

Synthèse de nouvelles
substances antiinflammatoires
non stéroïdiques

par

J. DELARGE

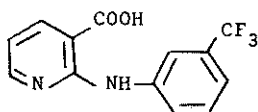
Docteur en Sciences Pharmaceutiques.

MEMOIRE COURONNE
DES
CONCOURS ORDINAIRES DE L'ACADEMIE
(PERIODE 1971-1973),
PRESENTE EN REPONSE A LA QUESTION POSEE
PAR LA V^e SECTION
DANS LES TERMES :
« ON DEMANDE DES RECHERCHES DANS LE DOMAINE DE LA
SYNTHESE DE NOUVELLES SUBSTANCES NON CORTICOÏDES
A ACTION ANTIINFLAMMATOIRE. »

I. — INTRODUCTION

Depuis plus de 10 ans, nous nous intéressons particulièrement à la chimie hétérocyclique et plus spécialement à la chimie de la pyridine.

C'est la raison pour laquelle l'introduction en thérapeutique antiinflammatoire d'un médicament nouveau, dérivé de l'acide nicotinique a retenu toute notre attention. En effet, en 1967, l'acide niflumique, synthétisé par Hoffman et Faure (1) faisait son apparition sur le marché français.



Acide niflumique

La préparation de ce médicament résultait d'une condensation entre l'acide chloro-2 nicotinique et la *m*-trifluorométhylaniline. Nous avons pensé que notre expérience dans la chimie de la pyridine pourrait être mise à profit pour préparer un certain nombre de produits nouveaux dérivés plus ou moins directement de l'acide niflumique.

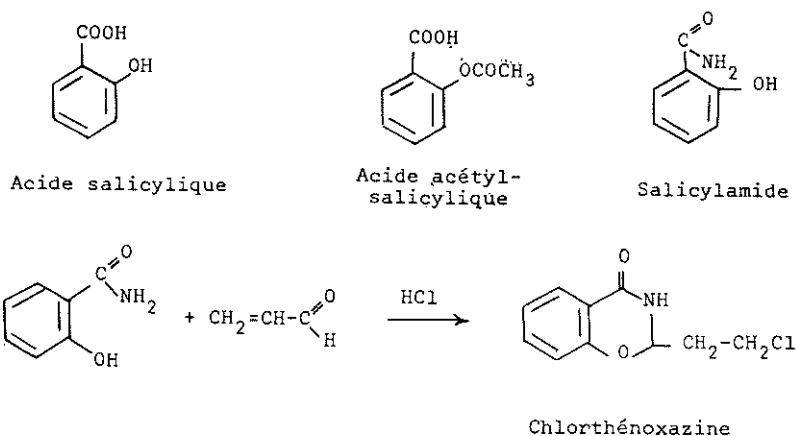
Pour avoir une idée de l'activité de nos substances, il fallait tester les molécules nouvelles que nous avons synthétisées. N'étant pas compétent dans ce domaine, nous nous sommes adressés au Docteur André Georges des Laboratoires Christiaens qui a bien voulu s'occuper du criblage pharmacologique. Nous voudrions profiter de l'occasion qui nous est donnée pour le remercier ainsi que toute son équipe pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans notre travail.

II. — REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA QUESTION

II.1. Aspect chimique.

Dès 1875, l'acide salicylique (2) a été préconisé comme agent anti-inflammatoire. C'était le point de départ d'une thérapeutique qui donnerait naissance à bon nombre de médicaments dont certains sont encore fort utilisés de nos jours. Le produit le plus connu dans cette série est incontestablement l'acide acétylsalicylique (3) qui fut breveté par la firme Bayer en 1917.

En plus de nombreux esters de l'acide salicylique ou de l'acide acétylsalicylique, nous retiendrons encore la salicylamide (4). Beaucoup plus récemment, on a cyclisé la salicylamide et on a obtenu ainsi des dérivés de la benzoxazinone et notamment la chlorthénoxazine (5).

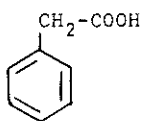


Un autre type de transformation de la molécule originale d'acide salicylique consiste en l'introduction d'un autre substituant sur le cycle. Dans cette optique, nous mentionnerons surtout des dérivés méthylés (6) et des dérivés hydroxylés, libres ou estérifiés (7, 8, 9, 10).

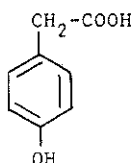
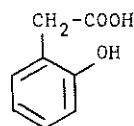
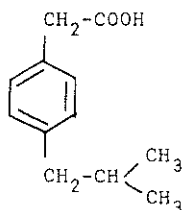
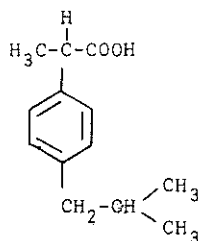
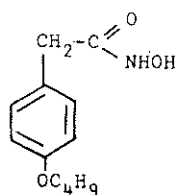
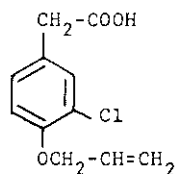
Parmi les modifications chimiques susceptibles d'être apportées à la molécule active d'acide salicylique, on a pensé tout naturellement à éloigner la fonction carboxylique du cycle aromatique et c'est ainsi que sont nés un certain nombre de médicaments très intéressants dérivant de l'acide phénylacétique ou de l'acide hydroxy-4 phénylacétique. En effet, l'acide hydroxy-2 phénylacétique

s'étant révélé inactif, on a fait subir à la molécule, différentes transformations comprenant l'éthérisation, le déplacement ou même la suppression du groupe hydroxyle et la fixation d'autres substituants. Enfin, la fonction carboxylique peut être avantageusement remplacée par une fonction carbamide, comme nous l'avons déjà vu dans la salicylamide, ou par une fonction acide hydroxamique (11, 12).

Au sein de cette classe, nous mentionnerons tout particulièrement quatre produits, à savoir : l'acide *p*-isobutylphénylacétique ou Ibufenac (13), l'acide *p*-isobutylhydratropique ou Ibuprofen (13), l'acide *p*-butoxyphénylacéthydroxamique ou Bufexamac (14) et l'acide allyloxy-4 chloro-3 phénylacétique ou Alclofenac (15, 16).



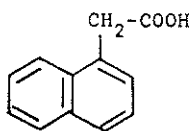
Acide phénylacétique

Acide hydroxy-4
phénylacétiqueAcide hydroxy-2
phénylacétiqueAcide *p*-isobutylphénylacétique
ou IbufenacAcide *p*-isobutylhydratropique
ou IbuprofenAcide *p*-butoxyphénylacéthydroxamique
ou BufexamacAcide allyloxy-4 chloro-3
phénylacétique ou Alclofenac

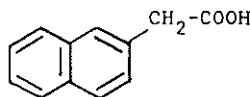
Puisque les dérivés de l'acide phénylacétique donnaient naissance à des médicaments intéressants, il était normal de se tourner aussi vers les acides naphtylacétique-1 et naphtylacétique-2.

En effet, récemment Parke et Davis et Co prenaient un brevet pour l'acide phényl-4 naphtylacétique-1 (17).

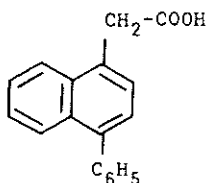
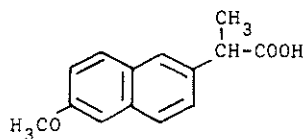
Par ailleurs, Harrison *et al.*, mettaient en évidence l'action anti-inflammatoire remarquable de l'acide méthoxy-6 naphtylpropionique-2 (18).



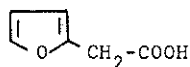
Acide naphtylacétique-1



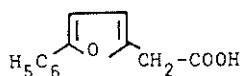
Acide naphtylacétique-2

Acide phényl-4 naphtyl
acétique-1Acide méthoxy-6 naphtyl-β
propionique-2

Si l'on veut se souvenir que le furane est l'isostère du benzène, on verra immédiatement l'analogie qui existe entre les médicaments que nous venons de citer et les dérivés de l'acide furyl-2 acétique dont un produit notamment est particulièrement actif. Il s'agit de l'acide phényl-5 furylacétique-2 (19).



Acide furylacétique-2



Acide phényl-5 furylacétique-2

Lorsque l'on veut synthétiser des molécules biologiquement actives en s'inspirant de la formule d'une substance possédant cette

activité, on peut, comme nous l'avons vu précédemment, conserver le noyau de base et travailler surtout sur les substituants (par exemple : étherification, estérification, allongement de chaîne, additions d'autres substituants, suppression de certains substituants, etc...). On peut aussi, nous en avons déjà vu certains exemples, modifier le noyau de base et conserver les substituants. Deux cas peuvent être envisagés :

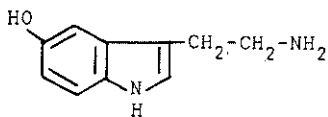
1) remplacement du noyau de base par un autre noyau apparenté. C'est le remplacement d'un benzène par un furane ou par un naphthalène par exemple;

2) remplacement du noyau de base par un autre noyau totalement différent chimiquement.

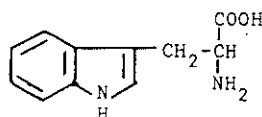
C'est ainsi que l'un des médicaments anti-inflammatoires les plus réputés a été préparé.

En effet, si l'on greffe les substituants comme le radical $\text{CH}_2\text{-COOH}$ et le radical -O-H ou -O-R , sur un noyau indol, on obtient des substances dérivées des acides hydroxyindolylacétiques. De très nombreuses combinaisons sont naturellement possibles. Faisons remarquer en passant que le choix du noyau indol et l'emplacement préférentiel des substituants par Shen *et al.* (20) n'a pas été uniquement un fait du hasard. En effet, les auteurs se sont basés sur deux considérations. En premier lieu, la sérotonine ou hydroxy-5 tryptamine semble bien jouer un rôle important dans les réactions inflammatoires. En second lieu, chez les patients atteints de rhumatisme, on assiste à une excrétion plus importante que chez les sujets sains de certains métabolites du tryptophan. De là à penser que l'acide hydroxy-5 indolylacétique-3 et ses dérivés seraient intéressants à étudier, il n'y avait qu'un pas que les auteurs ont franchi aisément.

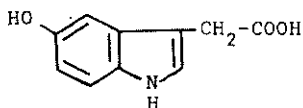
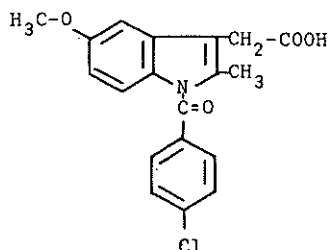
C'est ainsi que l'acide *p*-chlorobenzoyl-1 méthoxy-5 méthyl-2 indolylacétique-3 ou Indométhacine a vu le jour.



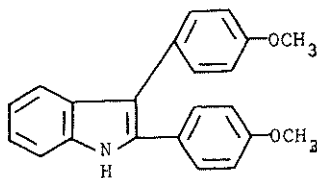
Hydroxy-5 tryptamine ou
sérotonine



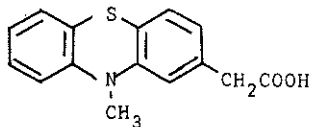
Tryptophan

Acide hydroxy-5 indolyl-
acétique-3Acide *p*-chlorobenzoyl-1-1-
méthyl-2 indolylacétique

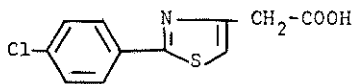
Comme l'Indométhacine semblait le médicament antiinflammatoire le plus actif, il est normal que depuis son apparition en 1963, de très nombreuses recherches aient été effectuées dans cette série. Et pourtant, à l'exception de l'Indoxol ou di-(*p*-méthoxyphényl)-2,3 indol (21), aucun produit vraiment intéressant n'a pu être synthétisé dans cette série.

Di(*p*-méthoxyphényl)-2,3 indol ou
Indoxol

Citons encore deux autres exemples où le remplacement du cycle benzénique par un noyau totalement différent a donné naissance à de nouvelles substances antiinflammatoires intéressantes. En premier lieu, le noyau phénothiazine avec comme chef de file, l'acide méthiazinique (22), en second lieu, le thiazol avec comme produit le plus actif l'acide fenclozique (23).



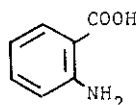
Acide méthiazinique



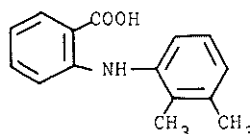
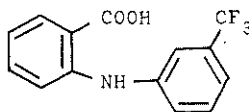
Acide fenclozique

Revenons quelques instants à notre premier antiinflammatoire, l'acide salicylique, pour faire remarquer l'analogie qui existe entre un groupe $-OH$ et un groupe $-NH_2$ sur un noyau aromatique. L'un et l'autre possèdent en effet un pouvoir inductomère et électromère très voisins, un poids et un encombrement stérique fort comparables. Il est donc normal que des chercheurs aient pensé à synthétiser ou à tester des dérivés de l'acide anthranilique.

Le premier médicament intéressant dans ce groupe a été l'acide N(xylyl-2,3) anthranilique ou acide méfénamique. L'acide N(*m*-trifluorométhylphényl) anthranilique ou acide flufénamique (25) semble encore plus actif.



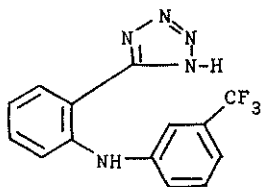
Acide anthranilique

Acide N(xylyl-2,3)anthranilique
ou acide méfénamiqueAcide (*m*-trifluorométhylphényl)anthranilique
ou acide flufénamique

Citons encore à titre d'exemple, l'acide N(*p*-benzoylbutylester) anthranilique (26), l'acide *o*-(chloro-2 trifluorométhyl-5 phényl) aminophénylacrylique (27) et l'acide *o*-(dichloro-2,6 phényl) amino phénylacétique (28).

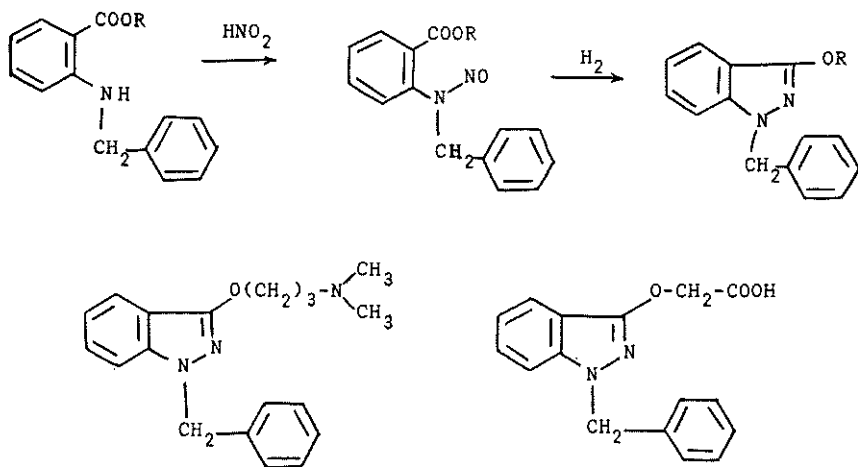
Nous pouvons constater que dans les dérivés de l'acide anthranilique, la fonction carboxylique a subi des modifications comparables à celles que nous avons signalées à propos des dérivés de l'acide salicylique.

Une transformation plus profonde apparaît dans la synthèse de la *o*-N(*m*-trifluorométhylphényl) tétrazolyl-5 aniline (29). Cependant, si le groupe $-COOH$ a disparu, la molécule nouvelle possède toujours un caractère acide dû au proton tétrazolique.



0- N(*m*-trifluorométhylphényl)
tétrazolyl-5 aniline

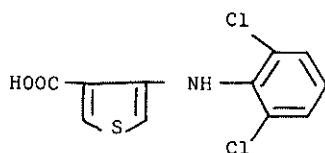
Un autre type de réaction que nous avons déjà rencontré est la cyclisation d'un composé ouvert. La même idée a permis la synthèse de la benzydamine (30) ou du benzadac (31) selon les schémas suivants :



Benzyl-1(diméthylamino-3' propoxy) -3 1H indazol ou Benzydamine Acide benzyl-1 indazol oxy-
acétique-3 ou Benzadac

Poursuivant notre comparaison entre les dérivés de l'acide salicylique et ceux de l'acide anthranilique, nous trouvons ici aussi le remplacement du cycle benzénique par un isostère et plus précisément le thiophène.

L'acide N (dichloro-2,6 phényl) amino-4 thiophène carboxylique-3 en est un bon exemple (32).



Acide N(dichloro-2,6 phényl)amino-4
thiophène carboxylique-3

Après avoir remplacé le benzène par un isostère, il était naturel d'essayer d'autres noyaux tout en conservant les mêmes substituants. C'est ainsi que Hoffman et Faure ont préparé l'acide niflumique ou acide *m*-trifluorométhylanilino-2 nicotinique (1). Cette nouvelle classe d'agents antiinflammatoires a suscité un intérêt auprès de nombreux chercheurs qui ont tenté d'exploiter les nouvelles possibilités qui leur étaient offertes. C'est ainsi qu'ont été apportées de nombreuses modifications à la molécule d'acide niflumique. Celles-ci concernaient la nature des substituants ou leur position tant sur la partie carbocyclique que sur le noyau hétérocyclique.

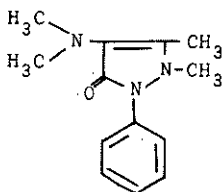
Concernant la nature et la position du substituant sur la partie carbocyclique, nous signalerons à titre d'exemple, l'acide [(diméthyl-2,3) anilino]-2 nicotinique (33) et l'acide [(méthyl-2 nitro-3) anilino]-2 nicotinique (34). A propos de la nature des substituants sur l'hétérocycle, nous citerons notamment la préparation de nitriles (35), d'amides (35), d'esters d'aminoalkyl (36), d'anilides (37) et de tétrazolyldérivés (38).

Enfin, la position du substituant sur l'hétérocycle a été modifiée également. Parfois, le changement portait à la fois sur sa nature et sa position. C'est ainsi qu'ont été synthétisés notamment la triflocine ou acide *m*-trifluorométhylanilino-4-nicotinique (39) et la *m*-trifluorométhylanilino-6 picoline-2 (40).

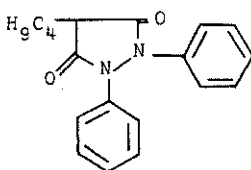
Le plus souvent, les produits synthétisés conservent une action antiinflammatoire intéressante. Parfois apparaît également une activité diurétique qui peut même devenir prépondérante : c'est le cas par exemple pour l'acide *m*-trifluorométhylanilino-4 nicotinique ou Triflocine, mis au point par l' « American Cyanamid Co » (39, 41).

Après cette famille apparemment hétérogène pour laquelle nous avons essayé de dégager un fil conducteur et un enchaînement

qui avait permis de synthétiser tant de médicaments antiinflammatoires différents, nous allons rapidement passer en revue une autre classe de substances. Dans ce cas, il s'agit d'une découverte fortuite : c'est en cherchant un solubilisant de l'aminophénazone (42) que l'on a préparé la phénylbutazone (43). L'association des deux produits permettait en effet d'augmenter la concentration d'aminophénazone en solution aqueuse. C'est par la suite qu'on s'est aperçu que le mélange présentait en plus du pouvoir antalgique et antipyrétique, une action antiinflammatoire très importante.

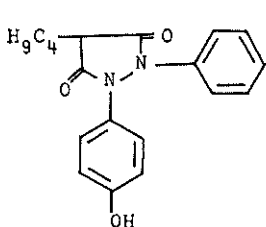


Aminophénazone

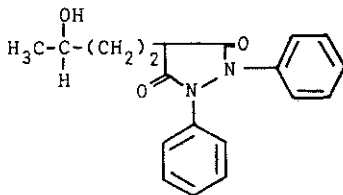


Phénylbutazone

Plus tard, on a montré que la phénylbutazone était éliminée partiellement sous forme de deux métabolites résultant l'un et l'autre de l'hydroxylation du médicament.



