ \text{R}' \end{matrix}$, R et R' représentant un groupement alkyl ou formant ensemble, avec l'azote, un hétérocycle hydrogéné. En d'autres mots, il semblait que l'acidité du substituant était un élément déterminant dans l'activité pharmacologique de la substance.

En effet, on obtenait, dans le test de l'œdème à la carraghénine, une activité anti-inflammatoire qui augmentait suivant la séquence :



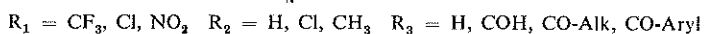
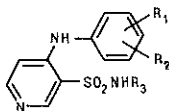
Une acidité trop faible $\left(-\text{SO}_2\text{N}\begin{matrix} \text{R} \\ \text{R}' \end{matrix}\right)$ aussi bien qu'une acidité trop forte ($-\text{SO}_3\text{H}$) semblaient préjudiciables au pouvoir antiphlogistique de la molécule. C'est pourquoi il était intéressant de préparer des substances dont le caractère acide serait intermédiaire entre celui de l'acide sulfonique et celui du sulfonamide.

(*) Ont apporté leur collaboration technique à la réalisation de ce travail, M^{lle} Y. ABRASSART, MM. C. URBAIN et J. LEVOZ.

Manuscrit reçu le 9 juillet 1974.

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

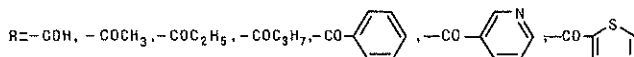
Pour vérifier cette hypothèse, il était indispensable de multiplier les essais tout en demeurant dans des conditions permettant les comparaisons des résultats. Aussi, a-t-il été décidé de tenter la synthèse d'une famille de composés répondant à la formule générale suivante :



En effet, il est bien connu que les acylsulfonamides ont une acidité supérieure aux sulfonamides libres, mais qu'ils sont moins acides que les groupements sulfoniques et carboxyliques.

De plus, dans le brevet CIBA-GEIGY [5], une activité diurétique était revendiquée pour certains composés décrits. Nous avons remarqué avec ces produits une légère augmentation de la diurèse, qui n'était cependant pas comparable à celle constatée avec la Triflocine [1]. L'acide sulfonique, quant à lui, était totalement inactif dans ce domaine. En suivant le même raisonnement que celui qui a été exposé plus haut, nous sommes arrivés à la conclusion que, dans ce type d'activité aussi, les acylsulfonamides avaient toutes les chances d'être actives.

Afin de ne pas étendre exagérément la famille de composés à synthétiser et à tester, il a été décidé, dans un premier stade, de ne faire varier que le substituant de la fonction sulfonamide tout en conservant le groupement $-\text{CF}_3$ en position méta sur l'aniline. En fonction des résultats pharmacologiques enregistrés avec ces substances, la synthèse de certains types d'acylsulfonamides porteurs sur l'aniline de substituants divers et en position variable, a été réalisée. Pratiquement, les produits répondant à la formule générale suivante, dans lesquels R_3 avait la signification précisée ci-dessous, ont été préparés en premier lieu :



Il ressortait des premiers résultats pharmacologiques qu'une action anti-inflammatoire significative et comparable à celle enregistrée avec le sulfonamide ($R = \text{H}$) était maintenue notamment pour les dérivés acétylés et propionylés. De plus, en ce qui concernait le pouvoir diurétique, il était à noter que l'introduction d'un acylsulfonamide et principalement encore, d'un acétyl ou d'un propionylsulfonamide augmentait considérablement l'activité dans ce domaine et cela au point de dépasser nettement celle de la Triflocine.

Dans la seconde partie de notre travail, la synthèse d'acétyl et de propionylsulfonamides porteurs, sur l'aniline, de substituants variant en nature et en position, a été réalisée. Les tests de la diurèse et de l'œdème à la carraghénine ont été pratiqués systématiquement sur toutes les substances et généralement quand ce dernier test faisait apparaître une activité importante, le produit était soumis à un test de l'arthrite à l'adjuvant de FREUND, afin de

détecter éventuellement une action sur les inflammations de type chronique. Cependant, en cas d'activité diurétique importante, il a parfois été jugé inutile de pratiquer le test de FREUND.

