

Estratto dalla Rivista  
Anno XXIX

« IL FARMACO »  
EDIZIONE SCIENTIFICA

Febbraio 1974  
N. 2

A PROPOS DE QUELQUES DERIVES  
DE LA PYRIDINE DISUBSTITUEE-2,5

J. DELARGE

INSTITUT DE PHARMACIE - UNIVERSITÉ DE LIÈGE - BELGIQUE



SCUOLE GRAFICHE ARTIGIANELLI PAVONIANI - 20159 MILANO - VIA B. CRESPI, 30

De L'Albée 28

---

**RÉSUMÉ.** — *Les synthèses de l'acide m-trifluorométhylanilino-2-pyridinesulfonique-5 et de quelques dérivés fonctionnels ont été réalisées. Soumises à l'expérimentation pharmacologique, plusieurs de ces substances ont montré une activité antiinflammatoire modérée.*

**SUMMARY.** — *2-m-Trifluoromethylanilinopyridine-5-sulfonic acid and some functional derivatives have been synthesised. Several of these substances showed moderate antiinflammatory activity.*

Depuis quelques temps, nous nous sommes efforcés de trouver de nouvelles substances antiinflammatoires parmi les anilinopyridines substituées. Nous avons notamment réalisé la synthèse de plusieurs isomères de l'acide niflumique (1) puis, nous avons remplacé la fonction carboxylique de ce dernier par une fonction sulfonique, sulfone ou sulfonamide libre ou substituée (2). Nous avons aussi préparé un certain nombre de dérivés de l'acide *m*-trifluorométhylanilino-4-pyridinesulfonique-3 (3). Parmi toutes ces substances, plusieurs ont montré une activité antiinflammatoire très intéressante.

Si l'acide *m*-trifluorométhylanilino-2-pyridinecarboxylique-5 (1) n'avait manifesté aucun intérêt lors du screening pharmacologique (\*), des dérivés de l'anilino-2-amino-5-pyridine avaient cependant fait l'objet d'une demande de brevet par la Gold und Silber-Scheideanstalt (4). Parmi les substances revendiquées, plusieurs seraient d'excellents médicaments antiphlogistiques et antiinflammatoires.

---

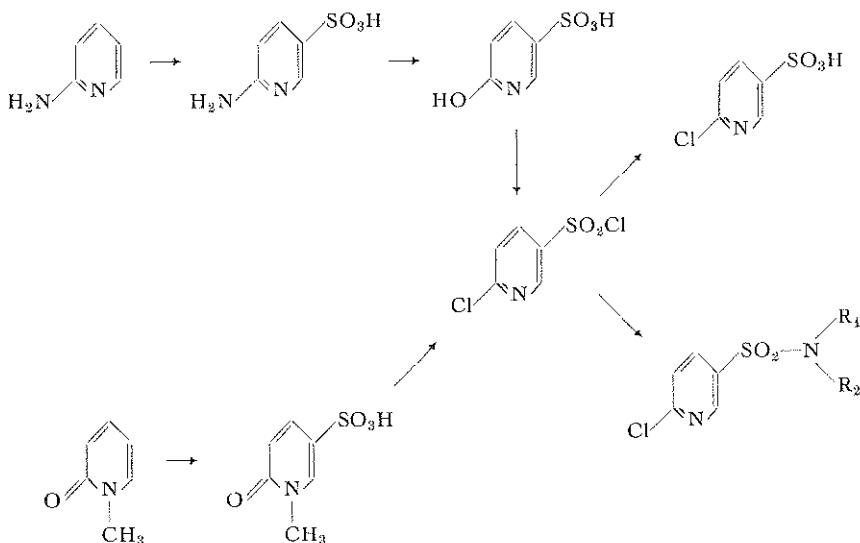
(\*) Nous remercions le Dr. Georges des Laboratoires Christiaens S.A. qui a bien voulu se charger des tests pharmacologiques.

Nous avons pensé qu'il serait toutefois intéressant de préparer et de tester des anilino-2-pyridines, portant un groupement sulfoné en position 5.