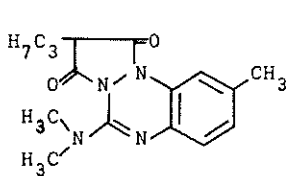
Métabolite A ou oxyphénylbutazone



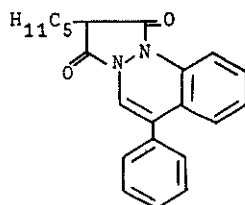
Métabolite B

Le métabolite A s'est révélé également un excellent antiinflammatoire : il a été introduit en thérapeutique sous le nom d'oxyphénylbutazone (44). Nous retiendrons, encore dans ce groupe, trois produits intéressants qui possèdent toujours le même noyau de base : la monophénylbutazone (45) moins active mais mieux tolérée, la phénopyrazone (46) et la sulfinpyrazone qui est plus couramment utilisée pour son action uricosurique (47).

Enfin, comme dérivés plus lointains de la phénylbutazone, il est intéressant de signaler les préparations de l'azapropazone (48) et de la cinnopentazone (49). A remarquer que le noyau de base pyrazolidinedione est intégré à d'autres cycles azotés ou non.



Azapropazone

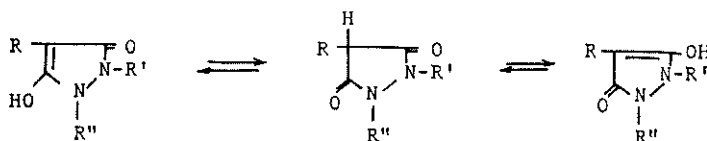


Cinnopentazone

En conclusion de cette revue sur la chimie des médicaments anti-inflammatoires, on pourrait les classer en deux catégories :

- 1) les dérivés d'acides;
- 2) les dérivés de la pyrazolidinedione.

Il faut pourtant se garder de faire une distinction trop étroite entre les deux classes, en effet, les dérivés de la phénylbutazone possèdent aussi un caractère acide. Par leurs formes énoliques, ils sont d'ailleurs généralement salifiables.



Quoi qu'il en soit, dans l'état actuel de nos connaissances, il paraît difficile, voire impossible, de déterminer avec précision, quels sont les caractères chimiques qui confèreraient à une substance un pouvoir anti-inflammatoire. Il est vraisemblable que la cause de ces difficultés réside dans la complexité du phénomène inflammatoire. En effet, celui-ci semble être un état pathologique affectant de nombreux mécanismes biologiques et enzymatiques et il est pratiquement certain que les médicaments anti-inflammatoires connus n'agissent pas tous au même niveau.

II.2. Aspect pharmacologique.

Avant toute chose, il faut faire remarquer qu'une inflammation n'est pas un état spécifique des tissus, mais plutôt un véritable processus dynamique en cours d'évolution dans les tissus. De façon générale, le phénomène au début se caractérise par une augmentation de la perméabilité vasculaire avec œdème, infiltration et prolifération leucocytaire. Ces dernières manifestations peuvent d'ailleurs être induites dans une certaine mesure par différents stimuli thermiques, mécaniques, chimiques, allergiques ou radioactifs.

C'est justement ce caractère non spécifique de l'inflammation qui permet de relier l'activité antiinflammatoire d'une drogue avec un éventuel pouvoir antirhumatismal.

Le problème serait simple s'il suffisait de mettre en évidence l'activité des substances dans une inflammation provoquée pour en déduire que les plus actives seront les plus efficaces en thérapeutique antirhumatismale. Malheureusement, s'il y a beaucoup de similitudes apparentes dans les manifestations inflammatoires provoquées par différents stimuli, il ne s'en suit pas nécessairement que les diverses inflammations soient équivalentes entre elles. Nous l'avons déjà dit, l'inflammation est un processus complexe qui diffère dans le détail d'une espèce à l'autre et même d'un tissu à un autre dans la même espèce (50). On comprend facilement dès lors qu'un médicament n'est pratiquement jamais actif sur tous les types d'inflammations. Souvent, au contraire, un médicament présente une activité dans un type d'inflammation alors qu'il est inactif dans tous les autres (51). Il est fort vraisemblable d'ailleurs que des médicaments différents agissent sur différents stades du processus inflammatoire (50). Il en résulte que dans l'état actuel de nos connaissances, nous pouvons difficilement affirmer que tel test pharmacologique est plus valable que tel autre pour déterminer le pouvoir antirhumatismal d'une substance.

Très grossièrement, on peut distinguer trois types de tests utilisés pour mettre en évidence l'action antiinflammatoire d'un produit.

II.2.1. Les tests biochimiques;

- II.2.2. Les tests basés sur l'activité d'une drogue dans une inflammation aiguë;
- II.2.3. Les tests basés sur l'activité d'une drogue dans une inflammation chronique.

Nous nous bornerons à passer en revue quelques exemples de ces différentes méthodes sans prendre position sur leur valeur réelle dans la recherche d'un médicament antirhumatismal puisque cette question est en évolution constante.

II.2.1. *Les tests biochimiques.*

II.2.1.1. *Inhibition de la phosphorylation oxydative.*

Whitehouse a émis l'hypothèse que les médicaments anti-inflammatoires seraient, pour la plupart, des inhibiteurs de la phosphorylation oxydative (52). Si l'on admet ce concept, encore fort discuté, comme base de travail, on s'orienterait dans la synthèse, vers la recherche de composé « inhibiteurs de phosphorylation oxydative » parmi lesquels devraient apparaître un bon nombre d'antiinflammatoires et d'antirhumatismaux.

II.2.1.2. *Inhibition de la prostaglandine-synthétase.*

Tout récemment, Vane *et al.* ont proposé un test apparemment fort intéressant. Il est basé sur la constatation que l'aspirine et d'autres médicaments antiinflammatoires non corticoïdes inhibent la synthèse des prostaglandines.

Sans entrer dans le détail, signalons qu'à l'heure actuelle, cette méthode paraît pleine de promesses. Elle a notamment l'avantage de mettre en avant une théorie assez cohérente sur le mode d'action des médicaments antirhumatismaux. Ceux-ci inhiberaient peut-être à différents niveaux, la synthèse des prostaglandines dont le rôle, dans les troubles inflammatoires, a été mis en évidence.

L'objection majeure qui peut être faite à cette méthode est l'activité faible ou nulle des médicaments de nature stéroïdique sur la synthèse des prostaglandines *in vitro* (53, 54). Il faudra de toute manière attendre qu'un échantillonnage plus large d'anti-inflammatoires ait été testé de cette façon pour se prononcer objectivement sur la valeur réelle de cette nouvelle technique.

II.2.2. *Les tests basés sur l'activité d'un médicament dans une inflammation aiguë.*

II.2.2.1. *Principe de la méthode.*

Dans ces expériences, on produit localement une inflammation aiguë chez l'animal, le plus souvent dans la patte du rat, et on évalue l'activité des drogues par rapport à un lot d'animaux témoins qui ont été traités de la même façon mais ne reçoivent pas de médicaments.

L'activité d'une substance peut être mesurée par son pouvoir inhibiteur sur la déperdition des protéines plasmatiques au niveau des tissus enflammés ou par son pouvoir de résorption sur l'œdème.

Dans le premier cas, on fait généralement appel à des colorants qui se lient aux protéines plasmatiques. La zone enflammée est plus colorée que la zone témoin. On évalue le pouvoir anti-inflammatoire d'un produit en estimant la diminution de coloration provoquée par le médicament (55).

Dans le second cas, on détermine, après administration du médicament, la diminution d'épaisseur, de volume ou de poids de la partie d'organe ou de l'organe enflammé. Ces mesures peuvent être faites par de très nombreuses techniques (56, 57, 58, 59) dans le détail desquelles nous n'entrerons pas.

II.2.2.2 *Induction de l'inflammation.*

Sans prétendre être exhaustif, nous passerons en revue les principales substances qui sont utilisées pour produire artificiellement une inflammation aiguë chez l'animal.

Certains produits peuvent être injectés dans la patte du rat et déclencher localement une réaction inflammatoire, pour d'autres substances, une injection, intrapéritonéale par exemple, déclenche également un œdème de la patte.

Faisons remarquer d'emblée que les inflammations ne sont probablement pas identiques si elles sont produites localement ou si elles sont induites par voie systémique.

C'est ainsi que le dextrane et le blanc d'œuf peuvent être utilisés dans les deux techniques (60, 61).

La levure de bière a aussi été utilisée pour produire un œdème, par injection dans la patte du rat. Dans ce cas, plusieurs médicaments antirhumatismaux connus et réputés très actifs sont sans action (62).

Le formol en solution diluée est probablement l'agent qui a été le plus utilisé et pourtant des substances comme l'indométhacine, l'acide flufenamique et la phénylbutazone par exemple, n'influencent guère cet œdème (62).

Une suspension de poudre de moutarde a également été préconisée. La phénylbutazone, même à dose très faible, est fort efficace dans ce test. Malheureusement, beaucoup d'autres substances, qui ne sont absolument pas des antiinflammatoires donnent également des réponses positives (63).

On a utilisé aussi le kaolin et l'aérosil. Dans ces deux cas, la phénylbutazone par exemple est fort active (64, 65).

Pour de nombreux auteurs, c'est la carragénine qui serait l'inducteur de choix. En effet, il semble bien que le seul reproche qu'on puisse faire à cette technique est un certain manque de spécificité. Par ailleurs, il apparaît que les médicaments dont l'activité antirhumatismale a été établie cliniquement, possèdent en général une activité anticarragénine importante (66). De plus, on a démontré, dans ce test, qu'il y avait pour les agents antiinflammatoires, stéroïdiques ou non, parallélisme entre le logarithme de la dose de médicament et la réponse enregistrée (67).

Une méthode faisant appel à un autre type d'inflammation est la production d'érythème par la lumière ultra-violette sur la peau des cobayes. Un produit actif n'empêche pas l'érythème mais diminue son importance. Bien que les avis soient partagés, il semble pourtant que ce test n'est pas beaucoup plus spécifique que l'œdème à la carragénine (52, 68). Il offre les désavantages de faire appel à un animal plus cher et d'exiger plus de substance.

Enfin, un dernier type de test est basé sur l'observation de Meier, Schuler et Desaulé (69). Ces auteurs avaient constaté que la cortisone inhibait la formation de tissus granulomateux autour d'un morceau de coton implanté dans la patte du rat. Cette inhibition était proportionnelle à la dose d'antiinflammatoire administrée. C'est ainsi que le test au « Cotton Pellet » a été appliqué avec de nombreuses variantes. On a aussi induit la production de tissus granulomateux par d'autres méthodes : par exemple avec de l'huile de croton (70) ou avec un petit disque de plastique (71).

II.2.3. *Les tests basés sur l'activité d'une substance dans une inflammation chronique.*

On connaît peu d'exemples d'arthrites chroniques proliférantes chez l'animal. Certaines atteintes de tissu conjonctif peuvent se produire chez le lapin ou chez le mouton par exemple, mais elles sont toujours accompagnées d'une infection microbienne. Or, il n'est pas démontré que les arthrites chez l'homme ont une origine infectieuse. Il faut donc se garder de conclure trop hâtivement que les désordres dans les tissus conjonctifs sont identiques chez l'homme et chez l'animal. La grande inconnue est en fait l'origine de l'arthrite rhumatoïde.

On peut en effet provoquer chez l'animal toute une série de polyarthrites différentes induites par de nombreux agents. Très succinctement, nous citerons les arthrites induites par des moyens physiques, par des méthodes immunologiques, par des altérations des fonctions endocrines, par des agents chimiques et par des agents infectieux (72). Il n'est donc pas prouvé que les tests basés sur l'activité d'une drogue dans une arthrite expérimentale soient supérieurs à ceux faisant appel à l'œdème aigu de la patte ou au « Cotton Pellet ». Toutefois, dans l'état actuel de nos connaissances, c'est la seule méthode qui permette de vérifier l'efficacité chez l'animal, d'une nouvelle substance vis-à-vis d'une dégradation chronique du tissu conjonctif.

Parmi les différentes façons d'opérer, nous retiendrons surtout l'« arthrite à l'adjuvant de Freund ». Il s'agit d'injecter au rat un mélange constitué d'eau, d'huile minérale fine, d'un émulsif, d'extrait sec d'un bacille acido-résistant (*mycobacterium butiricum*) et éventuellement d'homogénéisat de tissus (73). Il apparaît d'abord une inflammation locale et au bout d'une dizaine de jours, se manifeste dans les autres membres ce que l'on a appelé l'arthrite à l'adjuvant.

A la question de savoir si ce syndrome reproduit plus ou moins fidèlement les dégradations de l'arthrite rhumatoïde, les réponses diffèrent d'après les auteurs (74, 75).

Quoi qu'il en soit, dans le test à l'adjuvant de Freund, on administre à l'animal la drogue à examiner, un jour avant l'injection de l'adjuvant, et on continue pendant environ 15 à 20 jours. On travaille naturellement par rapport à un témoin qui développe

la même arthrite mais n'a pas reçu de médicament. On peut suivre l'activité du produit tout au long du traitement en comparant au jour le jour le volume de la patte de l'animal traité par rapport au témoin.

Dans ce tests, des médicaments antiinflammatoires comme les stéroïdes, la phénylbutazone, l'oxyphénylbutazone, l'aspirine et d'autres salicylés notamment donnent des réponses positives (76).

En conclusion, il semble bien que parmi les tests nombreux qui ont été préconisés, quelques-uns paraissent plus significatifs que d'autres. Il faut toutefois se rendre à l'évidence que jusqu'à présent, il est difficile de savoir si un produit chimique sera un anti-rhumatismal cliniquement valable, en se basant sur son activité dans une ou plusieurs expériences de laboratoire.

En effet, de nombreuses substances qui ne sont pas de vrais anti-inflammatoires donnent des réponses positives dans beaucoup de tests. Par ailleurs, de vrais médicaments antirhumatismaux donnent des réponses fort variables en fonction des tests dans lesquels ils sont utilisés.

En résumé, il faut admettre, qu'à moins de pousser à fond l'étude de toute substance nouvelle ayant manifesté une activité dans l'une ou l'autre expérience, la découverte d'un médicament antiinflammatoire intéressant reste aléatoire.

III. — BUT DU TRAVAIL

Après un examen approfondi de la littérature en ce qui concerne les dérivés de l'acide niflumique, nous avons fait un certain nombre de constatations.

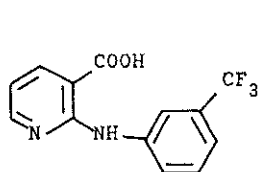
a) Dans les médicaments dérivés de l'acide niflumique, la partie carbocyclique de la molécule a été modifiée par l'introduction d'une très grande variété de substituants. On a même remplacé, par exemple, le noyau carbocyclique par des noyaux hétérocycliques comme la pyridine ou la pyridine, substitués ou non (77). Il semble cependant que ce type de modification n'améliore guère l'activité du médicament et l'on peut, en tout état de cause, considérer que les dérivés de la *m*-trifluorométhylaniline sont au moins aussi actifs que les autres.

b) Sur la partie hétérocyclique de la molécule, la fonction carboxylique en position -3 a été elle aussi, l'objet de très nombreuses modifications. C'est ainsi par exemple que des nitriles, des amides substituées ou non, des anilides, des alkylesters, des aminoalkylesters ont été préparés. A ce niveau, il semble bien que tout ce qu'on pouvait raisonnablement essayer a été réalisé.

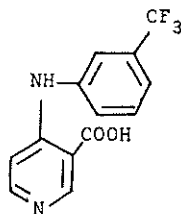
c) Le pont $-NH-$ entre les deux noyaux a été acylé par une grande variété d'acides organiques. Les travaux d'Aries dans ce domaine sont d'ailleurs forts complets (78, 79, 80).

d) Le remplacement du carboxyle ou de ses dérivés fonctionnels sur l'hétérocycle par un groupe différent n'a été tenté que très rarement. On peut citer dans cette voie, les travaux de Bailey (49) et de Roessler (81). Dans les deux cas, nous constatons que la fonction carboxylique en position -3 a disparu et qu'on trouve éventuellement en position -6 un groupe alkyl ou en position -5 un groupe $-NO_2$ ou $-NH_2$.

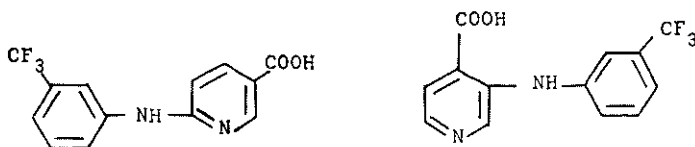
e) Enfin, les positions respectives des substituants sur l'hétérocycle n'ont pas été souvent modifiées. Nous retiendrons ici les travaux d'Evans *et al.* (41) et ceux de l'American Cyanamid et Co (39). Celle-ci d'ailleurs a pris un brevet pour un isomère de l'acide niflumique. Il s'agit de la triflocine ou acide *m*-trifluorométhylanilino-4 nicotique dont les propriétés antiinflammatoires sont intéressantes mais qui s'est avéré en outre posséder une remarquable action diurétique. Par ailleurs, Evans *et al.* ont préparé outre l'acide niflumique et la triflocine, l'acide *m*-trifluorométhylanilino-6 nicotinique et l'acide *m*-trifluorométhylanilino-3 isonicotinique.



Acide niflumique



Triflocine

Acide *m*-trifluorométhyl-anilino-6 nicotiniqueAcide *m*-trifluorométhylanilino-3 isonicotinique

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de préparer, dans la mesure du possible, tous les isomères de l'acide niflumique et plus particulièrement ceux qui n'avaient pas encore été décrits.

D'autre part, le remplacement du groupe $-\text{COOH}$ par un groupe $-\text{SO}_3\text{H}$ et quelques-uns de ses dérivés fonctionnels, donnerait naissance à une classe de substances tout à fait nouvelles. Si des propriétés anti-inflammatoires pouvaient être mises en évidence sur des dérivés sulfonés, nous pensons que nous pourrions peut-être ouvrir une voie nouvelle dans la chimie des médicaments antirhumatismaux. En effet, au début de notre travail, aucun produit sulfoné n'avait été, à notre connaissance, utilisé en thérapeutique antiinflammatoire.

Notre but était donc double :

— d'une part, préparer et tester le plus d'isomères possibles de l'acide niflumique;

— d'autre part, synthétiser et tester les acides sulfoniques et quelques dérivés fonctionnels correspondants en tout cas à l'acide niflumique et à la triflocine. Etant donné l'activité antiinflammatoire de la *m*-trifluorométhylanilino-2-nitro-5 ou amino-5 pyridine (81), il était intéressant de préparer également les dérivés sulfonés correspondants. Enfin, si un autre isomère de l'acide niflumique s'avérait actif, nous essayerions aussi de synthétiser les produits sulfonés correspondants.

IV. — EXPOSE ET DISCUSSION DU TRAVAIL

IV.1. Synthèse des isomères de l'acide niflumique (tableaux I à V).

Fort sommairement, nous pouvons classer ces produits en trois catégories :

a) les acides *m*-trifluorométhylanilino-2 ou 6 pyridinecarboxyliques au nombre de 4;

b) les acides *m*-trifluorométhylanilino-3 ou 5 pyridinecarboxyliques au nombre de 4;

c) les acides *m*-trifluorométhylanilino-4 pyridinecarboxyliques, au nombre de 2.

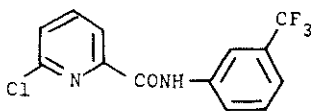
Il y a donc au total 10 isomères possibles dont la synthèse pouvait être envisagée.