D'une façon générale, les meilleurs diurétiques sont les dérivés de la *m*-trifluorométhylaniline et de la *m*-chloraniline. Les anti-inflammatoires les plus actifs lors des tests aigus sont des dérivés de la *m*-trifluorométhylaniline, de la *m*-chloraniline, de la *p*-chloraniline, de la dichloro-3,4 aniline et de la dichloro-3,5 aniline. Enfin, les meilleurs résultats dans le test à l'arthrite chronique ont été enregistrés avec des dérivés de la dichloro-3,4 et de la dichloro-3,5 aniline. Il est à faire remarquer que la disubstitution de l'aniline entraîne une suppression ou une diminution importante de l'activité diurétique.

Du point de vue chimique, la synthèse des *N*-acylsulfonamides n'était pas aussi simple qu'il paraissait de prime abord. Il fallait, en effet, acyler sélectivement la fonction SO_2NH_2 alors que la molécule possédait également un autre groupe acylable, à savoir la fonction amine secondaire entre les deux noyaux. ARIES [2, 3, 4] avait acylé de nombreux produits voisins au niveau de l'amine secondaire. CIBA-GEIGY [5], sans décrire la préparation de tels composés, revendiquait dans son brevet la propriété de composés sulfonés acylés sur l'amine secondaire.

Quand nous avons fait agir l'anhydride acétique ou le chlorure d'acétyle sur les anilino-pyridinesulfonamides, nous avons obtenu un mélange de produits. Les analyses élémentaires laissaient supposer la présence du produit diacétylé. Le spectre de résonance magnétique nucléaire a montré que, à côté du produit diacétylé, il existait notamment les deux isomères monoacétylés, l'un sur le groupe SO_2NH_2 , l'autre sur l'amine secondaire. La séparation des constituants de ce mélange s'est révélée extrêmement laborieuse et il n'a pas été possible d'isoler les produits voulus, à l'état pur.

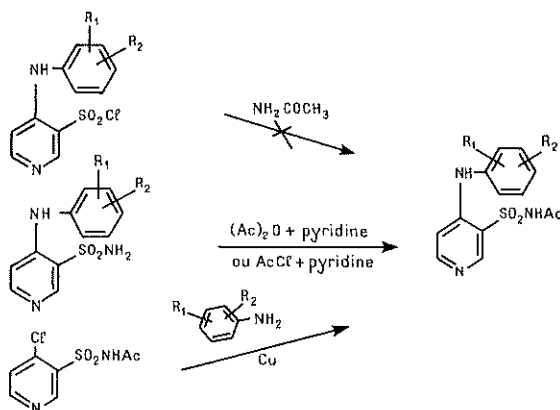
Par référence à une ancienne préparation de la sulfacétamide, la réaction entre les sulfochlorures correspondant à nos produits avec des solutions d'acétamide a été tentée [7]. Quels que soient les solvants utilisés, les températures de réaction et autres conditions opératoires, les tentatives de préparation du *N*-acétylsulfonamide par cette méthode sont restées vaines. C'est en mettant en contact à froid pendant plusieurs heures le *m*-trifluorométhylanilino-4 pyridinesulfonamide-3 avec un excès d'un mélange à parties égales d'anhydride acétique et de pyridine que les premiers résultats satisfaisants ont été enregistrés.

La solution est versée dans un excès de solution d'hydroxyde sodique de façon à décomposer l'excès d'anhydride acétique. Le sulfonamide qui n'a pas réagi et le *N*-acétylsulfonamide passent en solution, l'insoluble éventuel étant composé essentiellement d'un produit de cyclisation dont nous reparlerons ultérieurement. Par neutralisation de la solution alcaline, le sulfonamide et le *N*-acétylsulfonamide se séparent. L'extraction du précipité obtenu, par une solution hydroalcoolique de bicarbonate sodique laisse le sulfonamide peu acide insoluble, tandis que l'acylsulfonamide passe en solution. Il suffit, après filtration, de ramener le *pH* vers 5 pour assister à la cristallisation du *N*-acétylsulfonamide. Il faut faire remarquer qu'un produit diacétylé se comporterait de la même façon puisqu'il serait porteur aussi d'une fonction *N*-acétylsulfonamide. Cependant, les analyses élémentaires d'une part, les spectres de résonance magnétique nucléaire d'autre part, nous ont permis de conclure avec certitude à l'absence de dérivé diacétylé dans les produits que nous avons préparés

de cette façon. En effet, même si les spectres de résonance magnétique nucléaire ne sont pas particulièrement nets avec ce type de substance, ils permettent cependant de conclure à l'existence d'une seule fonction acétyle. Il n'y a qu'un seul pic attribuable au groupe CH_3 et l'intégration par rapport aux protons aromatiques donne les résultats attendus.