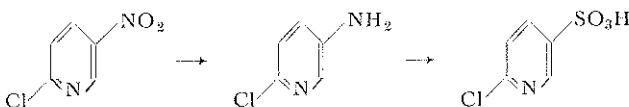
Pour synthétiser ces composés, il nous fallait disposer d'acide chloro-2-pyridinesulfonique-5. Ce produit qui n'est pas disponible dans le commerce avait été préparé dès 1938 par N a e g e l i et al. (5, 6). Ils utilisaient comme produit de départ l'amino-2-pyridine ou la N-méthylpyridone-2. Par sulfonation, dans le premier cas, ils obtiennent l'acide amino-2-pyridinesulfonique-5 et dans le second cas, l'acide N-méthylpyridone-2-sulfonique-5.

L'acide aminopyridinesulfonique est transformé en acide hydroxy-2-pyridinesulfonique-5 par l'action de l'acide nitreux.

L'acide N-méthylpyridone-2-sulfonique-5 aussi bien que l'acide hydroxy-2-pyridinesulfonique-5 traités par le pentachlorure de phosphore donnent naissance au chloro-2-pyridinesulfochlorure-5. Ce dernier peut être transformé facilement en acide chloro-2-pyridinesulfonique-5 ou en chloro-2-pyridinesulfonamide-5 substituée ou non, selon qu'il est mis en réaction avec de l'eau, de l'ammoniaque ou une amine primaire ou secondaire quelconque.

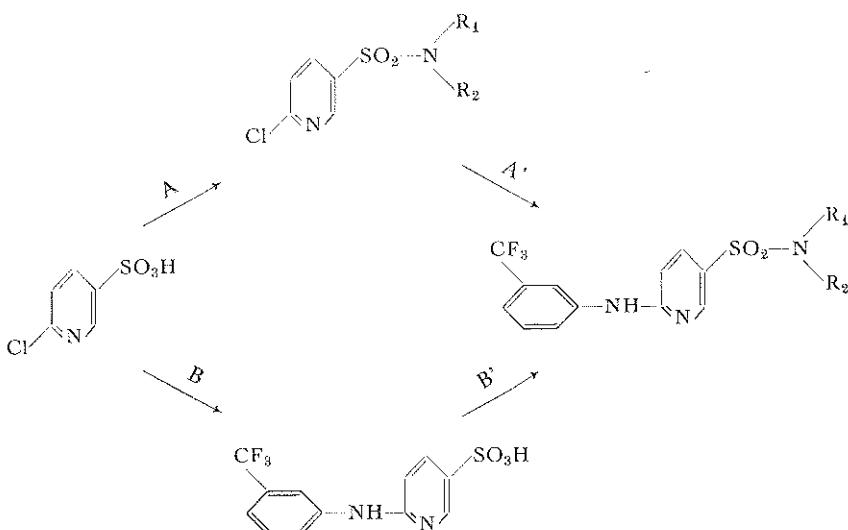


Par ailleurs, nous avions, dans le passé, préparé l'acide chloro-2-pyridinesulfonique-5 en utilisant la chloro-2-nitro-5-pyridine comme matière première (7). Par une réduction ménagée à l'aide de fer réduit dans l'eau, on obtient la chloro-2-amino-5-pyridine qui est soumise à une réaction de Meerwein suivie d'une hydrolyse.



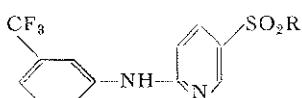
La condensation de l'acide chloro-2-pyridinesulfonique-5 avec la *m*-trifluorométhylaniline aboutit sans difficulté à l'acide *m*-trifluorométhyl-anilino-2-pyridinesulfonique-5 (I).

Pour préparer les *m*-trifluorométhylanilino-2-pyridinesulfonamide-5 substituées ou non, deux voies d'accès sont utilisables. La première consiste à condenser les chloro-2-pyridinesulfonamides-5 avec la *m*-trifluorométhylaniline (A.A'), la seconde passe par l'acide *m*-trifluorométhylanilino-2-pyridinesulfonique-5 comme intermédiaire (BB').



Les deux voies d'accès AA' et BB' sont équivalentes pour la préparation de la sulfonamide et des alkylsulfonamides tandis que la voie BB' s'impose en général dans les autres cas.