IV.1.1. Dans la première série, l'acide niflunique a été préparé principalement par action de la *m*-trifluorométhylaniline sur l'acide chloro-2 nicotinique (1) tandis qu'Evans *et al.* (33) ont synthétisé l'acide *m*-trifluorométhylanilino-6 nicotinique 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 243-246°.

Ne voyant, pour notre part, aucune raison de partir d'amide plutôt que d'acide, nous avons simplement fait réagir les acides chloro-2 ou -6 pyridinecarboxylique avec la *m*-trifluorométhylaniline généralement en présence de poudre de cuivre comme catalyseur.

Dans le cas de l'acide *m*-trifluorométhylanilino-6 nicotinique, préparé par Evans *et al.*, nous avons obtenu, par notre méthode, une substance parfaitement blanche et non jaune et son point de fusion est de 230-232° et non 243-246°.

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



(Chloro-6 picolinoyl)*m*-trifluorométhylanilide

Par contre, la même réaction, menée en présence de poudre de cuivre, permet d'obtenir le dérivé attendu.

IV.1.2. Il est bien connu que les halogènes en position -3 sur le noyau pyridinique sont beaucoup moins labiles qu'en position -2 ou en position -4 (82). On peut cependant parfois provoquer l'aminolyse des chloro-3 pyridine en utilisant des catalyseurs et en forçant les conditions de réaction (82, 83). Il est certain que les iodopyridines réagissent plus facilement que les chloro ou les bromopyridines correspondantes.

Il ne faut donc pas s'étonner si Evans *et al.* (33) en faisant réagir l'acide iodo-3 isonicotinique avec la *m*-trifluorométhylaniline ont obtenu l'acide *m*-trifluorométhylanilino-3 isonicotinique. Ils ont effectué cette réaction en chauffant pendant 24 heures les deux produits dans le pentanol hydraté en présence de poudre de cuivre et de carbonate potassique. Le rendement qu'ils renseignent est minime. Pour notre part, nous n'avons jamais pu reproduire cette expérience et d'une façon générale, nos tentatives de synthèse des acides *m*-trifluorométhylanilino-3 pyridinecarboxyliques à partir des acides halogéno-3 pyridinecarboxyliques, se sont soldées, jusqu'à présent, par des échecs.

Il y avait une autre voie d'accès possible : la réaction d'un acide amino-3 pyridinecarboxylique sur un *m*-trifluorométhylhalogénobenzène. Encore une fois, la position amino-3 sur la pyridine était beaucoup moins favorable que les positions -2 ou -4.

L'acide amino-2 nicotinique par exemple peut être condensé avec les anilines substituées pour donner naissance à des produits du même genre que l'acide niflumique (34). Il existe cependant dans la littérature, quelques exemples de condensation d'acido-3 pyridine avec des halogénobenzènes substitués ou non (83, 84, 85).

Nous avons donc préparé d'abord les 4 acides amino-3 pyridinecarboxyliques et nous avons tenté de les condenser avec les *m*-trifluorométhylchloro, bromo ou iodobenzène.

Malheureusement, quelles que soient les conditions opératoires envisagées et quels que soient les produits mis en réaction jusqu'à présent, ces essais se sont soldés également par des échecs.

IV.1.3. Etant donné la mobilité bien connue de l'atome de chlore en position -4 sur la pyridine, il semblait que la méthode de choix pour préparer les acides *m*-trifluorométhylanilino-4 pyri-

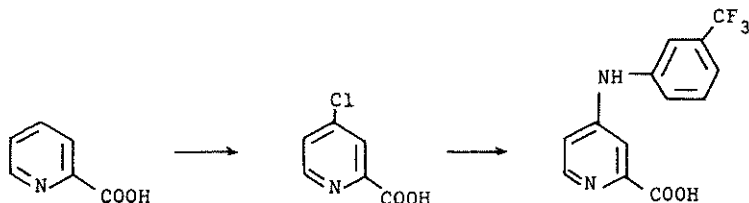
la triflocine. L'American Cyanid et Co (99) parmi plusieurs procédés, renseignait également cette voie d'accès.

Malheureusement, si l'acide chloro-4 picolique est assez facile à préparer (86), il n'en est pas de même pour l'acide chloro-4 nicotinique (87).

Il nous paraît 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, celui-ci est beaucoup plus facile à préparer que l'acide chloro-4 nicotinique et la réaction avec la *m*-trifluorométhylaniline donne d'excellents rendements. De plus, la réduction de la substance obtenue, par le fer dans l'acide acétique, telle que nous l'avons effectuée, nous a procuré la triflocine avec un rendement voisin de 95 %.

Nous avons schématisé ci-dessus quelques possibilités de synthèse en marquant d'une double flèche la voie qui nous paraît la meilleure.

En ce qui concerne l'acide *m*-trifluorométhylanilino-4 picolique, sa préparation n'a pas posé de gros problèmes. En effet, si on utilise l'acide picolique comme matière première, deux stades suffisent pour obtenir le produit désiré.



A l'exception de l'acide niflumique, qui, d'une façon inattendue, se présente sous la forme de cristaux jaunes ou orangés, tous les autres produits sont blancs. Ils sont en général peu solubles dans l'eau, plus solubles dans l'alcool et l'acétone. Le solvant de recristallisation de choix est en général l'alcool dilué. Faisons remarquer que, comme il fallait s'y attendre, les dérivés de l'acide picolique précipitent en bleu par addition d'ions Cu^{2+} . Enfin, les sels sodiques de la triflocine et des dérivés de l'acide picolique sont fort peu solubles dans l'eau.

IV.1.4. Dans un chapitre ultérieur, nous reviendrons plus en détail sur l'activité éventuelle des produits synthétisés. Signalons

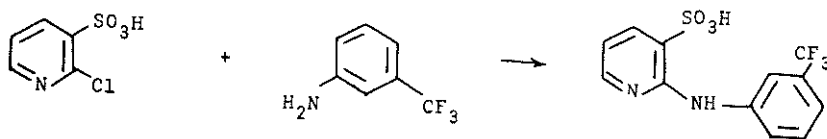
peurtant dès maintenant que parmi les sept substances passées au crible pharmacologique pour leur activité antiinflammatoire, seuls l'acide niflumique et la triflocine sont susceptibles d'être retenus.

En conclusion, aucun élément neuf n'étant apparu de l'étude des isomères de l'acide niflumique, nous avons entrepris la synthèse des dérivés sulfonés selon l'orientation que nous avons définie au chapitre précédent.

IV.2 Synthèses d'acides *m*-trifluorométhylanilino-pyridine-sulfoniques et leurs dérivés.

IV.2.1. L'acide *m*-trifluorométhylanilino-2 pyridinesulfonique-3 et ses dérivés (tableau I).

Comme l'acide chloro-2 nicotinique sert de matière première dans la synthèse de l'acide niflumique, nous avons pensé que l'acide chloro-2 pyridinesulfonique-3 pourrait être condensé avec la *m*-trifluorométhylaniline pour donner naissance aux produits que nous voulions préparer.



Dans le passé, nous avons déjà réalisé les synthèses de l'acide chloro-2 pyridinesulfonique-3 en appliquant une réaction de Meerwein à l'amino-3 chloro-2 pyridine (88). 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 80 %.

En plus de l'acide sulfonique, quels dérivés fonctionnels allions-nous essayer de préparer ? L'examen de la littérature nous avait montré qu'en ce qui concerne les acides carboxyliques, les esters et les amides substitués ou non conservaient souvent les propriétés pharmacologiques de la molécule de base.

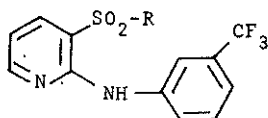
Cependant, la préparation d'esters des acides pyridinesulfoniques et notamment de l'acide pyridinesulfonique-3 aboutit à la formation de bétaine (89). Nous avons pensé qu'il serait plus intéressant de disposer d'un éventail assez large de sulfonamides à propos desquels nous essayerions de comparer la structure avec l'activité pharmacologique. Cette étude pouvait être envisagée à différents niveaux, mais notamment en ce qui concerne la polarité et le potentiel d'acidité des nouvelles molécules. Dans cette optique, nous nous sommes efforcés de faire varier ces deux facteurs afin d'obtenir un certain nombre de substances pour lesquelles le noyau de base serait toujours le même, tandis que la substitution en position -3 varierait de produit en produit. En préparant l'acide sulfonique, l'acide carboxylique, le sulfonamide libre, le monoalkylsulfonamide, le monoarylsulfonamide, le dialkylsulfonamide, le morpholinosulfonamide et le N-méthylpipérazinylsulfonamide, nous disposerions d'une série homogène qui comprendrait des produits de polarité différente à caractère acide plus ou moins accentué, neutre ou même alcalin.

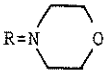
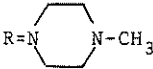
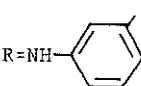
En effet, si les fonctions $-\text{SOH}_3$ et $-\text{COOH}$ sont franchement acides, la fonction $-\text{SO}_2\text{NH}$ l'est déjà beaucoup moins. C'est ainsi que les produits porteurs des deux premiers substituants sont facilement solubles dans les solutions de bicarbonate sodique alors que le sulfonamide n'est soluble que dans les solutions d'alcali fort. Les monoalkyl et monoarylsulfonamides, s'ils ont encore un hydrogène salifiable, sont cependant moins faciles à dissoudre dans les alcalis que le sulfonamide non substitué. Quant aux dialkyl et morpholinosulfonamides, il s'agit de produits pratiquement neutres, différents entre eux principalement par la polarité de la molécule. Enfin, en ce qui concerne le N-méthylpipérazinylsulfonamide, nous avons à faire à un produit à réaction alcaline soluble dans les acides même dilués.

Faisons remarquer d'emblée que l'acidité intrinsèque d'une fonction greffée sur le noyau pyridine, même si elle est importante comme dans un groupe $-\text{SO}_3\text{H}$ par exemple, est de toute façon tempérée fortement par la basicité de l'azote pyridine d'une part et de l'amine secondaire d'autre part. C'est ainsi que le pH d'une solution d'acide *m*-trifluorométhylanilinopyridinesulfonique-3 est voisin de 4-5. En effet, cette valeur est la résultante d'un certain

nombre d'interréactions régies par les microconstantes qui caractérisent chaque fonction.

Nous avons donc décidé de préparer dans la mesure du possible, les molécules suivantes qui diffèrent entre elles d'après la nature de $-R$ dans la formule générale :

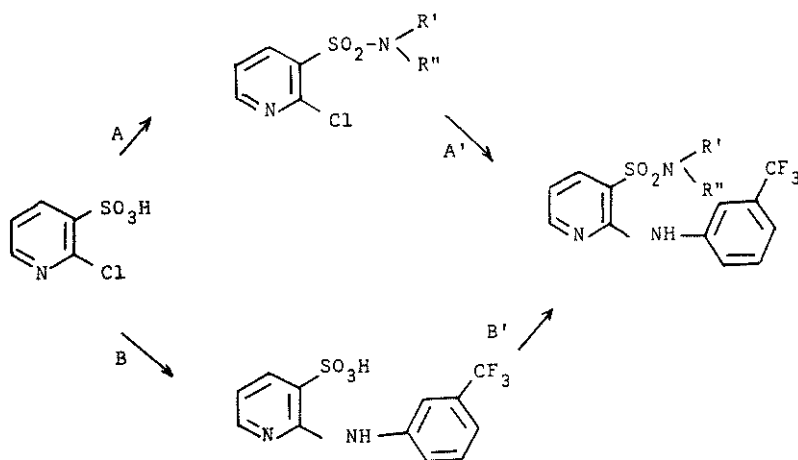


- Acide *m*-trifluorométhylanilino-2 pyridinesulfonique-3
R=OH
- *m*-trifluorométhylanilino-2 pyridinesulfonamide-3
R=NH₂
- *m*-trifluorométhylanilino-2 pyridine-N-méthylsulfonamide-3
R=NHCH₃
- *m*-trifluorométhylanilino-2 pyridine-N,N-diméthylsulfonamide-3
R=N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
- *m*-trifluorométhylanilino-2 morpholinosulfonyl-3 pyridine
R=N 
- *m*-trifluorométhylanilino-2(méthyl-1' pipérazinyl-4')sulfonyl-3 pyridine
R=N 
- *m*-trifluorométhylanilino-2 pyridine N(*m*-chlorophényl)sulfonamide-3
R=NH 

Pour la synthèse des sulfonamides, nous pouvions envisager deux voies d'accès. La première consistait à préparer les chloro-2 pyridinesulfonamides-3 correspondants et à les condenser avec la *m*-trifluorométhylaniline.

La seconde utilisait l'acide *m*-trifluorométhylanilino-2 pyridine-sulfonique-3 comme matière première. Après formation du chlorure

d'acide sulfonique, on ferait réagir ce dernier avec une solution de l'amine envisagée.



La première méthode semblait plus intéressante parce qu'elle permettait de traiter par le pentachlorure de phosphore une molécule plus simple. Nous obtenions de la sorte, du chloro-2 pyridine-sulfochlorure-3 qu'il était facile d'isoler par extraction à l'éther et que nous transformions facilement en chloro-2 pyridinesulfonamide-3 substitué ou non.

Après traitement au charbon actif et une seule cristallisation dans l'alcool dilué, on obtient dans tous les cas des produits blancs généralement peu solubles dans l'eau froide.

Cependant, on rencontre parfois des difficultés à faire réagir certains chloro-2 pyridinesulfonamides-3 avec la *m*-trifluorométhylaniline. En effet, si la condensation se fait facilement avec le sulfonamide non substitué ainsi qu'avec le mono et le dialkylsulfonamide, il n'en est pas toujours de même quand on fait réagir des produits porteurs d'un substituant alicyclique ou aromatique sur le SO_2NH_2 .

Nous avons donc essayé la voie d'accès BB'. Nous craignons que le passage au sulfochlorure par l'intermédiaire du pentachlorure de phosphore, réactif agressif, ne donne lieu à une dégradation importante. En prenant certaines précautions opératoires et notamment en ajoutant un excès d'oxychlorure de phosphore, nous avons

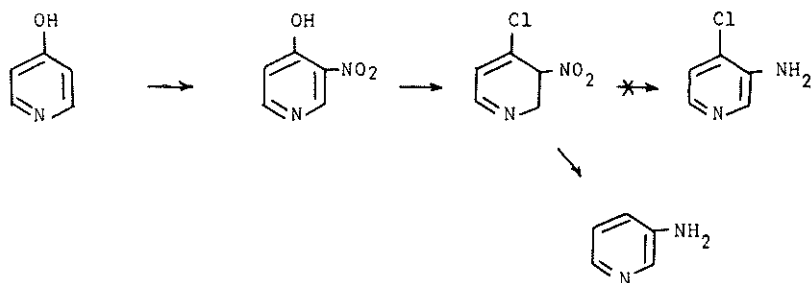
réussi à préparer le *m*-trifluorométhylanilino-3 pyridinesulfochlorure-3 avec un rendement excellent. Il suffisait dès lors de décomposer ce dernier dans un excès de solution d'amine pour obtenir les sulfonamides attendus. Quelle que soit l'amine utilisée, aliphatique, alicyclique ou aromatique, nous avons réussi dans tous les cas, par cette technique, à isoler les produits que nous avions l'intention de synthétiser.

IV.2.2. *L'acide m-trifluorométhylanilino-4 pyridinesulfonique-3 et ses dérivés* (tableau V).

Comme nous avons l'intention de réaliser, dans cette série, la synthèse des isomères des produits préparés dans la série précédente, il nous fallait en premier lieu mettre au point la préparation de l'acide *m*-trifluorométhylanilino-4 pyridine sulfonique-3. Or, si nous avons pu disposer assez facilement d'acides chloro-2 pyridinesulfonique-3, il n'en allait pas de même en ce qui concernait l'acide chloro-4 pyridinesulfonique-3. En effet, ce dérivé apparemment fort simple, n'avait jamais été préparé. Nous avons pensé pouvoir réaliser la synthèse comme nous l'avons fait pour l'isomère chloré en position -2. Pour cela, il fallait soumettre de la chloro-4 amino-3 pyridine à une réaction de Meerwein. Malheureusement, après avoir dépouillé la littérature, nous avons bien dû constater que cette halogénoaminopyridine n'avait, elle non plus, jamais été isolée. Une étude plus approfondie de la question nous a permis de mieux comprendre pourquoi cette substance n'avait pas été décrite.

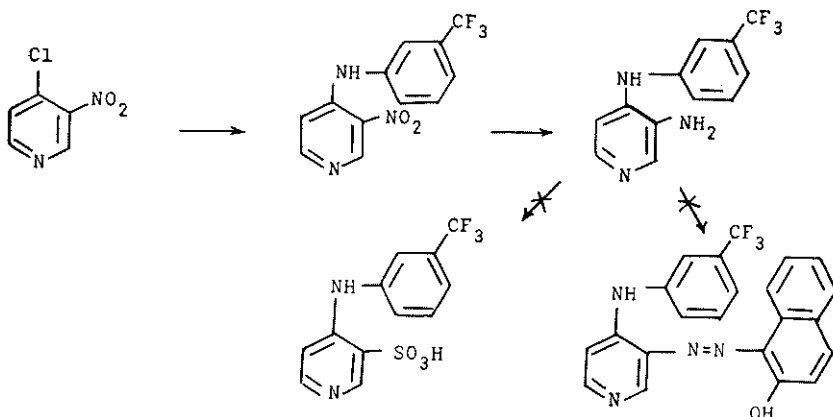
Pour préparer de la chloro-2 amino-3 pyridine, produit disponible dans le commerce d'ailleurs, on traite de l' amino-3 pyridine par de l'eau oxygénée dans l'acide chlorhydrique (90). Dans cette réaction, à côté de l'halogéno-2 amino-3 pyridine attendue, il se forme de petites quantités de dichloro-2,6 amino-3 pyridine, mais absolument pas de chloro-4 amino-3 pyridine. Dans ces conditions, il fallait essayer de préparer le produit différemment. La seule voie d'accès possible était la nitration de l'hydroxy-4 pyridine. On obtient ainsi de l'hydroxy-4 nitro-3 pyridine (91) avec un excellent rendement. En traitant ce produit par le mélange $\text{PCl}_5/\text{OPCl}_3$, il était possible d'isoler la chloro-4 nitro-3 pyridine (92). A ce moment, la réduction du groupement NO_2 en fonction NH_2 devait

respecter l'atome de Cl en position -4. C'est ici que réside en fait la grande difficulté : en effet, la chloro-4 nitro-3 pyridine est un produit peu stable perdant très facilement son halogène et se polymérisant rapidement avec décomposition partielle. Quelles que soient les techniques de réduction envisagées, on assiste toujours au départ du chlore, si bien que l'amine que l'on isole éventuellement du milieu réactionnel n'est autre que de l'amino-3 pyridine.



Nous avons pensé que puisque la chloro-4 nitro-3 pyridine ne pouvait être réduite en chloro-4 amino-3 pyridine, il serait possible de condenser d'abord l'halogénonitropyridine avec la *m*-trifluorométhylaniline et de réduire ensuite le composé obtenu. En effet, l'halogénonitropyridine réagit très facilement avec l'aniline substituée et on obtient avec un excellent rendement, la *m*-trifluorométhylanilino-4 nitro-3 pyridine. Celle-ci est alors traitée par le chlorure stanneux dans l'acide chlorhydrique et après élimination de l'étain, on peut séparer la *m*-trifluorométhylanilino-4 amino-3 pyridine que nous avons isolée sous forme de chlorhydrate.