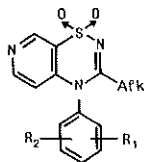
Quoi qu'il en soit, il était indispensable d'obtenir à propos de la structure de ces produits, une certitude absolue. S'il était possible de condenser le chloro-4 pyridine *N*-acétylsulfonamide-3 avec la *m*-trifluorométhylaniline, il suffirait de comparer le produit de réaction de cette synthèse avec celui isolé après acétylation du *m*-trifluorométhylanilino-4 pyridine-sulfonamide-3. En opérant avec précaution, cette réaction se passe sans hydrolyse notable de la fonction *N*-acétylsulfonamide et, la substance isolée de cette manière, est en tout point identique à celle préparée par l'autre méthode.

La question de la structure une fois résolue, l'action sur le *m*-trifluorométhylanilino-4 pyridinesulfonamide-3 d'autres agents d'acylation et notamment des chlorures d'acides fut essayée. Dans de nombreux cas, en opérant en solution pyridinique diluée, les produits attendus ont été isolés. Toute une série d'anilino-4 pyridinesulfonamides, portant d'autres substituants sur l'aniline, ont été préparés. D'une façon générale, tous ces produits peuvent être synthétisés par les différentes techniques exposées précédemment et représentées schématiquement ci-dessous :



Lors des réactions d'acylation d'anilino-4 pyridinesulfonamide-3 par les anhydrides ou les chlorures d'acides, certains composés insolubles étaient parfois isolés à partir de la solution d'hydroxyde sodique. Ces produits étaient solubles dans l'alcool et les solvants organiques, ainsi que dans les acides concentrés. Par contre, les solutions alcalines concentrées et chaudes ne les modifiaient généralement pas. Il semblait donc que la molécule obtenue avait perdu tout caractère acide. Il ne pouvait, en effet, s'agir d'un sel alcalin peu soluble dans l'eau, puisque le produit dans la soude concentrée était extractible par des solvants organiques comme le chloroforme ou l'éther. L'éventualité d'une cyclisation où le groupe sulfonamide était impliqué de façon à perdre ses protons a été envisagée. Les analyses élémentaires et la résonance magnétique nucléaire ont permis de vérifier cette hypothèse.

En effet, l'étude du spectre et l'intégration du CH_3 par rapport aux protons aromatiques concordait parfaitement avec les prévisions. Les produits isolés sont donc des alkyl-3 phényl-4 4*H*-pyrido [4, 3*e*]thiadiazine-1,2,4 dioxyde-1,1 correspondant à la formule suivante :



On peut généralement augmenter le rendement en produit de ce genre en prolongeant le temps de contact ou en modifiant les conditions opératoires. En effet, si on introduit petit à petit de l'anilino-4 pyridinesulfonamide-3 dans le même poids d'anhydride porté à 80° et que l'on fait bouillir pendant une heure à reflux, on obtient, par refroidissement ou par dilution, une abondante cristallisation des produits attendus. Il faut faire remarquer que si les alcalis concentrés et chauds ne modifient généralement pas ces substances, elles sont cependant souvent hydrolysées par les solutions diluées d'alcalis avec formation du *N*-acylsulfonamide correspondant.

Les investigations chimiques dans cette série de dérivés n'ont pas été creusées davantage parce que les résultats du screening pharmacologique n'étaient pas particulièrement encourageants.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Chloro-4 pyridine-N acylsulfonamide-3 : 5 g de chloro-4 pyridinesulfonamide-3 sont dissous à froid dans la quantité nécessaire de pyridine. On ajoute un poids d'anhydride égal au poids de sulfonamide et on agite. La température s'élève spontanément et l'on chauffe éventuellement pour atteindre 40° . On laisse reposer pendant 5 minutes, puis on ajoute 10 volumes d'eau et on amène à pH 2-3. Le produit cristallisé est filtré, lavé à l'eau froide et séché sous vide à température ordinaire. On peut recristalliser la substance dans l'alcool dilué. Rendement : 70 %.

Chloro-4 pyridine N-acétylsulfonamide-4 : F 157° - 158° .

Chloro-4 pyridine N-propionylsulfonamide-4 : F 136° - 138° .