Nous avons ainsi réalisé la synthèse des produits suivants qui diffèrent entre eux par la nature de R dans la formule générale:



— acide *m*-trifluorométhylanilino-2-pyridinesulfonique-5 (I)  
 $R = OH$

- *m*-trifluorométhylanilino-2-pyridinesulfonamide-5 (II)  
 $R = NH_2$
- *m*-trifluorométhylanilino-2-pyridine-N-méthylsulfonamide-5 (III)  
 $R = NHCH_3$
- *m*-trifluorométhylanilino-2-pyridine-N,N-diméthylsulfonamide-5 (IV)  

$$R = \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ N \\ \backslash \\ CH_3 \end{array}$$
- *m*-trifluorométhylanilino-2-pyridine-N-hydroxyéthylsulfonamide-5 (V)  

$$R = \begin{array}{c} H \\ | \\ N \\ \backslash \\ CH_2-CH_2OH \end{array}$$
- (*m*-trifluorométhylanilino-2-pyridyl-5)-morpholinosulfone (VI)  

$$R = N \begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{O} \end{array}$$
- (*m*-trifluorométhylanilino-2-pyridyl-5)-(méthyl-4-piperazinyl-1)-sulfone (VII)  

$$R = N \begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{N}-CH_3 \end{array}$$
- *m*-trifluorométhylanilino-2-pyridine-N-(méthyl-2-chloro-3-phényl)sulfonamide-5 (VIII)  

$$R = NH-\begin{array}{c} CH_3 \quad Cl \\ | \quad \quad \quad | \\ \text{C}_6\text{H}_3 \end{array}$$

Tous les dérivés sont des produits blancs peu solubles dans l'eau, plus solubles dans l'alcool et dans l'acétone. Ils peuvent tous être recristallisés dans l'alcool dilué ou la pétroléine (p.e. 100-140°), sauf I qui ne cristallise bien que de l'alcool dilué.

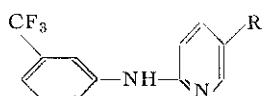
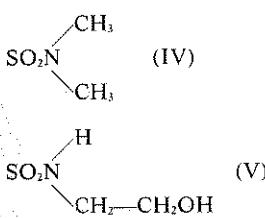
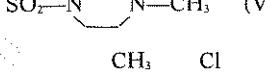
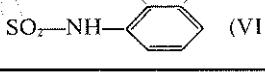
Soumis au test de l'inhibition de l'oedème à la carragénine, presque tous ont manifesté une activité antiinflammatoire modérée, inférieure en tout cas à l'action du produit breveté par le Gold und Silber-Scheideanstalt, mais généralement supérieure à celle du dérivé carboxylique correspondant (Tableau I).

### Partie expérimentale

#### *Acide m-trifluorométhylanilino-2-pyridinesulfonique-5 (I)*

On chauffe pendant 3 h à 130-140°, 0,1 mole d'acide chloro-2-pyridinesulfonique-5 avec 0,2 mole de *m*-trifluorométhylaniline et 500 mg de poudre de cuivre. Le produit de la réaction est alors trituré avec de l'acétone. L'insoluble constitué de (I) brut et 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.

TABLEAU I

R	% d'inhibition de l'oedème à la carragénine
NH <sub>2</sub> (réf. 4)	63
COOH (réf. 1)	0
SO <sub>3</sub> H (I)	28
SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> (II)	45 (*)
SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> (III)	22
	25
	6
	10
	27
	7

(\*) Un brevet Ciba-Geigy signalant l'activité antiinflammatoire de ce dérivé a paru entretemps (8).

Rendement: 60-70%. P.f.: 255-256°.

Analyse élémentaire:

trouvé % : C 45,11; H 2,99; N 8,65; S 10,21	
pour C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S      calculé      : 45,28;      2,85;      8,80;      10,07	

#### *m*-Trifluorométhylanilino-2-pyridinesulfonamide-5 (II)

A. 0,1 mole de chloro-2-pyridinesulfonamide-5, 0,2 mole de *m*-trifluoro-

méthylaniline et 500 mg de poudre de cuivre sont chauffés pendant 3 h vers 140°. La masse refroidie est tritée avec de l'acétone puis additionnée d'eau jusqu'à fin de précipitation. Le précipité constitué de (II) brut et de poudre de cuivre est recristallisé dans l'alcool dilué en présence de charbon actif.  
Rendement: 60-70%.