Il suffisait, semblait-il, de soumettre cette amine à une réaction de Meerwein pour obtenir l'acide *m*-trifluorométhylanilino-4 pyridinesulfonique-3. Il ne nous a cependant pas été possible de préparer l'acide sulfonique de cette façon. Bien plus, nous nous sommes aperçu qu'il n'y avait pas moyen de diazoter cette *m*-trifluorométhylanilino-4 amino-3 pyridine pour réaliser une copulation avec du β -naphthol par exemple. Il semble que la fonction -NH₂ soit en quelque sorte protégée et que sa réactivité anormale soit due à un encombrement stérique fort important.



Il fallait tâcher de trouver une troisième méthode qui nous donnerait le résultat attendu.

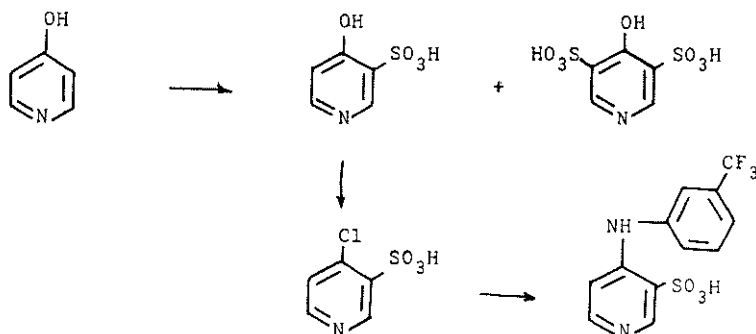
En 1924, Koenigs *et al.* décrivaient l'isolement d'un composé dont le P.F. était 265° et qui, selon eux, était de l'acide hydroxy-4 pyridinesulfonique-3. Il provenait soit d'une sulfonation directe de l'hydroxy-4 pyridine par l'acide sulfurique, soit d'une diazotation et décomposition subséquente du diazonium de l'acide amino-4 pyridinesulfonique-3 (93). Ces techniques ne nous ont cependant pas donné satisfaction. En effet, quel que soit le procédé utilisé, non seulement les rendements étaient toujours très faibles, mais de plus, les résultats des analyses élémentaires étaient variables et ne correspondaient que fort imparfaitement avec l'acide hydroxy-pyridinesulfonique attendu.

En remplaçant lors de la sulfonation de l'hydroxy-4 pyridine, l'acide sulfurique par de l'oléum à 20 % d'anhydride sulfurique et en ajoutant du sulfate mercurique comme catalyseur, nous avons enfin pu mettre au point une méthode qui fournissait l'acide hydroxy-4 pyridinesulfonique-3 avec des rendements variant entre 30 et 50 %. Après sulfonation, on se débarrasse des sulfates par addition de carbonate calcique, puis de baryte et filtration. La solution de sulfonate alcalino-terreux est passée sur une colonne d'Amberlite I.R. 120 et l'éluat acide est évaporé à cristallisation. Le résidu sirupeux est repris par de l'acétone, l'acide hydroxy-4 pyridinesulfonique-3 reste insoluble. On le recueille sur filtre et on le lave à l'acétone hydratée. Son point de fusion est de 305°. Le filtrat contient encore une quantité notable de produit qui,

après purification, a été identifié comme étant de l'acide hydroxy-4 pyridinedisulfonique-3,5. Pour nous assurer de la structure exacte de ces deux substances, en plus des déterminations d'équivalents et des analyses élémentaires, nous en avons pris les spectres de résonance magnétique nucléaire. L'étude de ces spectres montre, sans aucun doute possible, que la première substance procède d'une pyridine disubstituée en position 4,3 tandis que la seconde est une pyridine trisubstituée en position 3, 4, 5.

En possession de l'acide hydroxy-4 pyridinesulfonique-3, il nous fallait encore pouvoir le transformer en acide chloro-4 pyridinesulfonique-3. L'action du pentachlorure de phosphore en présence d'un excès notable d'oxychlorure, donne naissance au chloro-4 pyridinesulfochlorure-3 qui peut être aisément transformé soit en acide chloropyridinesulfonique, soit en chloropyridinesulfonamides substitués ou non.

C'est ainsi que nous avons enfin pu synthétiser l'acide trifluorométhylanilino-4 pyridinesulfonique-3.



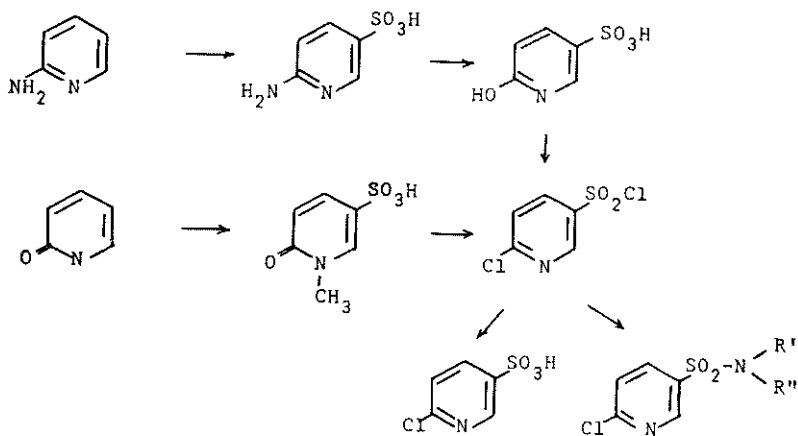
Pour préparer les *m*-trifluorométhylanilino-4 pyridinesulfonamides-3 substitués ou non, nous avons utilisé les deux voies d'accès que nous avons exposées au chapitre IV.2.1.

IV.2.3. L'acide *m*-trifluorométhylanilino-2 pyridinesulfonique-5 et ses dérivés (tableau III).

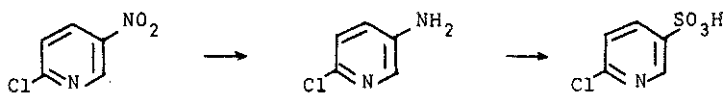
Puisque nous avons relevé dans la littérature un brevet qui décrivait une activité antiinflammatoire importante pour des dérivés tels que les *m*-trifluorométhylanilino-2, nitro-5 ou amino-5 pyridine (81), nous avons décidé de préparer et de soumettre au

screening pharmacologique, les dérivés sulfonés disubstitués en position -2 et -5, alors même que l'acide carboxylique correspondant n'avait manifesté aucun pouvoir antiinflammatoire dans les tests auxquels il avait été soumis.

Dans ce cas-ci, le problème posé par la synthèse était beaucoup plus simple. En effet, dès 1938, Naegeli *et al.* (94, 95) préparaient différents chloro-2 pyridinesulfonamides-5 selon le schéma suivant :



Par ailleurs, nous avons, dans le passé, préparé l'acide chloro-2 pyridinesulfonique-5 en utilisant la chloro-2 nitro-5 pyridine comme matière première (96). 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.



La condensation de l'acide chloro-2 pyridinesulfonique-5 avec la *m*-trifluorométhylaniline aboutit sans difficulté à l'acide *m*-trifluorométhylanilino-2 pyridinesulfonique-5.

Le problème de la synthèse des sulfonamides substitués ou non dans cette série a été résolu de la même façon que dans les deux classes précédentes.

Toutes ces substances nouvelles se présentent sous forme de poudres cristallines blanches, parfois blanc jaunâtre, peu solubles

dans l'eau, plus solubles dans l'alcool et l'acétone hydratée. Pour purifier les produits bruts obtenus, on peut souvent les recristalliser dans l'alcool dilué, après les avoir traités au charbon adsorbant. La plupart d'entre eux peuvent, en outre, être recristallisés d'un grand volume d'éther de pétrole (P.E. 100-140°).

Quand ces traitements sont insuffisants pour obtenir des cristaux blancs, on peut faire agir du charbon actif sur la solution aqueuse acide ou alcaline selon la substance envisagée. Après élimination du charbon par filtration, il suffit d'ajuster le pH de la solution pour assister à la précipitation du produit. C'est ainsi par exemple qu'on peut dissoudre dans l'eau le *m*-trifluorométhylanilino-4-pyridinesulfonamide sous forme de sel sodique mais aussi sous forme de chlorhydrate. En ramenant ensuite le pH à 7-7,5, soit par addition d'acide, soit par addition d'alcali, le sulfonamide précipite.

IV.3.1. Synthèse des *m*-trifluorométhylanilino nitro ou aminopyridine (tableaux I, III, V).

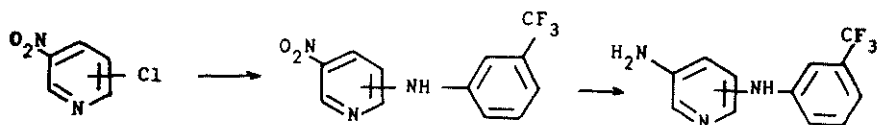
Comme nous l'avons déjà signalé, les *m*-trifluorométhylanilino-2-nitro-5 et amino-5 pyridines avaient été en 1966, l'objet d'un brevet dans lequel l'accent était mis sur l'action antiinflammatoire énergique de ces dérivés (81). Puisque d'autre part, dans l'espoir de pouvoir préparer par leur intermédiaire, les dérivés de l'acide *m*-trifluorométhylanilino-4-pyridinesulfonique-3, nous avons été amenés à synthétiser les *m*-trifluorométhylanilino-4-nitro-3 et amino-3 pyridine, nous avons pensé qu'il serait intéressant, dans le cadre de notre travail, de disposer aussi des *m*-trifluorométhylanilino-2-nitro-3 et amino-3 pyridine.

Nous aurions ainsi la possibilité de comparer, au point de vue pharmacologique, deux séries supplémentaires de trois isomères, à savoir les dérivés nitrés et aminés.

La préparation de ces substances n'offrait d'ailleurs pas de grandes difficultés, la synthèse la plus ardue étant celle des dérivés disubstitués en position 3,4.

Toutes ces substances proviennent de la condensation de chloronitropyridine avec la *m*-trifluorométhylaniline. Pour obtenir les dérivés aminés, il suffit de réduire le composé nitré isolé après condensation. Nous avons utilisé, dans ce but, une solution chlorhydrique de chlorure stanneux.

Les *m*-trifluorométhylanilinoaminopyridines peuvent être isolées telles quelles ou sous forme de sel (chlorhydrate par exemple). Ces derniers présentent l'avantage d'être solubles dans l'eau.



Tous les dérivés nitrés sont des produits cristallins jaunes, peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et les solvants organiques. Le meilleur solvant de recristallisation est l'alcool dilué.

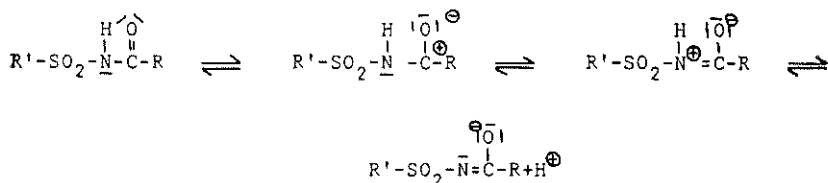
Les dérivés aminés, sous forme de base ou de chlorhydrate, sont des produits blancs. Les bases sont peu solubles dans l'eau, plus solubles dans l'alcool et les solvants organiques, tandis que les sels sont solubles dans l'eau, moins solubles dans l'alcool et insolubles dans les solvants organiques. Dans les deux cas, on peut les recristalliser dans l'alcool dilué.

IV.4.1. Synthèse des *m*-trifluorométhylanilinoaminopyridine-*N*-acétylsulfonamides (tableaux I, III, V).

Parmi des dérivés sulfonés que nous avons préparés et qui avaient été soumis au criblage pharmacologique, il paraissait que, d'une façon générale, les substances à caractère acide possédaient des propriétés antiinflammatoires plus marquées que les autres. Ceci n'était d'ailleurs pas tellement surprenant, puisque la plupart des antirhumatismaux connus et commercialisés sont des médicaments à caractère acide.

D'autre part, en ce qui concernait nos produits, nous constatons que l'activité était souvent plus importante dans le cas du sulfonamide libre que dans celui de l'acide sulfonique. Si nous pouvions disposer de dérivés sulfonés dont le potentiel d'acidité serait intermédiaire entre celui de l'acide sulfonique et celui du sulfonamide, nous pensions, en testant leur activité pharmacologique, pouvoir établir une relation entre l'acidité du médicament et son pouvoir antiinflammatoire. Dans cette optique, il nous paraissait fort intéressant de préparer, si possible, les *m*-trifluorométhylanilinoaminopyridine-*N*-acétylsulfonamide. En effet, les *N*-acétylsulfonamides sont moins acides que les acides sulfoniques mais plus acides que

les sulfonamides dont ils dérivent. Ceci s'explique aisément par le pouvoir inducteur du groupement $-\text{CO}-\text{R}$.



Cependant, le problème de la synthèse des N-acylsulfonamides n'était pas aussi simple qu'il ne paraissait de prime abord. Nous devions, en effet, acyler sélectivement la fonction $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ alors que la molécule possédait également un autre groupe acylable, à savoir la fonction amine secondaire $-\text{NH}-$ entre les deux noyaux. Aries, dont nous avons déjà évoqué les travaux (78, 79, 80), avait, quant à lui, acylé de nombreux produits voisins des nôtres au niveau de l'amine secondaire. Quand nous avons fait agir l'anhydride acétique ou le chlorure d'acétyle sur les *m*-trifluorométhylanilinyridinesulfonamides, nous avons obtenu un mélange de produits. Les analyses élémentaires nous laissaient supposer que nous avions partiellement du produit diacétylé. Le spectre de résonance magnétique nucléaire nous a montré, qu'à côté du produit diacétylé, nous avons notamment les deux isomères mono-acétylés, 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 pénible et nous n'avons pas réussi de cette manière à isoler à l'état pur les produits voulus.

En dépouillant la littérature, nous avons découvert que le sulfacétamide aurait été préparé jadis par décomposition de sulfochlorure dans une solution d'acétamide (97). Malgré des recherches bibliographiques très poussées, il ne nous a pas été possible de trouver une technique détaillée de cette méthode. Nous avons cependant essayé de faire réagir les sulfochlorures correspondants à nos produits avec des solutions d'acétamide. Quels qu'aient été les solvants utilisés, les températures de réaction et autres conditions opératoires, nous n'avons jamais réussi à obtenir du N-acétylsulfonamide par cette méthode.

Finalement, c'est en mettant en contact à froid pendant plusieurs heures les *m*-trifluorométhylanilinyridinesulfonamides

avec un excès du mélange à parties égales d'anhydride acétique et de pyridine que nous avons obtenu les meilleurs résultats.

Le composé N-acétylé est isolé et purifié grâce à sa solubilité dans la solution hydroalcoolique de bicarbonate sodique.

Il est intéressant de signaler à ce propos que le spectre de résonance magnétique nucléaire du *m*-trifluorométhylanilino-2 pyridine N-acétylsulfonamide-5 est extrêmement net et facile à interpréter. En effet, en solution acétonique, en plus des protons aromatiques, on voit très clairement deux pics d'intensité identique, l'un correspondant au proton de l'amine secondaire, l'autre au proton de l'acétylsulfonamide (fig. 1).

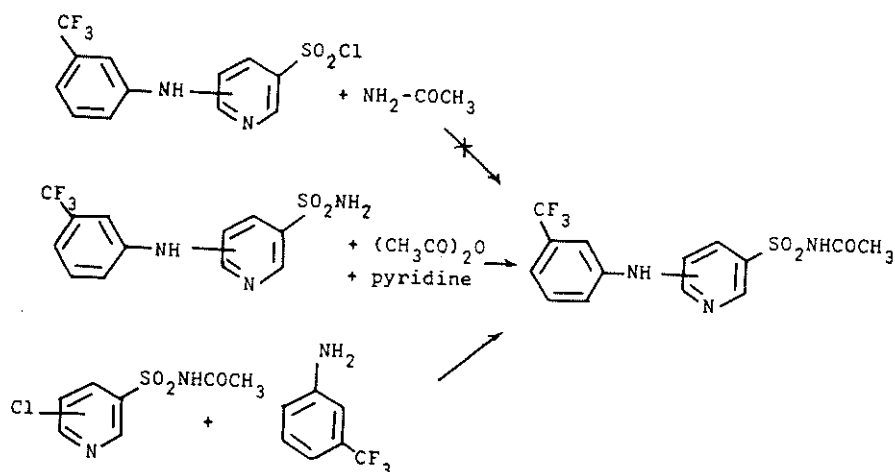
D'autre part, en solution aqueuse alcaline, si l'on ne voit plus les NH, on distingue par contre très bien le pic correspondant au CH₃. Les intégrations effectuées en milieu acétonique (l'un ou l'autre NH par rapport aux protons aromatiques), ou bien en solution aqueuse alcaline (CH₃ par rapport aux protons aromatiques) correspondent parfaitement (fig. 2).

Par contre, en ce qui concerne le *m*-trifluorométhylanilino-2 pyridine N-acétylsulfonamide-3 et surtout le *m*-trifluorométhylanilino-4 pyridine N-acétylsulfonamide-3, les spectres de résonance magnétique nucléaire sont beaucoup moins nets. Ils permettent cependant de conclure qu'il y a une seule fonction acétylée. En effet, il n'y a qu'un seul pic dû au groupe CH₃ dont l'intégration par rapport aux protons aromatiques est dans le rapport 3 : 7 (fig. 3 et 4).

Cependant, puisqu'il ne nous a pas été possible de déceler les pics correspondant aux NH de façon bien différenciée, c'est principalement la solubilité dans les solutions de bicarbonate qui nous permet d'affirmer qu'il s'agit bien des produits acétylés sur la fonction sulfonamide. Un autre indice de valeur est incontestablement la similitude des préparations allant de pair avec la similitude des propriétés physicochimiques des trois isomères parmi lesquels, la structure d'un au moins, a pu être prouvée de façon non équivoque.

Quoi qu'il en soit, nous désirions avoir pour la structure de ces produits, plus de certitude. Nous avons pensé que si nous pouvions condenser les chloropyridine-N-acétylsulfonamides-3 avec la *m*-trifluorométhylaniline, il suffirait de comparer les produits de réaction de ces synthèses avec ceux isolés après acétylation des

m-trifluorométhylanilinopyridinesulfonamides-3. En opérant avec précaution, nous avons réussi à effectuer cette réaction sans hydrolyse notable de la fonction N-acétylsulfonamide, et comme nous l'espérions, les substances isolées de cette manière étaient en tout point identiques à celles préparées par l'autre méthode.



Les trois *m*-trifluorométhylanilinopyridine-N-acétylsulfonamides que nous avons préparés se présentent sous forme de cristaux blancs, peu solubles dans l'eau froide, plus solubles dans les alcools et l'acétone, facilement solubles dans les solutions de bicarbonate et dans les alcalis en général. On peut les recristalliser dans l'alcool dilué ou dans la pétroléine (P.E. 100°-140°).

Chauffés avec de la soude, ils régénèrent les sulfonamides dont ils dérivent.

IV.5.1. Synthèse des pyridothiadiazine-1, 2, 4-dioxydes-1,1. (tableau VI).

Lors du traitement des *m*-trifluorométhylanilinopyridinesulfonamides par l'anhydride acétique dans la pyridine, nous avons constaté qu'il se formait un produit secondaire insoluble dans la solution d'hydroxyde sodique. Nous nous sommes efforcés de déterminer sa nature. Ce précipité, dont la présence n'est pas constante, apparaissait uniquement lorsque nous traitions des pyridines disubstituées en position -2,3 ou -3,4. Avec les dérivés disubstitués en position -2,5 nous obtenions toujours une solution sodique parfaitement limpide.