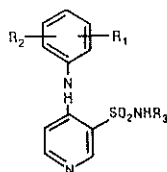
Anilino-4 pyridinesulfonamide-3 : Tous les anilino-4 pyridinesulfonamide-3 préparés peuvent être obtenus par au moins une des trois techniques décrites ci-dessous. Dans le tableau I, les techniques donnant les meilleurs résultats et les caractéristiques des produits sont renseignées.

Méthode A.

On mélange 0,1 mole de chloro-4 pyridinesulfonamide-3 avec 0,2 mole d'aniline substituée et 200 mg de poudre de cuivre. On chauffe lentement en contrôlant la température. Entre 100° et 150° , il se produit généralement un échauffement spontané provoquant une augmentation rapide de la température de l'ordre de 50° . On maintient encore 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 l'aniline en excès. Par neutralisation de la solution aqueuse préalablement traitée au charbon, l'anilino-4 pyridinesulfonamide-3 cristallise. Les rendements varient selon les produits entre 50 et 80 %.

TABLEAU I. — Renseignements chimiques.

Formule générale :



NUMÉRO DE CODE	R ₁	R ₂	R ₃	MODE OPÉRATEUR	F
JDL 90	CF ₃ (3)	H	H	A, C	202°-204°
C 2 339	CF ₃ (3)	H	COH	D	193°-195° (*)
JDL 124	CF ₃ (3)	H	COCH ₃	D, E, G	176°-178°
C 2 124	CF ₃ (3)	H	COCH ₂ CH ₃	F, F, G	167°-169°
C 2 127	CF ₃ (3)	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₃	D, E	158°-160°
C 2 129	CF ₃ (3)	H	COC ₆ H ₅	D, E	249°-251°
C 2 139	CF ₃ (3)	H	COC ₆ H ₄ N (3)	E	218°-220°
C 2 140	CF ₃ (3)	H	COC ₄ H ₄ S (2)	E	238°-240°
JDL 159	CF ₃ (2)	H	H	A, B, C	164°-166°
JDL 160	CF ₃ (2)	H	COCH ₃	D	192°-193°
JDL 145	Cl (3)	H	H	A, C	189°-190°
JDL 146	Cl (3)	H	COCH ₃	D, F, G	211°-212°
JDL 170	Cl (3)	H	COCH ₂ CH ₃	D, F, G	172°-173°
JDL 167	Cl (4)	H	H	A, C	234°-236°
JDL 168	Cl (4)	H	COCH ₃	D, F, G	193°-194°
JDL 156	Cl (3)	CH ₃ (2)	H	A, G	233°-234°
JDL 157	Cl (3)	CH ₃ (2)	COCH ₃	D	213°-214°
JDL 161	NO ₂ (3)	H	H	A	270°-271°
JDL 162	NO ₂ (3)	H	COCH ₃	D	211°-214°
JDL 171	NO ₂ (4)	H	H	A	269°-270°
JDL 172	NO ₂ (4)	H	COCH ₃	D	229°-231°
CG 255	Cl (2)	Cl (3)	H	A, B, C	262°-263°
JDL 255	Cl (2)	Cl (3)	COCH ₃	D	198°-199°
JDL 256	Cl (2)	Cl (3)	COCH ₂ CH ₃	D	197°-198°
CG 257	Cl (2)	Cl (4)	H	A, B	193°-195°
JDL 257	Cl (2)	Cl (4)	COCH ₃	D	185°-186°
JDL 258	Cl (2)	Cl (4)	COCH ₂ CH ₃	D	148°-149°
CG 259	Cl (2)	Cl (5)	H	A, B	239°-240°
JDL 259	Cl (2)	Cl (5)	COCH ₃	D	197°-198°
JDL 260	Cl (2)	Cl (5)	COCH ₂ CH ₃	D	186°-187°
CG 261	Cl (2)	Cl (6)	H	A (**), C	209°-210°
JDL 261	Cl (2)	Cl (6)	COCH ₃	D	229°-230°
JDL 262	Cl (2)	Cl (6)	COCH ₂ CH ₃	D	222°-223°
JDL 196	Cl (3)	Cl (4)	H	A	247°-248°
JDL 197	Cl (3)	Cl (4)	COCH ₃	D, F, G	213°-214°
JDL 198	Cl (3)	Cl (4)	COCH ₂ CH ₃	D, F, G	188°-190°
JDL 192	Cl (3)	Cl (5)	H	A	249°-251°
JDL 193	Cl (3)	Cl (5)	COCH ₃	D, F, G	224°-225°
JDL 194	Cl (3)	Cl (5)	COCH ₂ CH ₃	D, F, G	191°-192°

(*) Après cette première fusion, le produit se solidifie et subit une seconde fusion avec décomposition entre 217° et 222°.