B. 10 g de (I) sont chauffés à 140° avec 10 g de  $\text{PCl}_5$  et quelques ml de  $\text{OPCl}_3$  pendant 1 h. On distille sous vide l'oxychlorure de phosphore et le résidu, repris par 30 ml d'acétone, est introduit goutte à goutte et sous bonne agitation dans 200 ml d'ammoniaque concentrée. Après 1/2 h d'agitation à température ordinaire, la solution est concentrée sous vide à petit volume. Le produit recueilli est recristallisé dans le mélange eau-alcool (2:1) en présence de charbon actif. Si nécessaire, on peut encore recristalliser (II) dans l'éther de pétrole (p.e. 100-140°) additionné éventuellement d'une petite quantité d'alcool absolu.

Rendement: 70-80%. P.f.: 180°.

Analyse élémentaire:

trouvé % : C 45,64; H 3,30; N 10,00; S 13,31
pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
calculé : 45,43; 3,18; 10,11; 13,24

#### *m-Trifluorométhylanilino-2-pyridine-N-méthylsulfonamide-5 (III)*

A. On peut condenser la chloro-2-pyridine-N-méthylsulfonamide-5 avec la *m*-trifluorométhylaniline (1 mole/2 moles) en présence de poudre de cuivre à 140° pendant 3 h. Le produit de la réaction est dissous dans l'acétone chaude et la solution est filtrée. (III) précipite par addition d'eau en excès.

Rendement: 70%.

B. On peut utiliser aussi la méthode B de préparation de (II) en remplaçant l'ammoniaque concentrée par un large excès de solution aqueuse de  $\text{NH}_2\text{CH}_3$  à 30%.

Rendement: 70-80%.

Dans les deux cas, le produit peut être recristallisé dans l'alcool dilué ou dans l'éther de pétrole (p.e. 100-140°).

P.f.: 146-147°.

Analyse élémentaire:

trouvé % : C 47,01; H 3,72; N 12,53; S 9,90
pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
calculé : 47,13; 3,65; 12,68; 9,68

#### *m-Trifluorométhylanilino-2-pyridine-N,N-diméthylsulfonamide-5 (IV)*

La technique A de préparation de (III) est applicable en partant de la chloro-2-pyridine-N,N-diméthylsulfonamide-5 comme matière première. La technique B est applicable également en faisant réagir le sulfochlorure de (I) avec une solution à 30% de  $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$  dans l'eau.

Rendement dans les deux cas: 70-80%. P.f.: 130-131°.

Analyse élémentaire:

trouvé % : C 48,60; H 4,15; N 12,31; S 9,30
pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
calculé : 48,69; 4,09; 12,17; 9,28

*m-Trifluorométhylanilino-2-pyridine-N-hydroxyéthylsulfonamide-5 (V)*

Les techniques A et B de préparation de (III) sont applicables. D'une part, on utilisera la chloro-2-pyridine-N-hydroxyéthylsulfonamide-5 comme matière première, d'autre part, on décomposera le sulfochlorure de (I) dans un excès de solution aqueuse à 30% d'hydroxyéthylamine.

Rendement dans les deux cas: 60-70%. P.f.: 129°.

Analyse élémentaire:

	trouvé % :	C 46,49;	H 3,97;	N 11,40;	S 9,02
pour C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	calculé :	46,54;	3,90;	11,63;	8,87

*(m-Trifluorométhylanilino-2-pyridyl-5)-morpholinosulfone (VI)*

A. On condense à 140° pendant 4 h et en présence de poudre de cuivre, 0,1 mole de (chloro-2-pyridyl-5)-morpholinosulfone avec 0,2 mole de *m*-trifluorométhylaniline. Le produit de réaction est dissous à chaud dans l'acétone hydratée à 10%. Après filtration, on précipite (VI) par addition d'un excès d'eau. Le précipité est dissous dans HCl dilué et la solution est portée à ébullition en présence de charbon actif. Après filtration, on évapore jusqu'à obtention d'un liquide sirupeux qu'on reprend par de l'eau, (VI) précipite et peut être recristallisé dans l'alcool dilué ou dans l'éther de pétrole (p.e. 100-140°). Rendement: 50-60%.