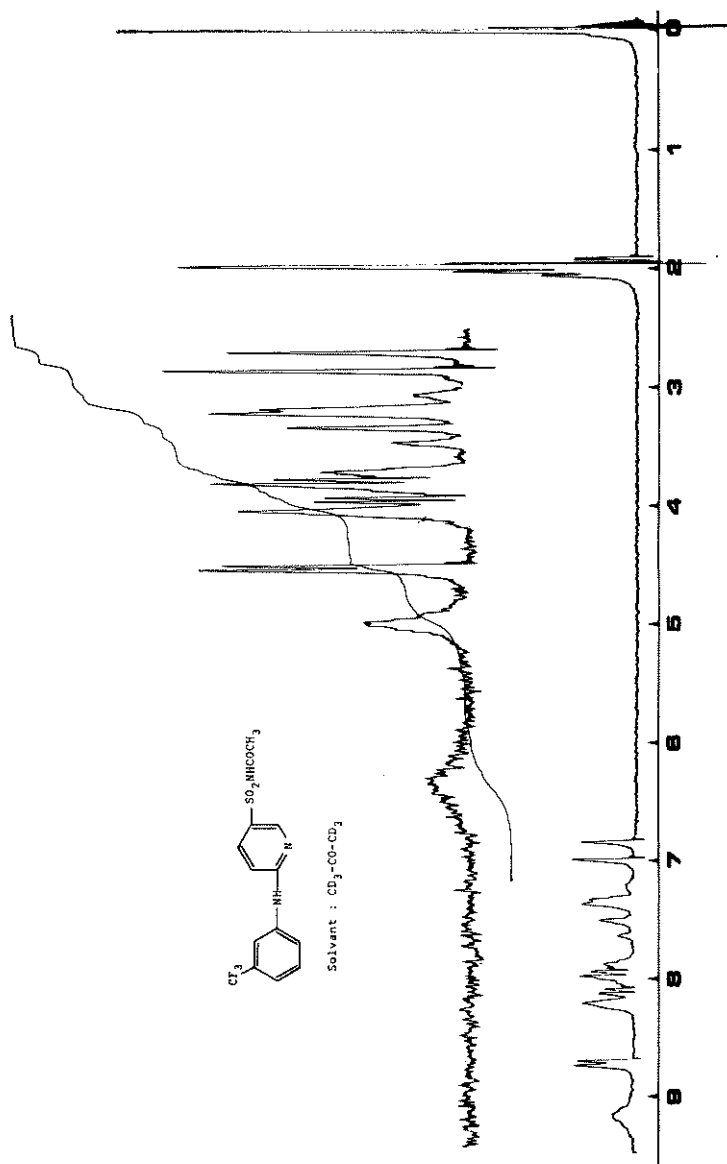


Fig. 1

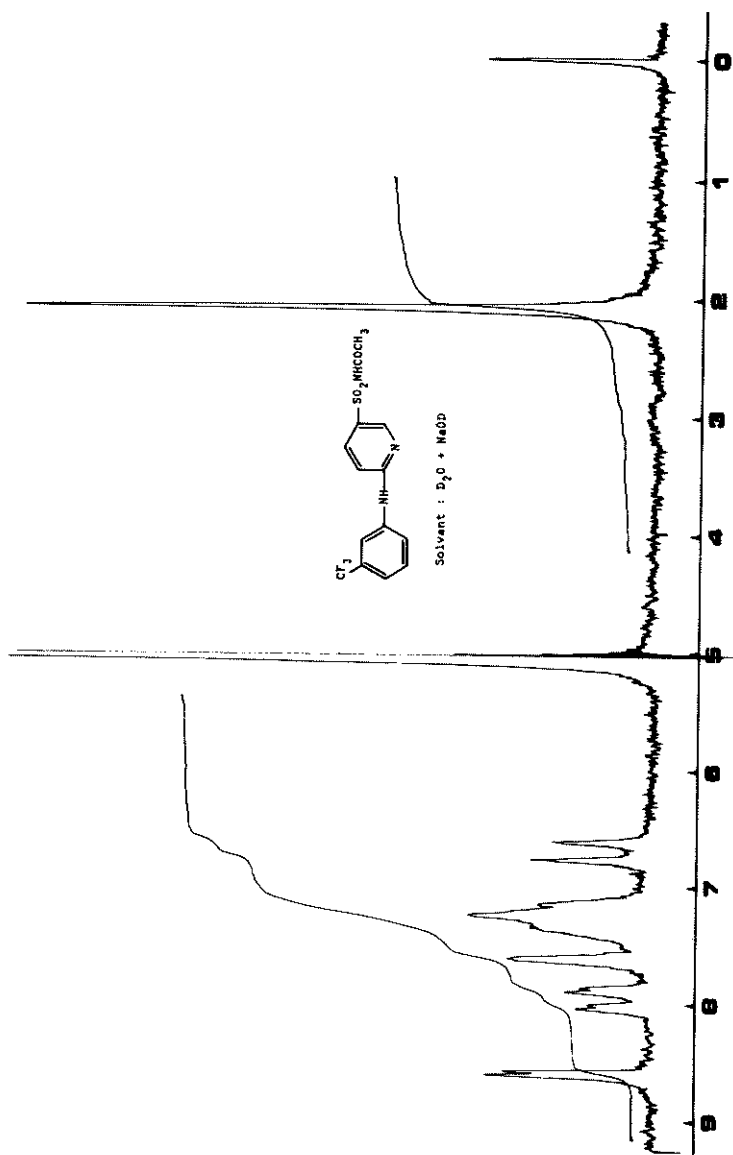


Fig. 2

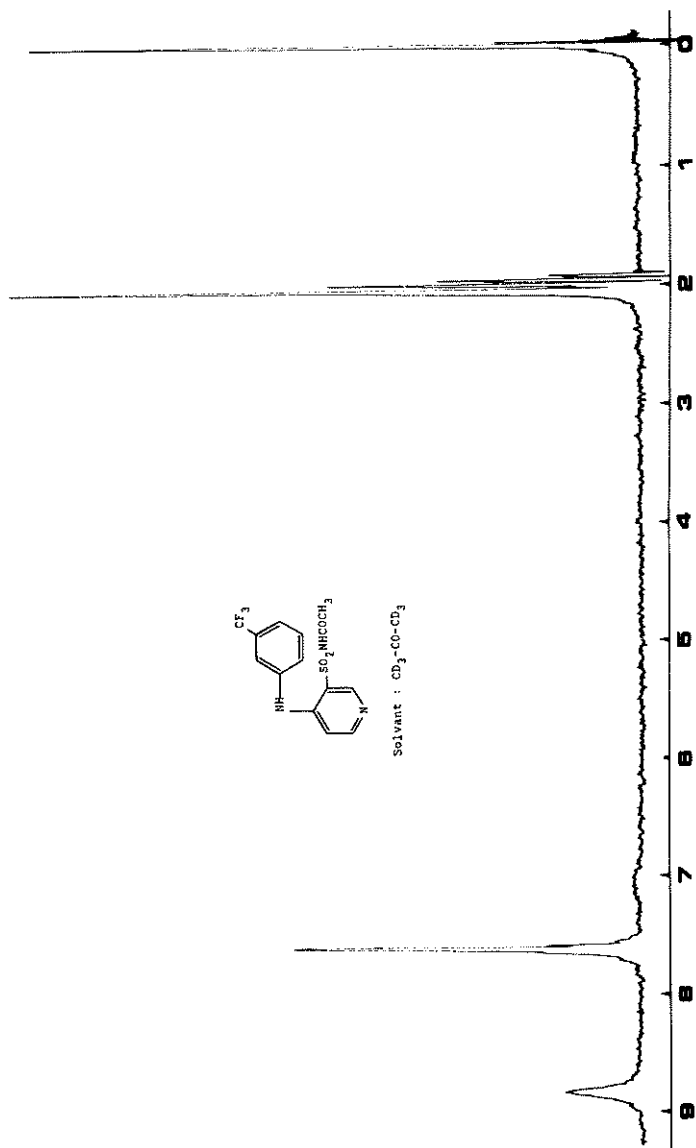
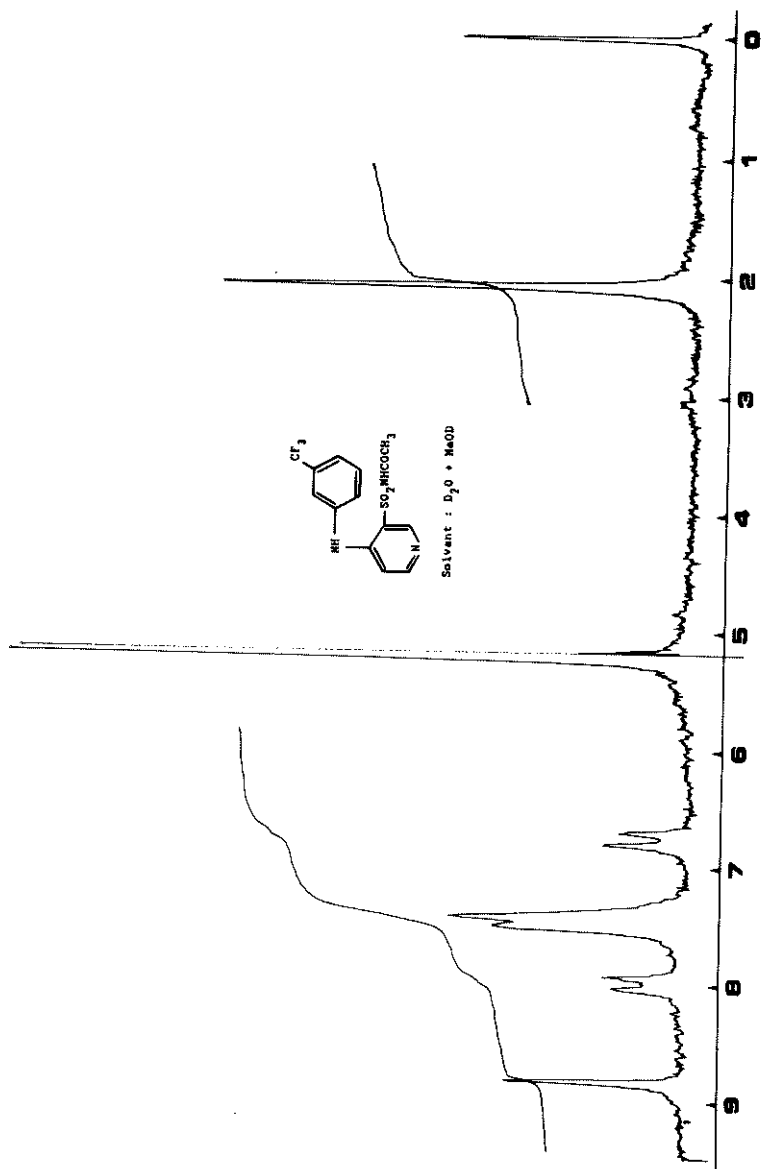


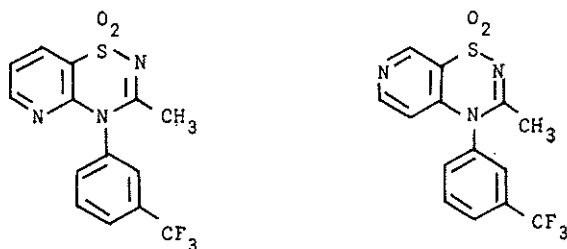
Fig. 3



Ces composés accessoires 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 être question 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, l'éther et même les pétroléines. Il nous a semblé que nous avions à faire à des produits cyclisés dans lesquels le groupe sulfonamide était impliqué de façon à perdre ses protons. De plus, l'apparition de ces produits insolubles, uniquement dans le cas où nous faisons réagir des substances porteuses de substituants sur des carbones voisins, militait en faveur de cette hypothèse.

Les analyses élémentaires et la résonance magnétique nucléaire nous ont permis de confirmer cette façon de voir.

Nous avons donc isolé de la méthyl-3 (*m*-trifluorométhylphényl)-4 4*H*-pyrido [2,3-*e*] thiadiazine-1,2,4 dioxyde-1,1 et de la méthyl-3 (*m*-trifluorométhylphényl)-4 4*H*-pyrido [4,3-*e*] thiadiazine-1, 2,4 dioxyde-1,1.



Toutefois, les rendements étaient souvent très faibles. Nous avons réussi à synthétiser ces deux produits avec des rendements voisins de 60 à 70 % en modifiant les conditions opératoires. Si on introduit petit à petit du sulfonamide dans le même poids d'anhydride acétique porté à 80° et que l'on fait ensuite bouillir 1 heure à reflux, on obtient par refroidissement, une cristallisation des produits attendus. Ils peuvent être recristallisés dans l'alcool dilué. Par ailleurs, si ces substances supportent souvent sans altération des traitements par les alcalis concentrés et chauds, elles sont parfois plus sensibles aux solutions diluées d'alcali. C'est ainsi

qu'après agitation dans une solution hydroalcoolique de soude 1N, on obtient après un temps qui varie selon le cas, un mélange de sulfonamide et d'acysulfonamide.

IV.6.1. Synthèses d'autres arylamino-4-pyridinesulfonamide-3

N-acylées ou non (tableau V).

Les résultats des premiers tests pharmacologiques nous avaient montré que les produits les plus actifs semblaient appartenir aux dérivés de la pyridine 3,4 disubstituée. La fonction sulfonamide libre ou *N*-acylée paraissait conférer aux molécules une activité plus importante. C'est la raison pour laquelle nous avons pensé qu'il serait intéressant de réaliser la synthèse d'un certain nombre de dérivés de la pyridine-3,4 disubstituée, porteurs d'une fonction sulfonamide ou *N*-acysulfonamide en position -3, en faisant varier la nature de l'amine greffée en position -4. Nous avons utilisé dans ce but différentes monochloranilines, chlorotoluidines, dichloranilines, l'orthotrifluorométhylaniline, des nitroanilines ainsi que quelques aminopyridines. En général, nous avons fait réagir le chloro-4-pyridinesulfonamide-3 sur les différentes amines à des températures comprises entre 80 et 150°. Lorsqu'il s'agit d'une aniline substituée en position 2, il est souvent plus commode d'utiliser le chlorhydrate d'amine et de le faire réagir à sec avec la chloropyridine. Pour obtenir les *N*-acysulfonamides correspondants, il a parfois été nécessaire de condenser le chloro-4-pyridine-*N*-acysulfonamide-3 avec l'amine envisagée : en effet, dans certains cas et notamment avec les aminopyridines, il ne nous a pas été possible d'acyler les produits condensés.

Par ailleurs, lors de l'acylation de certains sulfonamides, par de l'anhydride acétique par exemple, il importe de limiter le temps de contact et d'augmenter la proportion de pyridine. En effet, les produits porteurs d'un substituant en position 4 sur l'aniline ont tendance à se cycliser rapidement, si bien qu'après réaction, on isole principalement des pyridothiadiazines-1,2,4 dioxyde-1,1.

Il faut noter que, quand on fait réagir des aminopyridines au lieu d'aniline substituée, les opérations sont généralement plus difficiles et les rendements souvent médiocres. De plus, les techniques d'acylations habituelles sont presque toujours inefficaces. Par contre, dans le cas des condensations d'aniline substituée avec les chloropyridines sulfonées ou les acides chloropyridinecarboxy-

liques et des transformations des molécules obtenues, les réactions se passent d'habitude fort bien et les rendements sont bons.

Tous ces dérivés ont des propriétés physicochimiques comparables à celles de leurs homologues de la métatrifluorométhylaniline. Ils sont tous susceptibles d'être recristallisés dans l'alcool dilué.

On s'étonnera peut-être que nous ayons greffé des amino-3 et -4 pyridine sur le chloro-4-pyridinesulfonamide-3. Puisque les essais pharmacologiques nous avaient montré qu'en général les dérivés substitués sur l'aniline en position 3 ou 4 étaient les plus actifs, il nous a paru intéressant de remplacer le substituant sur le noyau par un hétéroatome dans le cycle. En effet, si l'encombrement spatial d'une amino-3 pyridine diffère de celui d'une métatrifluorométhylaniline, il existe une analogie certaine entre les deux produits puisque l'induction d'un CF_3 est fort semblable à celle d'un N dans l'hétérocycle. Or, si l'activité pharmacologique d'une substance dépend de très nombreux facteurs, nous avons pu constater souvent que, dans une même série chimique, l'environnement électronique des atomes de carbone du ou des noyaux de base était d'une importance capitale.

Sans entrer dans le détail, disons cependant que parmi les dérivés de la dipyridylamine que nous avons synthétisés, quelques uns ont manifesté une activité incontestable, mais trop faible cependant que pour pouvoir être exploitée.

V. — RESULTATS DE L'ETUDE PHARMACOLOGIQUE ET DISCUSSION

V.1. *Choix du test.*

Comme nous l'avons déjà exposé précédemment, dans le domaine des antiinflammatoires, aucun test n'est parfait. Il nous a semblé que la mesure de l'inhibition de l'œdème à la carragénine était l'examen préliminaire le plus valable pour détecter, dans une grande série de substances, celles qui seraient peut-être douées de propriétés intéressantes. En effet, le reproche le plus important qui puisse être imputé à cette méthode est un certain manque de spécificité. Nous avons pensé qu'elle permettrait cependant de classer nos composés en substances inactives ou peu actives d'une part, en dérivés susceptibles d'être actifs d'autre part. Une étude com-

plémentaire s'imposait bien entendu pour ces derniers et dans ce but, nous avons choisi un test plus élaboré et basé sur l'activité de la substance dans une inflammation chronique.

La méthode de l'arthrite à l'adjuvant de Freund était tout indiquée. Faisons remarquer que cette technique demande beaucoup plus de produit, d'animaux et de temps. C'est la raison pour laquelle seules les substances qui avaient manifesté une activité exceptionnelle dans l'expérience à la carragénine ont été retenues.

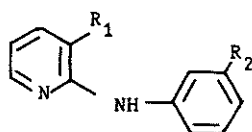
V.2. *Récapitulation des résultats.*

V.2.1. *Œdème à la carragénine (tableaux I à VI).*

Dans ce test, toutes les substances nouvelles ont été essayées à des doses de 100 mg/kg. Des antiinflammatoires connus et réputés ont été utilisés comme référence. C'est ainsi que l'acide méthiazinique à 100 mg/kg inhibe l'œdème à la carragénine à raison de 46 %, le phénylbutazone à la même dose arrive à 41 % et l'indométhazine à 5 mg/kg (dose déjà toxique) atteint 45 %.

Nous verrons dans les tableaux qui vont suivre, que plusieurs produits nouveaux atteignent ou dépassent même parfois largement ces valeurs.

V.2.1.1. Dérivés de la pyridine 2,3-disubstituée.




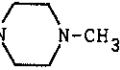

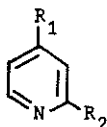
N°	R ₁	R ₂	% d'inhibition de l'œdème à la carragénine
JDL 37	-COOH	-CF ₃	32
JDL 112	-NO ₂	-CF ₃ C	1
JDL 114	-NH ₂	-CF ₃	49
JDL 45	-SO ₃ H	-CF ₃	13
JDL 44	-SO ₂ NH ₂	-CF ₃	43
JDL 117	-SO ₂ NHCH ₃	-CF ₃	0
JDL 118	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	-CF ₃	4
JDL 119	-SO ₂ -N 	-CF ₃	28
JDL 120	-SO ₂ -N  N-CH ₃	-CF ₃	44
JDL 121	-SO ₂ -NH- 	-CF ₃	0
JDL 123	-SO ₂ -NH-COCH ₃	-CF ₃	9

Tableau I.

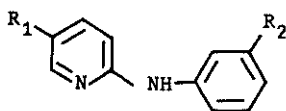
V.2.1.2. Dérivés de la pyridine-2,4 disubstituée.



N°	R ₁	R ₂	% d'inhibition de l'œdème à la carragénine
JDL 42	-COOH		0
JDL 41		-COOH	0

Tableau II.

V.2.1.3. Dérivés de la pyridine-2,5 disubstituée.