(**) On utilise du propylèneglycol comme solvant intermédiaire et on fait bouillir pendant 24 heures à reflux.

Méthode B.

On mélange intimement 0,1 mole de chloro-4 pyridinesulfonamide-3 avec 0,1 mole de chlorhydrate d'aniline substituée et 200 mg de poudre de cuivre. On chauffe lentement. En fonction des produits mis en œuvre, entre 80° et 150°, la température s'élève spontanément de plusieurs dizaines de degrés. On maintient le mélange pendant un quart d'heure vers 130°-140°, puis la masse obtenue est traitée comme il est décrit sous A. Les rendements sont souvent voisins de 50 %.

Méthode C.

10 g d'acide anilino-4 pyridinesulfonique-3 et 10 g de PCl_5 sont chauffés pendant 30 minutes à 130°-140°. On distille l'oxychlorure de phosphore et on reprend le résidu par 30 ml de dioxane ou de tétrahydrofurane. Cette solution est introduite goutte à goutte dans un excès d'ammoniaque concentrée. Par évaporation de NH_3 et des solvants, le sulfonamide se sépare. On le recristallise dans l'alcool dilué en présence de charbon. Des produits trop colorés pourraient être purifiés 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. Les sulfonamides précipitent. Rendement : ± 70 %.

Anilino-4 pyridine N-acylsulfonamide-3 : Tous les anilino-4 pyridine *N*-acylsulfonamides-3 que nous avons préparés peuvent être obtenus par une des méthodes renseignées ci-dessous. Les méthodes de choix sont renseignées dans le tableau I. Le fait de ne pas mentionner l'une ou l'autre technique pour la préparation d'un produit donné ne signifiera cependant pas qu'il est impossible de synthétiser la molécule par cette voie d'accès mais uniquement que la méthode ou les méthodes renseignées ont donné satisfaction.

Méthode D.

15 g d'anilino-4 pyridinesulfonamide-3 sont dissous dans 75 g de pyridine et additionnés de 15 à 75 g d'anhydride. Le mélange est agité de temps à autre pendant un temps qui, en fonction du produit, varie de 1 à 20 heures. La solution est versée lentement dans 2 litres de solution de NaOH à 8 %. On parfait éventuellement la dissolution en chauffant très légèrement. On filtre et le filtrat acidifié par HCl vers pH 5, abandonne un précipité abondant. Ce dernier, recueilli et lavé à l'eau, est traité à froid par 2 litres de solution hydroalcoolique (3 : 1) de NaHCO_3 à 5 %. On agite vigoureusement pour dissoudre l'acylsulfonamide et on ajoute 5 g de charbon absorbant. Après 1 heure, on filtre et le filtrat est amené vers pH 5 par addition de HCl. L'acylsulfonamide précipite. Ces produits peuvent être généralement recristallisés dans l'alcool dilué. Les rendements varient entre 50 % et 85 %.

N. B. : Quand l'anhydride peut donner naissance par hydrolyse à un acide insoluble dans l'eau, comme l'acide benzoïque, par exemple, il convient de séparer ce dernier du produit de la réaction. On traite d'abord le précipité global par une solution aqueuse de NaHCO_3 qui dissout très peu d'acylsulfonamide hydrophobe et solubilise rapidement l'acide carboxylique aromatique. Après filtration, le résidu est traité par la solution hydroalcoolique de NaHCO_3 pour dissoudre l'acylsulfonamide.

Méthode E.

La technique décrite en D est exactement transposable mais on utilise le chlorure d'acide en lieu et place de l'anhydride. On utilisera, dans ce cas, un équivalent de chlorure d'acide pour un équivalent de sulfonamide.

Méthode F.