B. On peut aussi décomposer le sulfochlorure de (I) dans un excès de solution aqueuse de morpholine à 30%. Après évaporation des solvants, on obtient (VI) brut qui est purifié comme en A.

Rendement: 60-70%. P.f.: 145°.

Analyse élémentaire:

	trouvé % :	C 49,50;	H 4,19;	N 10,74;	S 8,32
pour C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	calculé :	49,61;	4,16;	10,85;	8,28

*(m-Trifluorométhylanilino-2-pyridyl-5)-(méthyl-4-piperazinyl-1)-sulfone (VII)*

La méthode B pour la préparation de (VI) est utilisable mais on utilise une solution aqueuse à 30% de N-méthylpipérazine. Après distillation des solvants et de l'excès de réactif, le produit est précipité par addition d'eau. On le recristallise à partir d'alcool dilué additionné d'un peu d'ammoniaque ou à partir de pétroliéne (p.e. 100-140°). Rendement: 60%. P.f.: 162°.

Analyse élémentaire:

	trouvé % :	C 51,08;	H 5,00;	N 13,87;	S 8,10
pour C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	calculé :	50,99;	4,78;	13,99;	8,01

*m-Trifluorométhylanilino-2-pyridine-N-(méthyl-2-chloro-3-phényl)sulfonamide-5 (VIII)*

A partir de 10 g de (I), on prépare le sulfochlorure par la méthode ha-

bituelle, on le sépare de l'oxychlorure de phosphore et on le reprend par 30 ml d'acétone puis 30 ml de pyridine. Il se forme parfois un précipité abondant qu'on élimine par filtration. La solution est alors décomposée goutte à goutte et sous agitation constante dans une solution à 10% de *m*-chloro-*o*-toluidine dans l'acétone (2 moles d'amine pour 1 mole d'acide sulfonique de départ). On laisse réagir pendant 30 minutes sous agitation puis on distille les solvants et on reprend le résidu par HCl dilué. On agite vigoureusement et on sépare (VIII) par filtration. Le produit fortement coloré est purifié par dissolution dans l'alcool, chauffage en présence de charbon actif, filtration et précipitation par addition d'eau. (VIII) recueilli est redissous dans le mélange alcool absolu-benzène et par distillation partielle des solvants on déshydrate le produit. On ajoute alors de l'éther de pétrole p.e. 100-140° et on continue l'évaporation sous dépression à température ordinaire. On obtient de cette façon un produit bien cristallin. Si nécessaire, on peut encore recristalliser la substance à partir d'éther de pétrole (p.e. 100-140°).

Rendement: 40-50%. P.f.: 159-160°.

Analyse élémentaire:

trouvé % :	C 51,75; H 3,43; N 9,40; S 7,40; Cl 8,17
pour C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	
calculé : 51,65; 3,42; 9,51; 7,26; 8,02	

#### B I B L I O G R A P H I E

- 1) DELARGE J., LAPIERE C.L., *J. Pharm. Belg.*, **28**, 283; 1973.
- 2) DELARGE J., *Acta Polon. Pharm.*, **30**, 241; 1973.
- 3) DELARGE J., *Ann. pharm. Franc.*,
- 4) Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt, Brevet N.L. 65.11104, 25 Août 1965.
- 5) NAEGELI C., KUNDIG W., BRANDENBIERGER H., *Helv. Chim. Acta*, **21**, 1746; 1938.
- 6) NAEGELI C., KUNDIG W., BRANDENBIERGER H., *Helv. Chim. Acta*, **22**, 912; 1939.
- 7) DELARGE J., FERNANDEZ A., PAPIERE C.L., *J. Pharm. Belg.*, **22**, 213; 1967.
- 8) Ciba-Geigy, U.S. Patent 3.671.512, 20 Juin 1972.

Pervenuto in Redazione il 24 Luglio 1973.