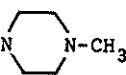

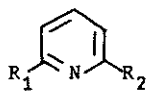
N°	R ₁	R ₂	% d'inhibition de l'œdème à la carragénine
JDL 39	-COOH	-CF ₃	0
JDL 113	-NO ₂	-CF ₃	9
JDL 115	-NH ₂	-CF ₃	63
JDL 46	-SO ₃ H	-CF ₃	28
JDL 80	-SO ₂ NH ₂	-CF ₃	45
JDL 84	-SO ₂ NHCH ₃	-CF ₃	22
JDL 85	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	-CF ₃	25
JDL 101	-SO ₂ -N 	-CF ₃	10
JDL 102	-SO ₂ -N  N-CH ₃	-CF ₃	27
JDL 109	-SO ₂ -NH 	-CF ₃	7
JDL 122	-SO ₂ NH-CO-CH ₃	-CF ₃	10

Tableau III.

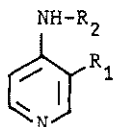
V.2.1.4. Dérivés de la pyridine-2,6 disubstituée.



N°	R ₁	R ₂	% d'inhibition de l'œdème à la carragénine
JDL 40	-COOH		0
JDL 83	-Cl		0

Tableau IV.

V.2.1.5. Dérivés de la pyridine-3,4 disubstituée.





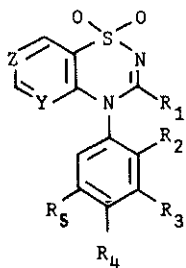
N°	R ₁	R ₂	% d'inhibition de l'œdème à la carragénine
JDL 38	-COOH	-C ₆ H ₄ CF ₃ (3)	42
JDL 89	-NO ₂	-C ₆ H ₄ CF ₃ (3)	12
JDL 116	-NH ₂	-C ₆ H ₄ CF ₃ (3)	0
JDL 88	-SO ₃ H	-C ₆ H ₄ CF ₃ (3)	22
JDL 90	-SO ₂ NH ₂	-C ₆ H ₄ CF ₃ (3)	46
JDL 103	-SO ₂ NHCH ₃	-C ₆ H ₄ CF ₃ (3)	12
JDL 104	-SO ₂ N  O	-C ₆ H ₄ CF ₃ (3)	8
JDL 105	-SO ₂ -N  N-CH ₃	-C ₆ H ₄ CF ₃ (3)	2
JDL 110	-SO ₂ -NH-C ₆ H ₄ Cl (3)	-C ₆ H ₄ CF ₃ (3)	47
JDL 124	-SO ₂ -NH-CO-CH ₃	-C ₆ H ₄ CF ₃ (3)	39
JDL 159	-SO ₂ NH ₂	-C ₆ H ₄ CF ₃ (2)	0
JDL 160	-SO ₂ NHCOCH ₃	-C ₆ H ₄ CF ₃ (2)	30
JDL 145	-SO ₂ NH ₂	-C ₆ H ₄ Cl (3)	22
JDL 146	-SO ₂ NHCOCH ₃	-C ₆ H ₄ Cl (3)	71
JDL 170	-SO ₂ NHCOCH ₂ -CH ₃	-C ₆ H ₄ Cl (3)	78
JDL 167	-SO ₂ NH ₂	-C ₆ H ₄ Cl (4)	57
JDL 168	-SO ₂ NHCOCH ₃	-C ₆ H ₄ Cl (4)	27

Tableau V.

N°	R ₁	R ₂	% d'inhibition de l'œdème à la carragénine
JDL 156	-SO ₂ NH ₂	-C ₆ H ₃ (CH ₃)Cl(2)(3)	0
JDL 157	-SO ₂ NHCOCH ₃	-C ₆ H ₃ (CH ₃)Cl(2)(3)	0
JDL 196	-SO ₂ NH ₂	-C ₆ H ₃ Cl ₂ (3)(4)	45
JDL 197	-SO ₂ NHCOCH ₃	-C ₆ H ₃ Cl ₂ (3)(4)	32
JDL 198	-SO ₂ NHCOCH ₂ -CH ₃	-C ₆ H ₃ Cl ₂ (3)(4)	54
JDL 192	-SO ₂ NH ₂	-C ₆ H ₃ Cl ₂ (3)(5)	0
JDL 193	-SO ₂ NHCOCH ₃	-C ₆ H ₃ Cl ₂ (3)(5)	53
JDL 194	-SO ₂ NHCOCH ₂ CH ₃	-C ₆ H ₃ Cl ₂ (3)(5)	42
JDL 161	-SO ₂ NH ₂	-C ₆ H ₄ NO ₂ (3)	7
JDL 162	-SO ₂ NHCOCH ₃	-C ₅ H ₄ NO ₂ (3)	35
JDL 171	-SO ₂ NH ₂	-C ₅ H ₄ NO ₂ (4)	22
JDL 172	-SO ₂ NHCOCH ₃	-C ₆ H ₄ NO ₂ (4)	1
DT 185	-SO ₃ H	-C ₅ H ₄ N(3)	6
DT 187	-SO ₂ NH ₂	-C ₅ H ₄ N(3)	19
DT 186	-SO ₂ NHCOCH ₃	-C ₅ H ₄ N(3)	3
DT 188	-SO ₃ H	-C ₅ H ₄ N(4)	0
DT 189	-SO ₂ NH ₂	-C ₅ H ₄ N(4)	7
DT 190	-SO ₂ NHCOCH ₃	-C ₅ H ₃ ClN(3)(4)	0
DT 191	-SO ₂ NHCOCH ₂ CH ₃	-C ₅ H ₃ ClN(3)(4)	19

Tableau V (suite).

V.2.1.6. Dérivé des alkyl-3 phényl-4 4H-pyridothiadiazine-1,2,4 dioxyde-1,1.



N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Y	Z	% d'inhibition de l'œdème à la carragénine
JDL 96	-CH ₃	-H	-CF ₃	-H	-H	-N=	-CH=	7
JDL 142	-CH ₃	-H	-CF ₃	-H	-H	-CH=	-N=	15
JDL 169	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-H	-CH=	-N=	38
JDL 158	-CH ₃	-CH ₃	-Cl	-H	-H	-CH=	-N=	0
JDL 199	-CH ₂ -CH ₃	-H	-Cl	-Cl	-H	-CH=	-N=	32
JDL 195	-CH ₂ -CH ₃	-H	-Cl	-H	-Cl	-CH=	-N=	39
JDL 163	-CH ₃	-H	-NO ₂	-H	-H	-CH=	-N=	17
JDL 173	-CH ₃	-H	-H	-NO ₂	-H	-CH=	-N=	34

Tableau VI.

V.2.2. Arthrite à l'adjuvant de Freund.

V.2.2.1. Expression des résultats (fig. 5 à 10).

Dans ce test, on peut distinguer deux types d'inflammation : l'arthrite primaire qui se déclare immédiatement dans la patte traitée à l'adjuvant et l'arthrite secondaire qui apparaît dans l'autre patte environ une semaine plus tard.

Ces deux phénomènes sont observés séparément et les résultats obtenus par rapport aux animaux témoins traités de la même façon mais ne recevant pas de médicaments sont reportés sur des graphiques. On mesure pour les deux types d'arthrite les surfaces correspondant aux animaux recevant le médicament et on les compare à celles correspondant aux animaux témoins.

En plus de l'acide niflumique (JDL 37) et de la triflocine (JDL 38), l'acide méthiazinique, la phénylbutazone et l'indométhazine ont encore une fois servi de substance de référence. Comme nous le verrons dans le tableau qui va suivre, plusieurs substances nouvelles se comparent assez favorablement à celles-ci (tableau VII).

ACTION ANTIINFLAMMATOIRE : TEST A L'ADJUVANT DE FREUND (patte droite)

Substance : JDL 114

Dose : 100 mg/kg

% d'enflure de l'arthrite primaire

Témoins - unité de surface 2,054,1
 JDL 114 - " " 1,504,6
 Rapport de surface 73,25 %
 % d'inhibition 26,75 %

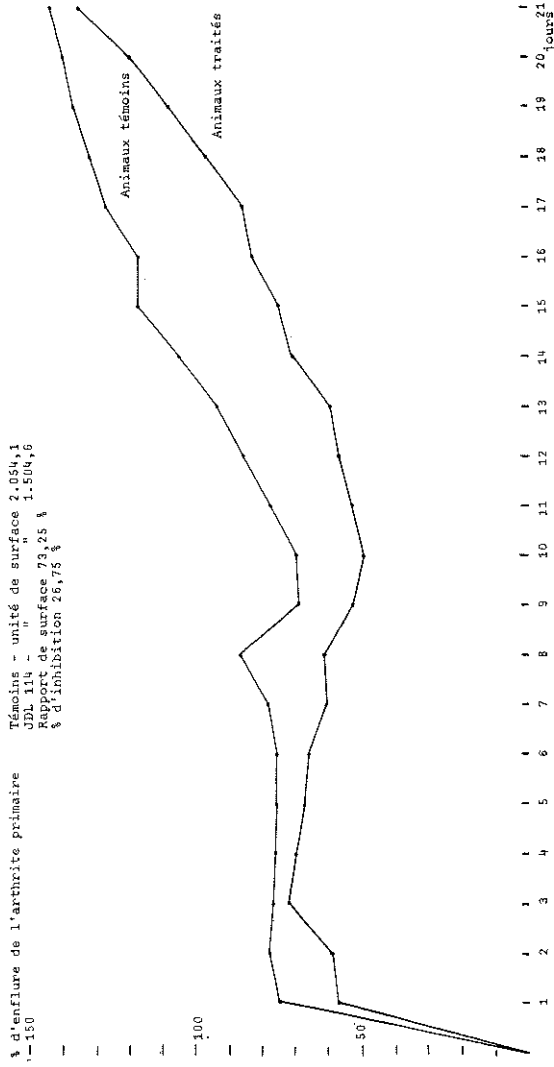


Fig. 5

ACTION ANTIINFLAMMATOIRE : TEST A L'ADJUVANT DE FREUND (patte gauche)

Substance : JDL 114
 Dose : 100 mg/kg

Témoins - unité de surface 586,3
 JDL 114 - " " 159,7
 Rapport de surface 77,24 %
 % d'inhibition 72,76 %

% d'enflure de l'arthrite secondaire

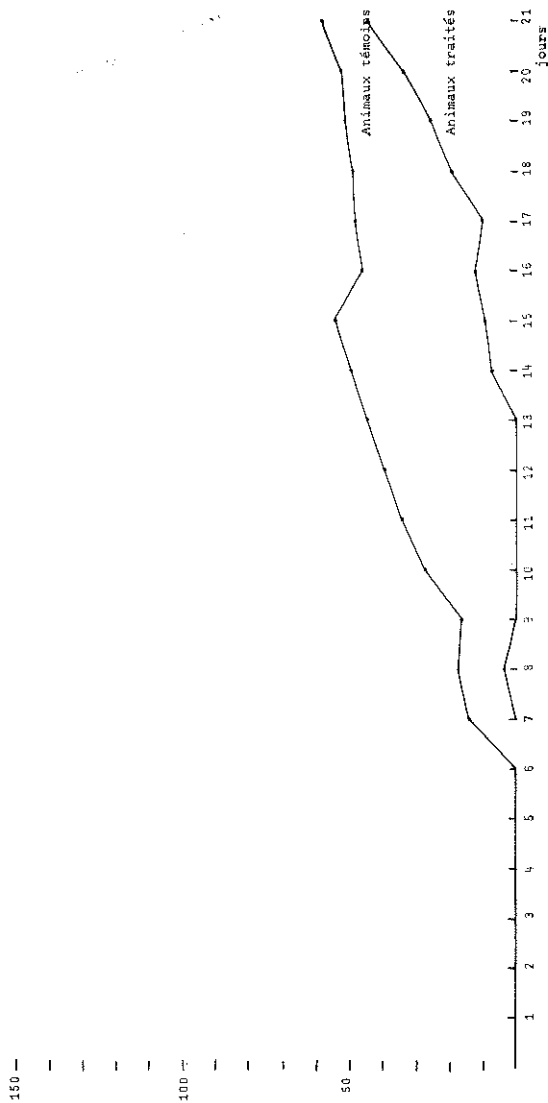


Fig. 6

ACTION ANTIINFLAMMATOIRE : TEST A L'ADJUVANT DE FREUND (patte droite)

Substance : JDL 198

Dose : 100 mg/kg v.o.

Témoins - unité de surface 2,054,1

JDL 198 - " " 904

Rapport des surfaces 44,01 %

% d'inhibition 56 %

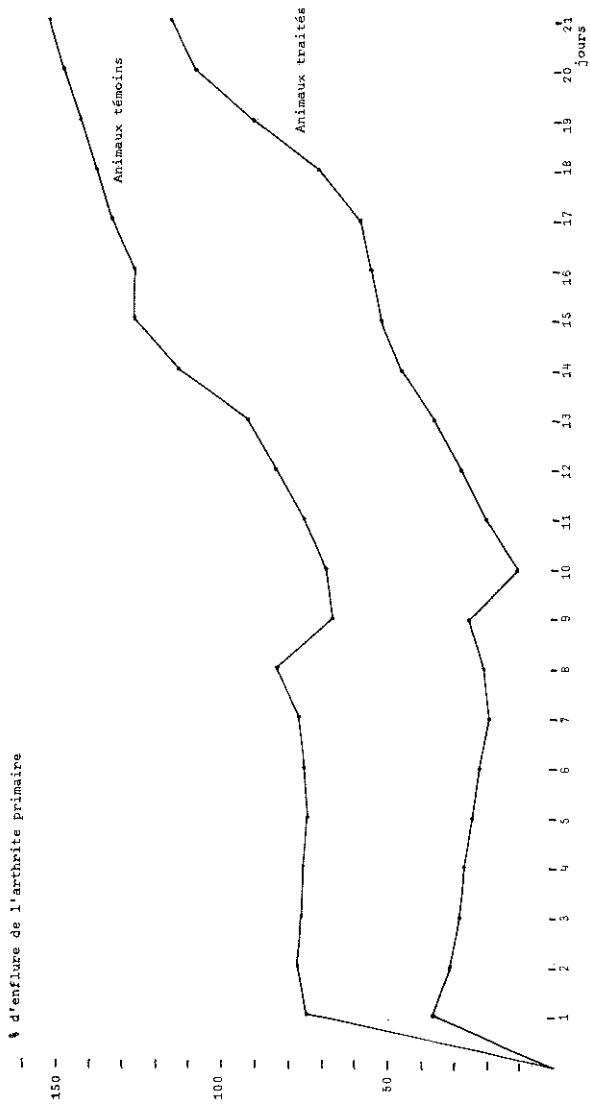


Fig. 7

ACTION ANTIINFLAMMATOIRE : TEST A L'ADJUVANT DE FREDUND (patte gauche)

Substance : JDL 198

Dose : 100 mg/kg v.o.

Témoins - Unité de surface 585,3

JDL 198 - " " 176

Rapport des surfaces 30,02 %

% d'inhibition 70 %

% d'enflure de l'arthrite secondaire

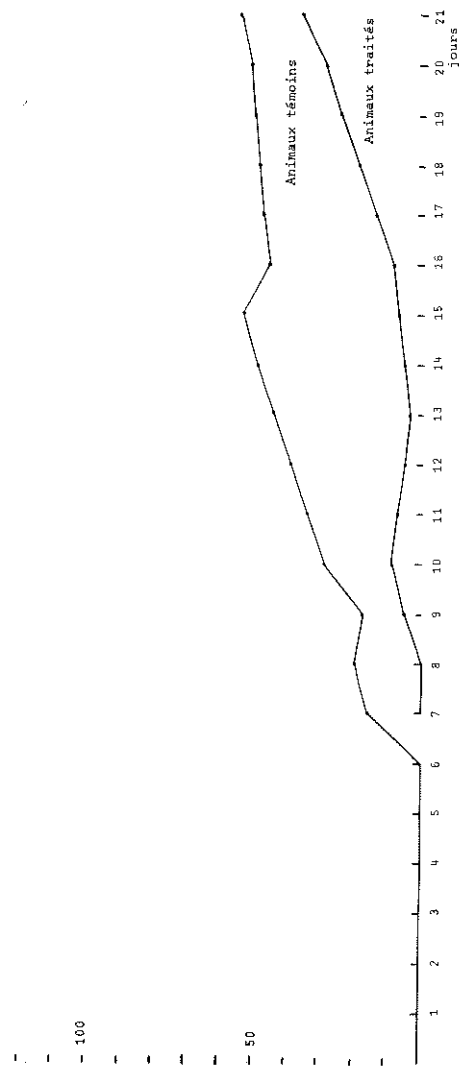


Fig. 8

ACTION ANTIINFLAMMATOIRE : TEST A L'ADJUVANT DE FREUND (patte droite)

Substance : JDL 193
 Dose : 100 mg/kg (v.o.)
 Témoins - Unité de surface 2,054,1
 JDL 193 - " " 957
 Rapport de surface 46,59 %
 % d'inhibition 53 %

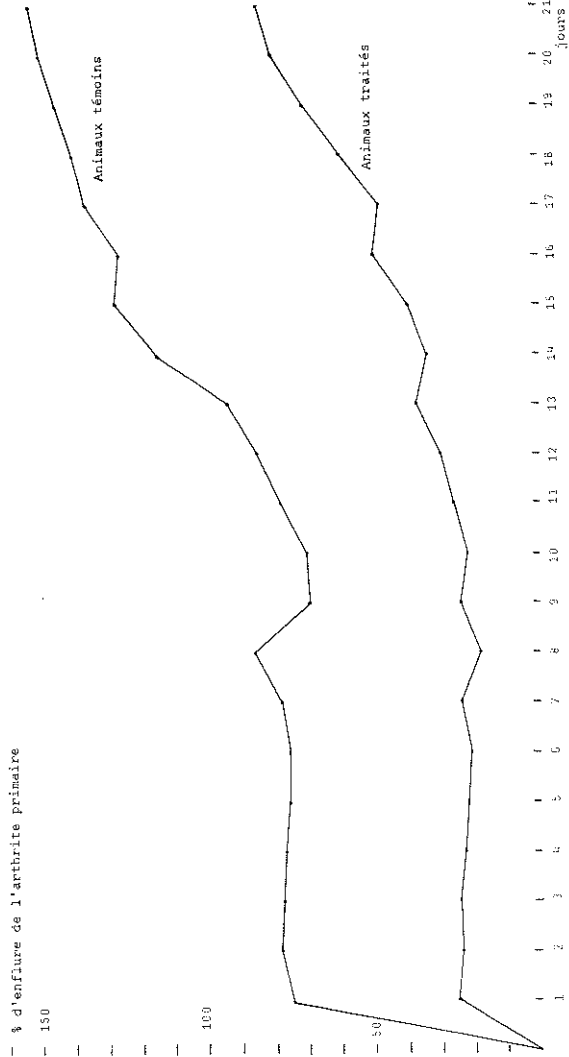


Fig. 9

ACTION ANTIINFLAMMATOIRE : TEST A L'AVANT DE TROUS (patte gauche)

Substance : JDL 193
 Dose : 100 mg/kg v.o.