On mélange intimement 0,1 mole de chloro-4 pyridine *N*-acylsulfonamide-3 avec 0,1 mole d'aniline substituée et 200 mg de poudre de cuivre. On chauffe lentement en contrôlant la température du mélange. Quand cette dernière atteint de 80° à 140°, la température monte spontanément de

$\pm 40^\circ$. On refroidit immédiatement. La masse est reprise par de l'acétone et de l'eau (3 : 1) et le mélange est agité jusqu'à dissolution. On filtre pour éliminer le cuivre et on évapore à sec sous dépression. Le résidu est traité par une solution hydroalcoolique de NaHCO_3 à 5 %. L'insoluble, constitué d'anilino-4 pyridinesulfonamide-3, est retenu par filtration. On amène le pH vers 5, par addition de HCl et l'acylsulfonamide précipite. Les rendements sont souvent voisins de 50 %.

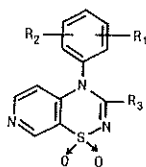
Méthode G.

On additionne petit à petit et sous agitation constante une solution à 20 % de 0,1 mole d'aniline substituée dans le toluène, à une suspension bouillante de 0,1 mole de chloro-4 pyridine *N*-acylsulfonamide-3 et de 200 mg de poudre de cuivre dans 200 ml de toluène. Après addition, on laisse encore bouillir 15 minutes à reflux. On refroidit, on ajoute un excès d'éther de pétrole, on laisse cristalliser et on filtre. Le précipité est traité par une solution hydroalcoolique de NaHCO_3 et le produit de réaction est isolé comme décrit en E. Les rendements sont rarement supérieurs à 30 %.

Alkyl-3 phényl-4 4H-pyrido [4, 3e] thiazine-1,2,4 dioxyde-1,1. — Tous les composés de cette série ont été isolés comme produits secondaires dans la réaction entre un anilino-4 pyridinesulfonamide-3 et un agent d'acylation. En général, on augmente le rendement en pyridothiazine en augmentant le temps de réaction. Quelques dérivés ont été synthétisés de manières différentes et plus spécialement en chauffant le sulfonamide dans un excès d'anhydride.

TABLEAU II

Formule générale :



NUMÉRO DE CODE	R ₁	R ₂	R ₃	MODE OPÉRATEUR	F
C 2 135	CF ₃ (3)	H	H	H (*), I	252°-254°
JDL 142	CF ₃ (3)	H	CH ₃	H, I	225°-226°
C 2 307	CF ₃ (3)	H	CH ₂ CH ₃	H, I	218°-220°
JDL 169	Cl (4)	H	CH ₃	H	307°-308°
JDL 158	CH ₃ (2)	Cl (3)	CH ₃	H	234°-235°
JDL 199	Cl (3)	Cl (4)	CH ₂ CH ₃	H	299°-300°
JDL 195	Cl (3)	Cl (5)	CH ₂ CH ₃	H	284°-285°
JDL 163	NO ₂ (3)	H	CH ₃	H	275°-277°
JDL 173	NO ₂ (4)	H	CH ₃	H (bi-chlorhydrate)	256°-257°
JDL 346	CF ₃ (3)	H	C ₆ H ₅	H	290°-292°

(*) Il convient de limiter autant que possible le contact avec NaOH, car C 2 135 s'hydrolyse très facilement pour donner naissance à C 2 339.

TABLEAU. III — Résultats des essais pharmacologiques.

PRODUITS 100 MG/KG	% DE RÉDUCTION DE L'ŒDÈME A LA CARRAGÉINE	ARTHRITE A L'ADJUVANT DE FREUND		EXCRÉTION URINAIRE EN ML/KG/ 4 HEURES (*)
		% de réduction de l'arthrite primaire	% de réduction de l'arthrite secondaire	
JDL 90	46	36	35	< 25
C 2 339	62	0	0	< 25
JDL 124	39			53
C 2 124	66			71
C 2 127	40			48
C 2 129	23			< 25
C 2 135	57	0	0	< 25
C 2 139	68	0	0	< 25
C 2 140	14			< 25
C 2 307	43			40
JDL 142	15			≥ 25
JDL 145	22			< 25
JDL 146	70	18	41	55
JDL 156	0			< 25
JDL 157	0			< 25
JDL 158	0			< 25
JDL 159	0			< 25
JDL 160	30			< 25
JDL 161	7			< 25
JDL 162	35			≥ 25
JDL 163	17			< 25
JDL 167	57	30	32	< 25
JDL 168	27			41
JDL 169	38			< 25
JDL 170	78	37	34	60
JDL 171	22			≥ 25
JDL 172	1			< 25
JDL 173	34			< 25
JDL 192	0			< 25
JDL 193	53	53	58	< 25
JDL 194	52	37	44	< 25
JDL 195	39			< 25
JDL 196	45	40	47	< 25
JDL 197	32			< 25
JDL 198	54	59	82	< 25
JDL 199	32			< 25

(*) Pour les animaux témoins, le volume varie souvent de 5 à 15 ml. Nous considérerons 25 ml comme seuil d'activité.