Témoins - Unité de surface 586,3
 JDL 193 - " " 247
 Rapport des surfaces 42,13 %
 % d'inhibition 58 %

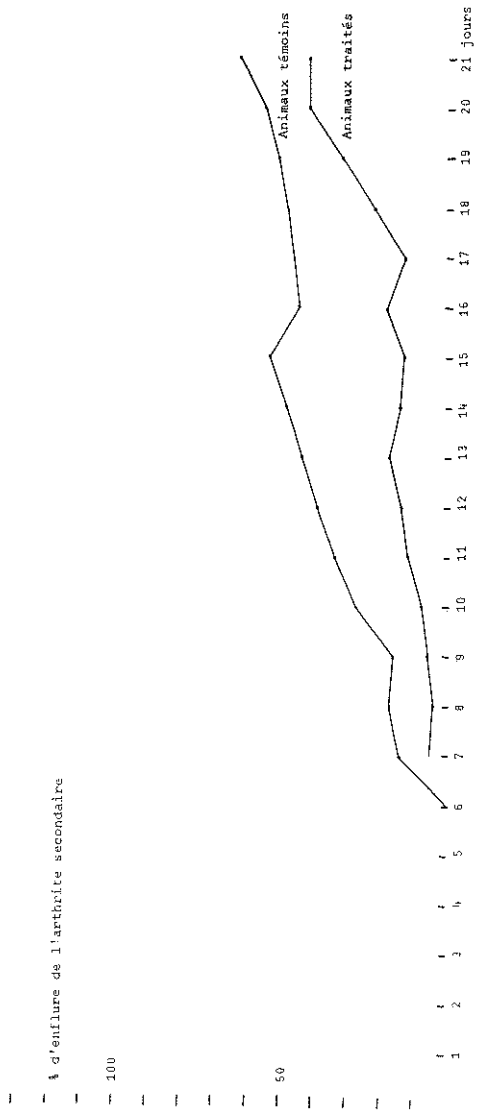


Fig. 10

V.2.2.2. *Tableau récapitulatif.*

Produit de base	% d'inhibition de l'œdème à la carragénine	Adjuvant de Freund	
		% d'inhibition de l'arthrite primaire	% d'inhibition de l'arthrite secondaire
Acide méthiazinique 100 mg/kg	46	46	64
Phénylbutazone 100 mg/kg	41	64	87
Indométhazine 5 mg/kg	45	31	48
JDL 37 100 mg/kg	32	63	81
JDL 114 100 mg/kg	49	27	73
JDL 44 100 mg/kg	43	27	8
JDL 120 100 mg/kg	44	33	20
JDL 38 100 mg/kg	42	43	72
JDL 90 100 mg/kg	46	36	35
JDL 146 100 mg/kg	71	18	41
JDL 170 100 mg/kg	78	37	34
JDL 198 100 mg/kg	54	56	70
JDL 193 100 mg/kg	53	53	58
JDL 194 100 mg/kg	42	37	44

Tableau VII.

V.3. *Discussion des résultats.*

La première constatation qui s'impose est que, parmi les quatorze produits testés dans les trois types d'inflammation envisagés, les médicaments de référence aussi bien que les substances nouvelles sont tous doués d'une activité significative.

En second lieu, il convient de faire remarquer que l'indométhazine qui, cependant, paraît encore à l'heure actuelle le médicament antiinflammatoire de choix dans le traitement des arthrites chroniques, se comporte nettement moins bien dans le test à l'adjuvant de Freund que les autres médicaments de référence.

Il semble cependant qu'un produit présentant, dans les trois cas, une activité voisine de 30 % ou supérieure, ait des chances d'être un bon antiinflammatoire pour autant que sa toxicité soit faible. JDL 114, 90, 170, 198, 193 et 194 paraissent bien répondre à ces critères d'autant plus que les premiers essais de toxicité ont montré que ces substances étaient fort bien tolérées par les animaux de laboratoire. Parmi ces produits, JDL 198 et 193 mon-

trent une activité importante et plus uniforme dans les trois cas, Ils constituent donc a priori les deux composés les plus intéressants de notre série. Cependant, c'est seulement par une expérimentation plus poussée et principalement en clinique humaine qu'il sera possible de définir la valeur réelle des nouvelles molécules que nous avons synthétisées et de les classer de façon vraiment objective aussi bien entre elles que par rapport à d'autres médicaments de référence.

D'un point de vue structure chimique/activité pharmacologique, nous pouvons constater que parmi les molécules retenues figurent uniquement des dérivés de la pyridine-2,3 ou 3,4-disubstituée. Des dérivés de la pyridine-2,5 disubstituée qui paraissent intéressants dans le test de l'œdème à la carragénine se sont montrés inefficaces dans le test à l'adjuvant de Freund et n'ont pas été repris dans le tableau récapitulatif.

Mis à part le problème de JDL 114 qui n'est pas un dérivé sulfoné, mais bien un dérivé aminé, tous les produits retenus sont des sulfonamides libres ou substitués. D'une façon générale, les acides sulfoniques sont moins actifs que les sulfonamides libres; d'autre part, l'alkylation de ces derniers diminue fortement l'activité. La substitution du sulfonamide par un radical alicyclique ou aromatique augmente ou diminue l'activité selon les produits envisagés. C'est ainsi que JDL 120 est plus actif que JDL 44, mais par contre, JDL 119 et JDL 121 sont moins actifs, JDL 80 est plus actif que JDL 101, 102 et 109 et enfin, JDL 90 est moins actif que JDL 110 mais plus actif que JDL 104 et 105.

Il en va de même pour l'acylation du sulfonamide. Dans certains cas, l'activité augmente; dans d'autres, elle diminue.

Quant aux dérivés des nitropyridines, ils sont tous peu actifs alors que certains dérivés aminés comme JDL 114 sont intéressants.

En ce qui concerne les substituants sur la partie benzénique de la molécule ou le remplacement d'un benzène par une pyridine, les meilleurs résultats sont obtenus avec la trifluorométhyl-3 aniline, la chloro-3 aniline, la chloro-4 aniline, la dichloro-3,4 aniline et la dichloro-3,5 aniline. A ce sujet, il convient de faire remarquer que certains acylsulfonamides dérivés de la pyridine-3,4 disubstituées sont doués, comme la triflocine, d'un pouvoir diurétique important comparable pour certains d'entre eux, à l'activité de la furosémide. Il s'agit principalement de JDL 124, 146, 170, 168

qui sont dérivés de la trifluorométhyl-3 aniline, de la chloro-3 aniline et de la chloro-4 aniline. Nous avons pensé que si un substituant $-Cl$ en position -3 ou -4 était vecteur d'activité diurétique, il en serait de même, a fortiori, pour une molécule porteuse de deux substituants Cl en position $-3,5$ ou $-3,4$. Les tests de diurèse nous ont montré qu'il n'en était rien et que les produits obtenus (JDL 197, 198, 193 et 194) ne manifestaient plus aucune activité diurétique. Par contre, l'activité anti-inflammatoire était maintenue et même exaltée puisque les deux meilleurs anti-rhumatismaux éventuels sont justement JDL 198 et 193.

Quant aux remplacements du cycle benzénique substitué par un cycle pyridinique substitué ou non, il a tendance à diminuer l'activité des produits aussi bien vis-à-vis des tests antiinflammatoires que des tests de diurèse. Nous avons l'impression que ce fait est dû principalement à la polarité différente des dipyridylamines, car, comme nous l'avons expliqué au chapitre précédent, l'environnement électronique des carbones de ces molécules est fort semblable à celui des halogénophénylaminopyridines et de plus, l'encombrement spatial est plus réduit.

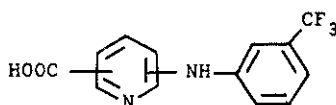
Au stade actuel de nos recherches, il nous paraît difficile de tirer des conclusions plus précises ou de définir des règles strictes mettant en relation les structures chimiques et l'activité pharmacologique. Dans un stade ultérieur, nous espérons cependant progresser dans ce domaine et il nous paraît qu'une étude approfondie de nos séries de molécules selon la méthode de Hansch pourrait faire avancer nos connaissances dans l'importante question du rapport structure chimique/activité pharmacologique.

VI. — PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation des acides m-trifluorométhylanilinopyridinecarboxyliques. (tableau VIII)

On fait réagir pendant 4 à 5 heures à $140-150^\circ$, 0,1 mole d'acide chloro-2 ou -4 pyridinecarboxylique avec 0,2 mole 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 est recristallisé du méthanol dilué après purification en présence de charbon actif.

Rendements : 50-70 %.




N° produit	Position COOH	Position -NH- 	P.F.
JDL 39	3	6	230-232°
JDL 42	4	2	291-292°
JDL 41	2	4	250-252°
JDL 40	2	6	157-158°

Tableau VIII.

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

On chauffe pendant 90 minutes 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 de NaOH à 10 % et la suspension est extraite à l'éther. 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 : ± 70 %.

Acide m-trifluorométhylanilino-4 nicotinique (JDL 38).

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 heure 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 de NaOH bouillante à 5 % dans l'alcool dilué. Les filtrats aqueux et hydroalcooliques réunis sont acidifiés par HOAc : JDL 38 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 : ± 95 %.

(Chloro-6 picolinoyl) m-trifluorométhylanilide (JDL 83).

La méthode générale exécutée sur l'acide chloro-6 picolinique sans addition de poudre de cuivre fournit le JDL 83. Il s'agit d'un produit blanc, qui, après recristallisation dans la ligroïne a un P.F. de 105-107°.

Acide chloro-2 pyridinesulfonique-3.

On dissout 10 g d' amino-3 chloro-2 pyridine dans 100 ml de HOAc et 37 ml 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 sel 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 10 minutes, on évapore sous dépression à un volume de quelques ml et on reprend par 300 ml 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 % — P.F. : 278-280°.

Chloro-2 pyridinesulfonamide-3.

Dix grammes d'acide chloro-2 pyridinesulfonique-3 sont chauffés pendant 30 minutes à 140° avec 15 g de PCl₅ et quelques ml de OPCI₃. On distille sous vide l'oxychlorure et le résidu est versé sur 200 g de glace pilée. On agite vigoureusement et on ajoute 200 ml d'éther. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décantation et après séparation de l'éther, on extrait encore avec 300 ml du même solvant. Les solutions éthérées, desséchées, sont évaporées sous vide et le résidu de sulfochlorure est repris par 30 ml d'acétone, de dioxane ou de tétrahydrofurane. La nouvelle solution est introduite petit à petit et sous agitation dans 200 ml d'ammoniaque concentrée. On évapore à petit volume et le produit cristallise. Il suffit de remplacer NH₃ par NHR'R" pour obtenir les chloro-2 pyridinesulfonamides substitués.

Rendement : 70-80 % — P.F. : 187-188°.

Acide hydroxy-4 pyridinesulfonique-3.

Dans un ballon de 500 ml à 3 tubuteres, muni d'un réfrigérant à reflux, d'un agitateur et d'un entonnoir à introduction de poudre, on place 2 g de HgSO₄ et 200 g d'oléum à 20 % de SO₃. On introduit lentement et sous bonne agitation 40 g d'hydroxy-4 pyridine. On chauffe pendant 3 à 5 heures entre 180° et 200°, en continuant d'agiter.

Après refroidissement, on verse le mélange sur 200 g de glace, puis on dilue à 2 litres avec de l'eau. On neutralise la solution par addition de CaCO₃ et on filtre. On lave le précipité de CaSO₄ à l'eau bouillante et les eaux de lavage sont réunies au filtrat. Après concentration à environ 1 l., on alcalinise nettement par Ba(OH)₂; on porte à l'ébullition, on filtre et on lave le précipité. Le filtrat additionné des eaux de lavage est passé sur une colonne d'Amberlite I.R. 120 et l'éluat acide est concentré sous dépression. Le résidu d'évaporation, encore humide, est additionné de 300 ml d'acétone et la solution est abandonnée à la cristallisation. Le produit recueilli sur filtre est lavé à l'acétone et séché. Il se présente sous forme de petites aiguilles blanches.

P.F. : 305° — Rendement : 30-50 %.

Chloro-4 pyridinesulfochlorure-3.

On chauffe à 140° pendant 4 h., 10 g d'acide hydroxy-4 pyridinesulfonique-3 avec 40 g de PCl_5 et 40 g de OPCl_3 . On distille OPCl_3 sous vide et le résidu sirupeux obtenu est versé sur 200 g de glace pilée. On extrait la solution à trois reprises avec chaque fois 300 ml d'éther. Après dessiccation du solvant et évaporation, on obtient le sulfochlorure brut qui peut être utilisé tel quel pour l'obtention des sulfonamides ou de l'acide sulfonique. On peut toutefois le purifier par distillation en recueillant la fraction qui passe entre 120 et 122° sous une pression de 1 mm de Hg.

Acide chloro-4 pyridinesulfonique-3.

A) On fait bouillir le chloro-4 pyridinesulfochlorure-3 brut, avec de l'eau jusqu'à dissolution des gouttes huileuses. On ajoute un peu de charbon actif. On fait bouillir encore quelques minutes, on filtre et on concentre le filtrat sous dépression.

B) Au lieu d'extraire le sulfochlorure à l'éther, on peut aussi après distillation de OPCl_3 reprendre par de l'eau et faire bouillir avec un excès de CaCO_3 . Après filtration et passage sur Amberlite I.R. 120, il suffit d'évaporer sous dépression.

P.F. : 335° — Rendement : $\pm 80\%$.

Chloro-4-pyridinesulfonamide-3.

On reprend le sulfochlorure brut, isolé précédemment, par 50 ml de dioxane et cette solution est introduite goutte à goutte et sous agitation dans un excès d'ammoniaque concentrée. Après 1/4 h., on évapore à sec sous dépression et on reprend le résidu par 30 ml d'eau; le sulfonamide reste insoluble tandis que les sels ammoniques passent en solution. On filtre et on lave avec 10 ml d'eau froide. Le produit qui se présente sous forme de cristaux blanc jaunâtre peut être recristallisé dans l'eau. On le sèche sous vide à température ordinaire sinon le produit jaunit en se condensant sur lui-même.

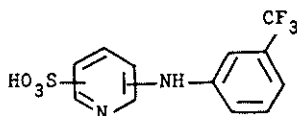
P.F. : 158° — Rendement : $\pm 80\%$.

Remarque : Il suffit de remplacer NH_3 par $\text{NHR}'\text{R}''$ pour obtenir des chloro-4 pyridinesulfonamides substitués.

Préparation des acides anilino-pyridinesulfoniques. (Tableau IX)

Un dixième de mole d'acide chloropyridinesulfonique et 0,2 mole d'aniline substituée sont chauffés pendant 3 à 4 h. vers 140-150° en présence de poudre de cuivre. Le produit de réaction est trituré avec la solution de NaOH à 10 % et l'excès d'aniline est extrait par l'éther. Après décoloration au charbon actif, le pH est amené vers 4 et la solution évaporée sous dépression. Les produits obtenus sont recristallisés dans l'alcool dilué.

Rendement : 50-80 %.



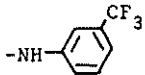
N° du produit	Position de SO ₃ H	Position de 	P. F.
JDL 45	3	2	278-279°
JDL 88	3	4	267-268°
JDL 46	5	2	255-256°

Tableau IX.

Préparation des anilino-pyridinesulfonamides substitués ou non. (Tableau X)

A. 0,1 mole de chloropyridinesulfonamide substitué ou non, 0,2 mole d'aniline substituée et 500 mg de poudre de cuivre, sont chauffés pendant 4 h. vers 140-160°. S'il s'agit d'un produit gardant un caractère acide, la masse refroidie est triturée avec la solution de NaOH à 10 %. L'excès d'aniline est extrait par l'éther et la solution alcaline, après purification au charbon adsorbant, est amenée vers pH 6. La substance précipite.

S'il s'agit d'un produit ayant perdu tout caractère acide, la masse est triturée avec de l'acétone jusqu'à dissolution. Après filtration, on ajoute de l'eau petit à petit jusqu'à précipitation du composé.

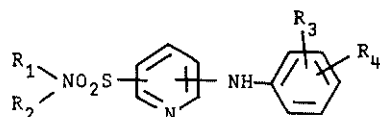
Rendement : 40 à 80 %.

B. 0,01 mole de chloropyridinesulfonamide, 0,01 mole de chlorhydrate d'aniline substituée et un peu de poudre de cuivre sont intimement mélangés. On chauffe lentement jusque 80-120°. La température s'élève alors spontanément et elle est maintenue à 130-140° pendant 15 minutes. On reprend par la solution de NaOH à 10 %, on décolore au charbon et on ramène le pH vers 6.

Rendement : de 30 à 50 %.

C. On chauffe pendant 30 minutes à 130-140°, 10 g d'acide anilino-pyridine-sulfonique avec 10 g de PCl₅ et 10 g de OPCl₂. On distille ensuite l'oxychlorure et on reprend le résidu par de l'acétone (30 ml). Cette solution est introduite goutte à goutte dans un excès d'une solution à ± 25 % de NHR'R". Par distillation des solvants et de l'excès d'amine, les produits se séparent. La purification est réalisée, en général, en présence de charbon actif, en utilisant l'alcool dilué comme solvant.

Rendement : 40-80 %.



N° du produit	Substituant $-SO_2N\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$		Substituant $-NH\begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$		Méthode de préparation	P.F.
	position	nature	position	nature		
JDL 44	3	SO_2NH_2	2	$NHC_6H_4CF_3(3)$	A, C	182-184°
JDL 117	3	$SO_2N\begin{matrix} CH_3 \\ H \end{matrix}$	2	$NH\cdot C_6H_4CF_3(3)$	A, C	119-120°
JDL 118	3	$SO_2N\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$	2	$NH\cdot C_6H_4CF_3(3)$	A, C	89-90°
JDL 119	3	$SO_2N\begin{matrix} \text{C}_6H_{10}O \end{matrix}$	2	$NHC_6H_4CF_3(3)$	C	122-123°
JDL 120	3	$SO_2N\begin{matrix} \text{C}_6H_{10}O \\ N-CH_3 \end{matrix}$	2	$NHC_6H_4CF_3(3)$	C	69-70°
JDL 121	3	$SO_2NHC_6H_4Cl(3)$	2	$NHC_6H_4CF_3(3)$	C	106-107°
JDL 90	3	SO_2NH_2	4	$NHC_6H_4CF_3(3)$	A, C	203-205°
JDL 103	3	$SO_2N\begin{matrix} CH_3 \\ H \end{matrix}$	4	$NHC_6H_4CF_3(3)$	A, C	182-184°
JDL 104	3	$SO_2N\begin{matrix} \text{C}_6H_{10}O \end{matrix}$	4	$NHC_6H_4CF_3(3)$	C	126-128°
JDL 105	3	$SO_2N\begin{matrix} \text{C}_6H_{10}O \\ N-CH_3 \end{matrix}$	4	$NHC_6H_4CF_3(3)$	C	111-113°

Tableau X.

JDL 110	3	$\text{SO}_2\text{NHC}_6\text{H}_4\text{Cl}$ (3)	4	$\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ (3)	C	137-139°
JDL 80	5	SO_2NH_2	2	$\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ (3)	A, C	179-181°
JDL 84	5	$\text{SO}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{array}$	2	$\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ (3)	A, C	146-147°
JDL 85	5	$\text{SO}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2	$\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ (3)	A, C	130-131°
JDL 101	5	$\text{SO}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$	2	$\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ (3)	A, C	144-145°
JDL 102	5	$\text{SO}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{N-CH}_3 \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$	2	$\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ (3)	C	161-163°
JDL 109	5	$\text{SO}_2\text{NHC}_6\text{H}_3\text{CH}_3\text{Cl}$ (2, 3)	2	$\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ (3)	C	159-160°
JDL 159	3	SO_2NH_2	4	$\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ (2)	A, B	164-165°
JDL 145	3	SO_2NH_2	4	$\text{NHC}_6\text{H}_4\text{Cl}$ (3)	A	190-191°
JDL 167	3	SO_2NH_2	4	$\text{NHC}_6\text{H}_4\text{Cl}$ (4)	A	234-236°
JDL 156	3	SO_2NH_2	4	$\text{NHC}_6\text{H}_3\text{CH}_3$ (2) Cl (3)	A, B	233-234°
JDL 196	3	SO_2NH_2	4	$\text{NHC}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$ (3) (4)	A	247-248°
JDL 192	3	SO_2NH_2	4	$\text{NHC}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$ (3) (5)	A	250-251°
JDL 161	3	SO_2NH_2	4	$\text{NHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ (3)	A	270-271°
JDL 171	3	SO_2NH_2	4	$\text{NHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ (4)	A	269-270°

Tableau X (suite).