TABLEAU III (suite)

PRODUITS 100 MG/KG	% DE RÉDUCTION DE L'ŒDÈME A LA CARRAGÉNINE	ARTHRITE A L'ADJUVANT DE FREUND		EXCRÉTION URINAIRE EN ML/KG/ 4 HEURES (*) voir p. 665
		% de réduction de l'arthrite primaire	% de réduction de l'arthrite secondaire	
JDL 255	36			< 25
JDL 256	47	0	0,5	< 25
JDL 257	20			< 25
JDL 258	34			< 25
JDL 259	17			40
JDL 260	15			< 25
JDL 261	12			< 25
JDL 262	13			< 25
JDL 346	54	54	89	< 25
Triflocine	42	43	72	52
Ac. niflumique	32	63	81	
Ac. méthiazinique	46	46	64	
Indométhacine (5 mg/kg)	45	31	48	
Phénylbutazone	41	64	87	
Furosémide				82
Chlortalidone				27
Hydrochlorothia- zide				33

Méthode H.

On procède comme dans la méthode D ou E, mais on laisse réagir pendant 20 heures. Après avoir versé dans un excès de NaOH, on sépare le précipité, on lave à l'eau et on sèche sous vide. Le produit est recristallisé dans l'alcool dilué ou dans la ligroïne. On peut également isoler le chlorhydrate de pyridothiadiazine, en solubilisant la base dans un excès de HCl conc. et en concentrant la solution à petit volume. En fonction des produits, les rendements varient de 10 % à 90 % (tableau II).

Méthode I.

On introduit petit à petit 10 g d'anilino-4 pyridinesulfonamide-3 dans 10 ml d'anhydride portés vers 80°. On fait ensuite bouillir à reflux pendant 1 heure, puis on refroidit énergiquement. Le produit cristallise. Après filtration, on peut recueillir une quantité supplémentaire du produit en ajoutant 200 ml d'eau au filtrat. Rendement : 60-70 %.

Remarque. — Pour toutes les substances décrites dans les tableaux précédents, les analyses élémentaires habituelles ont été effectuées et les résultats sont en accord avec les valeurs généralement admises.

CONCLUSIONS

Comme il est possible de le constater à la lecture du tableau III, parmi les nombreux dérivés sulfonés qui ont été synthétisés, plusieurs sont doués d'une activité pharmacologique très intéressante, qu'il s'agisse d'un pouvoir diurétique comparable à celui de la Furosemide ou d'une action sur les œdèmes inflammatoires aigus ou chroniques provoqués chez l'animal, voisine de celle des meilleurs agents anti-inflammatoires connus.

Il est important de faire remarquer en outre que la toxicité de ces substances est très faible (LD 50 souvent > 1 g/kg) et que de plus, ils paraissent, au stade actuel des recherches, dénués de tout effet ulcérogène.

SUMMARY

Synthesis and pharmacological properties of some *N*-acylsulfonamides,

by J. Delarge and C. L. Lapière (Liège, Belgique).

An important number of 4-phenylaminopyridine N-acyl-3-sulfonamides has been synthesised. Cyclisation of some of these products give 3-alkyl-4-phenyl-4H-pyrido[4,3-e]-1,2,4-thiadiazine-1,1-dioxides.

In pharmacological screening tests several compounds of these series show intense antiinflammatory activity. In addition to this, some derivatives are as diuretic as furosemide f. ex.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AMERICAN CYANAMID Co. Neth. Pat. 6.604.123 (1966).
- [2] ARIES (R.). Brevet français 1.574.179 (1969).
- [3] ARIES (R.). Brevet français 1.580.964 (1969).
- [4] ARIES (R.). Brevet français 1.584.852 (1969).
- [5] CIBA-GEIGY. Brevet belge 758.749 (Cl C 07 d) (1971).
- [6] DELARGE (J.). *Ann. pharm. franç.*, 1973, 31, p. 467.
- [7] LEBEAU (P.) et JANOT (M.-M.). *Traité de Pharmacie chimique III*, p. 1674. Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1956.