Préparation des anilino-pyridine N-acylsulfonamides. (Tableau XI)

A. 15 g d'anilino-pyridinesulfonamide sont additionnés de 75 ml de pyridine et de 75 ml d'anhydride. Le mélange est agité de temps en temps à température ordinaire pendant une durée de 1 à 4 h. puis versé dans 2 litres de solution de NaOH à 10 %. On filtre et le filtrat, acidifié par HCl à pH 4-6, 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 NaHCO₃ à 5 %. On agite vigoureusement pour dissoudre l'acylsulfonamide. Par filtration, on sépare la petite quantité de sulfonamide qui n'a pas réagi et le filtrat est ramené vers pH 4-6.

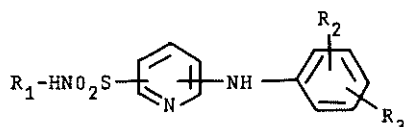
Le N-acylsulfonamide précipite et peut être recristallisé dans l'alcool dilué ou dans la pétroléine.

Lorsque l'aniline porte un substituant en position -4, il convient de limiter le temps de contact avec l'anhydride à 1 h.

Rendement : 50-80 %.

B. On mélange intimement 0,01 mole de chloropyridine N-acylsulfonamide avec 0,01 mole d'aniline substituée et un peu de poudre de cuivre. On chauffe lentement en contrôlant la température du mélange. Entre 80 et 120°, cette dernière monte spontanément d'environ 40°. On refroidit immédiatement. La masse est reprise par de l'acétone et de l'eau et le mélange est agité jusqu'à dissolution. On filtre pour éliminer le cuivre et on évapore le filtrat sous dépression. Le résidu est traité au NaHCO₃ et le produit est isolé comme en A.

Rendement : 40-60 %.



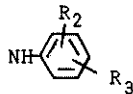
N° du produit	Position de SO ₂ NH-R ₁	R ₁	Position du 	R ₂	R ₃	Méthode de préparation	P.F.
JDL 123	3	CH ₃ CO	2	CF ₃ (3)	H	A, B	144-145°
JDL 124	3	CH ₃ CO	4	CF ₃ (3)	H	A, B	176-178°
JDL 122	5	CH ₃ CO	2	CF ₃ (3)	H	A, B	231-233°
JDL 160	3	CH ₃ CO	4	CF ₃ (2)	H	A	192-193°
JDL 146	3	CH ₃ CO	4	Cl(3)	H	A, B	211-213°
JDL 170	3	CH ₃ CH ₂ CO	4	Cl(3)	H	A, B	172-173°
JDL 168	3	CH ₃ CO	4	Cl(4)	H	A	193-194°
JDL 157	3	CH ₃ CO	4	CH ₃ (2)	Cl(3)	A	213-214°
JDL 197	3	CH ₃ CO	4	Cl(3)	Cl(4)	A	213-214°
JDL 198	3	CH ₃ CH ₂ CO	4	Cl(3)	Cl(4)	A	188-190°
JDL 193	3	CH ₃ CO	4	Cl(3)	Cl(5)	A	224-225°
JDL 194	3	CH ₃ CH ₂ CO	4	Cl(3)	Cl(5)	A	191-192°
JDL 162	3	CH ₃ CO	4	NO ₂ (3)	H	A	212-213°
JDL 172	3	CH ₃ CO	4	NO ₂ (4)	H	A	230-231°

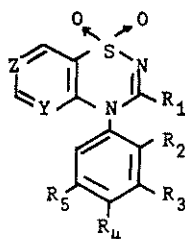
Tableau XI.

Préparation des alkyl-3 phényl-4 4H-pyridothiadiazine-1,2,4 dioxyde-1,1.
(Tableau XII)

A. Ces produits sont séparés par leur insolubilité dans la solution de NaOH à 10 % lors de la préparation des N-acylsulfonamides. On peut augmenter le rendement en produit cyclisé en augmentant le temps de contact et la quantité d'anhydride par rapport à la pyridine.

B. On introduit petit à petit 10 g d'anilinopyridinesulfonamide dans 10 ml d'anhydride portés à 70-80°. L'addition étant terminée, on fait bouillir pendant 1 h. à reflux. On sépare le produit de réaction soit par refroidissement énergique, soit par dilution avec de l'eau.

Ces produits peuvent être purifiés par lavage à la soude et cristallisation dans l'alcool dilué ou la ligroïne. Par dissolution dans HCl et évaporation de la solution chlorhydrique, on peut isoler les chlorhydrates correspondants.



N° du produit	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Y	Z	Méthode de préparation	P.F.
JDL 96	CH ₃	H	CF ₃	H	H	N	CH	B	192-194°
JDL 142	CH ₃	H	CF ₃	H	H	CH	N	B	225-226°
JDL 169	CH ₃	H	H	Cl	H	CH	N	A,B	307-308°
JDL 158	CH ₃	CH ₃	Cl	H	H	CH	N	A,B	234-235°
JDL 199	CH ₂ -CH ₃	H	Cl	Cl	H	CH	N	A,B	299-302°
JDL 195	CH ₂ -CH ₃	H	Cl	H	Cl	CH	N	A,B	285-286°
JDL 163	CH ₃	H	NO ₂	H	H	CH	N	A,B	275-276°
JDL 173	CH ₃	H	H	NO ₂	H	CH	N	A,B	255-256° (2HCl)

Tableau XII.

m-Trifluorométhylanilino-4 nitro-3 pyridine (JDL 89).

On chauffe pendant 1 h. à 140° 0,1 mole de chloro-4 nitro-3 pyridine avec 0,2 mole de *m*-trifluorométhylaniline et un peu de poudre de cuivre. Le produit de la réaction est solubilisé à chaud dans l'acétone hydratée à 10 % et la suspension est filtrée pour éliminer le cuivre. Par addition d'eau, le produit précipite; recueilli et lavé à l'eau, il est dissous dans HCl conc. et chauffé en présence de charbon actif. Après filtration, on dilue avec 3 volumes d'eau et on laisse cristalliser. La substance peut être recristallisée dans l'alcool dilué et se présente sous forme de cristaux jaunes.

P.F. : 123° — Rendement : 80-85%.

m-Trifluorométhylanilino-2 nitro-3 pyridine (JDL 112).

La technique de préparation de JDL 89 est applicable en utilisant la chloro-2 nitro-3 pyridine comme produit de départ.

Le rendement est identique — P.F. : 82°.

Chlorhydrate de *m*-trifluorométhylanilino-4 amino-3 pyridine (JDL 116).

On ajoute petit à petit et sous bonne agitation, une solution de 15 g de JDL 89 dans 50 ml de HCl conc. à une solution de 60 g de chlorure stanneux dans 50 ml de HCl conc. On maintient pendant l'addition, une température inférieure à 50°. On chauffe ensuite pendant 30 min. au bain-marie bouillant, et, après refroidissement, on verse la solution dans un excès de solution de NaOH à 30 %. JDL 116 base précipite. On le recueille par filtration et on le lave à la soude. Le produit, remis en suspension dans l'eau, est extrait au CHCl₃. Après déshydratation et évaporation du solvant,

on obtient un résidu violet qui est repris par 100 ml de HCl conc. On décolore la solution au moyen de charbon et on évapore jusqu'à cristallisation. On reprend le produit par de l'acétone, on filtre et on lave les cristaux avec le même solvant. On sèche sous vide à une température ne dépassant pas 50°.

P.F. : 220° — Rendement : 70 %.

m-Trifluorométhylanilino-2 amino-3 pyridine (JDL 114).

La technique de préparation de JDL 116 est applicable toutefois, après évaporation de CHCl_3 , on reprend par HCl dilué, on décolore au charbon et on verse, en refroidissant, dans un excès de soude à 10 %. JDL 114 précipite; on le recueille, on le lave à l'eau et on le sèche sous vide.

P.F. : 119°-120° — Rendement : 75 %.

Acide (pyridyl-3) amino-4 pyridinesulfonique-3 (DT 185).

On mélange intimement 5 g d'acide chloro-4 pyridinesulfonique-3 avec 5 g d' amino-3 pyridine. On chauffe progressivement jusqu'à 140° et on maintient cette température pendant 10 minutes. Après refroidissement, on reprend par la solution de NaOH dilué, on décolore au charbon et on amène à pH 2. Par évaporation de la solution, DT 185 cristallise.

P.F. : 313-314° — Rendement : 20-30 %.

Monohydrate de (pyridyl-3) amino-4 pyridinesulfonamide-3 (DT 187).

Deux grammes de chloro-4 pyridine N-acétylsulfonamide-3 sont chauffés avec 2 g d' amino-3 pyridine et un peu de poudre de cuivre jusqu'à 125°. Quand la réaction exothermique a lieu, on ajoute encore 3 g d' amino-3 pyridine et maintient la température à 125° pendant 15 min. Après refroidissement, on reprend par de l'eau et on sépare le précipité. On le dissout dans la solution de NaOH à 10 % et on décolore au charbon. On amène à pH 7-8 et on laisse cristalliser.

P.F. : 267-268° — Rendement : 30 %.

Monohydrate de (pyridyl-3) amino-4 pyridine N-acétylsulfonamide-3 (DT 186).

Deux grammes de chloro-4 pyridine N-acétylsulfonamide-3 sont chauffés avec 2 g d' amino-3 pyridine et un peu de poudre de cuivre jusqu'à 125°. Après 5 minutes, on refroidit. La masse est triturée et épuisée avec une solution hydroalcoolique (3:1) de NaHCO_3 à 5 %. Après filtration, la solution est amenée à pH 4-5 et évaporée lentement sous dépression, DT 186 cristallise.

P.F. : 277°.

Monohydrate de l'acide (pyridyl-4) amino-4 pyridinesulfonique-3 (DT 188).

La préparation de cet acide est identique à celle décrite pour l'obtention de DT 185 mais on utilise l' amino-4 pyridine comme matière première.

P.F. : 329°-330° — Rendement : 15-20 %.

Monohydrate de (pyridyl-4) amino-4 pyridinesulfonamide-3 (DT 189).

On chauffe progressivement vers 120°-130°, 5 g de chloro-4 pyridinesulfonamide-3, 5 g d' amino-4 pyridine et un peu de poudre de cuivre. La masse

refroidie est solubilisée dans la solution de NaOH à 10 %. La solution décolorée au charbon est amenée à pH 7-8 et évaporée sous dépression : DT 189 cristallise.

P.F. : 200°-202° — Rendement : 10-15 %.

(Chloro-2 pyridyl-4) amino-4 pyridine N-acétylsulfonamide-3 (DT 190).

On chauffe progressivement vers 110°-120°, 0,01 mole de chloro-4 pyridine N-acétylsulfonamide-3 avec 0,01 mole de chloro-2 amino-4 pyridine et un peu de poudre de cuivre. On refroidit et on épuise par trituration avec une solution hydroalcoolique (3:1) de NaHCO₃ à 5 %. La solution est amenée à pH 4-5 et concentrée sous dépression : DT 190 cristallise.

P.F. : 225° — Rendement : 30-40 %.

(Chloro-2 pyridyl-4) amino-4 pyridine N-propionylsulfonamide-3 (DT 191).

La technique de préparation est identique à celle de DT 190 mais on fait réagir la chloro-4 pyridine N-propionylsulfonamide-3.

P.F. : 199°-200° — Rendement : 30 %.

VII. — RESUME ET CONCLUSIONS

En dépouillant la littérature des médicaments antiinflammatoires, nous nous sommes efforcés de dégager le fil conducteur qui avait permis aux chercheurs de synthétiser des molécules apparemment si différentes entre elles. Nous avons essayé de mettre l'accent sur les analogies et les points communs que nous avons pu relever dans cette série apparemment hétérogène.

Par ailleurs, le problème constitué par la détection d'un médicament antiinflammatoire dans le cadre du laboratoire de pharmacodynamie a retenu toute notre attention. Après avoir brossé un bref tableau des méthodes utilisées, nous nous sommes attachés à définir la valeur et l'efficacité de ces techniques. Force nous fut d'ailleurs de constater qu'aujourd'hui encore, aucun essai pris isolément, n'est parfait. C'est seulement par la multiplication des tests qu'il est possible de se faire une idée de l'activité d'une drogue dans ce domaine. De toute manière, le choix restera arbitraire et c'est seulement l'expérimentation en clinique qui permettra de conclure à la valeur réelle de tel ou tel médicament.

L'étude des médicaments antiinflammatoires nous avait montré que presque tous les produits utilisés en thérapeutique avaient un caractère acide plus ou moins prononcé. Nous n'avions cependant rencontré parmi ceux-ci aucun dérivé sulfoné. Notre expérience dans la chimie des hétérocycles d'une part, l'apparition sur

le marché de l'acide niflumique d'autre part, nous ont poussé à tenter notre chance dans le domaine des phénylaminopyridines et plus spécialement des dérivés des acides phénylaminopyridine-sulfoniques.

Dans un premier stade, nous avons synthétisé quelques isomères de l'acide niflumique. Dans cette série, nous avons préparé un certain nombre de substances nouvelles et d'autre part, nous avons amélioré la synthèse de plusieurs produits décrits.

En second lieu, nous avons fait réagir l'acide chloro-2 pyridine-sulfonique-3 avec la trifluorométhyl-3 aniline et nous avons obtenu ainsi le chef de file d'une série de composés sulfonés analogues de l'acide niflumique. Parmi ceux-ci, ont été préparés notamment des sulfonamides libres ou substitués par des radicaux aliphatiques, alicycliques ou aromatiques.

En remplaçant l'acide chloro-2 pyridinesulfonique-3 par l'acide chloro-2 pyridinesulfonique-5 et par l'acide chloro-4 pyridine-sulfonique-3, nous avons synthétisé deux autres séries d'isomères sulfonés.

Dans les trois séries, les sulfonamides ont été acylés soit par l'anhydride acétique, soit par l'anhydride propionique. Nous avons obtenu ainsi des composés dont l'acidité était intermédiaire entre celle des acides sulfoniques et celle des sulfonamides.

En ce qui concerne les dérivés de la pyridine — 2,3 et les dérivés de la pyridine — 3,4 disubstitués, l'action sur les sulfonamides des anhydrides acétiques ou propioniques, exercée dans des conditions plus sévères, donne naissance à des produits de cyclisation dérivés des alkyl-3 phényl-4 4*H*-pyrido [2,3-*e*] ou [4,3-*e*] thiadiazine-1,2,4 dioxyde-1,1.

Nous avons aussi remplacé la trifluorométhyl-3 aniline par d'autres anilines substituées ainsi que par des aminopyridines substituées ou non.

Enfin, au cours de notre travail, nous avons été amenés à préparer certaines halogénophénylaminonitropyridines ou aminopyridines.

Parmi toutes ces substances, la plupart n'avait jamais été décrites. Soumises à l'expérimentation pharmacologique, un très grand nombre d'entre elles ont montré une activité antiinflammatoire non

négligeable. De plus, certains dérivés sont doués de propriétés diurétiques tout à fait remarquables et comparables à l'activité de la Furosemide.

Nous avons enfin essayé d'établir des comparaisons entre la structure chimique des composés testés et l'activité pharmacologique mise en évidence. Dans ce domaine, il ne nous a pas été possible de tirer des conclusions définitives. Nous pensons que la difficulté réside principalement dans la diversité du phénomène inflammatoire et dans l'exiguité des renseignements précis disponibles à ce sujet. Nous espérons cependant faire progresser nos connaissances dans ce domaine en étudiant plus spécialement la méthode de Hansch et en l'appliquant, dans un stade ultérieur, à nos séries de composés éventuellement complétées.

VIII. — BIBLIOGRAPHIE

1. HOFFMAN, C. et A. FAURE. *Bull. Soc. Chim. France*, 7 : 2316 (1966).
2. KOLBE, H. *J. Prakt. Chem.*, 10 : 89 (1874).
3. SMITH, M.J.H. et P.K. SMITH. *The Salicylate*. Interscience, New York (1966).
4. STAUB, H. et J. HOUBEN. *Fortschritte der Heilstoffchemie*, 2 abt, *bd II*, Berlin-Leipzig, 1932.
5. KADATZ, R. *Arzn. Forsch.*, 7 : 651 (1957).
6. WIGGINS, P.H. *Chimie Thérapeutique*, 3 : 483 (1968).
7. PERKIN, W.H. et V.M. TRIKOJUS. *J. Chem. Soc.*, 2929 (1926).
8. SIMOKORIYAMA, M. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 16 : 284 (1941).
9. BAYER et Co. *Chemisch Zentr.*, 1 : 2247 (1926).
10. HAROZZI, F.J. et M.H. MALONE. *J. Pharm. Sci.*, 57 : 989 (1968).
11. LAMBELIN, G., N.M. BUU-HOI, H. BROUILHET, M. GAUTHIER, C. GILLET, J. ROBA et J. THIRIAUX. *Arzn. Forsch.*, 18 : 1404 (1968).
12. BUU-HOI, N.P., C. GILLET, G. LAMBELIN, J. ROBA et J. THIRIAUX. *J. Med. Chem.*, 13 : 211 (1970).
13. ADAMS, S.S., E.E. CLIFFE, B. LESSEL et J.S. WICHOLSON. *J. Pharm. Sci.*, 56 : 1986 (1967).
14. BUU-HOI, N.P., G. LAMBELIN, C. GILLET, C. LEPOIVRE, J. THIRIAUX et G. MEES. *Nature*, 211 : 752 (1966).
15. BUU-HOI, N.P., G. LAMBELIN, C. GILLET, J. ROBA et M. STAQUET. *Naturwissenschaften*, 56 : 330 (1969).
16. LAMBELIN, G., J. ROBA, C. GILLET et N.P. BUU-OI. *Arzn. Forsch.*, 20 : 610 (1970).
17. KALTENBRONN, J.S., PARKE, DAVIS et Co. U.S. Patent 451.625.

18. HARRISON, I.T., B. LEVIS, P. NELSON, W. ROOKS, A. ROSZKOWSKIS, A. TOMOLONIS et J.H. FRIED. *J. Med. Chem.*, 13 : 203, (1970).
19. KALTENBRONN, J.S. et T.O. RHEE. *J. Med. Chem.*, 11 : 902 (1968).
20. SHEN, T.Y. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 85 : 488 (1963).
21. SMUSZKOVICZ, J., E.H. GLENN, R.V. HEINZELMAN, J.B. HESTER et G.A. YOUNGDALE. *J. Med. Chem.*, 9 : 527 (1966).
22. JULOU, L., C. GUYONNET, R. DUCROT, M.C. BARDONE, J.Y. DETAILLE et B. LAFFARQUE. *Arzn.-Forsch.*, 19 : 1198 (1969).
23. NEWBOULD, B.B. *Brit. J. Pharmacol.*, 35 : 487 (1969).
24. WINDER, C.V. et al. *J. Pharmacol.*, 138 : 405 (1962).
25. WINDER, C.V. et al. *Arthrites and Rheumatism*, 6 : 36 (1963).
26. ITALFARMACO. It. Patent 20206 (1966).
27. GEIGY. Sw. Patent 14523 (1968).
28. SALLMANN, A.R. et R. PFISTER (Geigy). Br. Patent 17890 (1967).
29. JUBY, P.F., T.W. HUDYMA et M. BROWN. *J. Med. Chem.*, 11 : 111 (1969).
30. PALAZZO, G., G. CORSI, L. BAIOCCHI et B. SILVERSTRINI. *J. Med. Chem.*, 9 : 38 (1966).
31. SILVERTRINI, B., B. CATANESE, R. LISCIANI et J. ALESSANDRONI. *Arzn.-Forsch.*, 20 : 250 (1970).
32. ALPERMAN, H.G. *Arzn.-Forsch.*, 20 (2) : 293 (1970).
33. EVANS, D., K.S. HALLWOOD, C.H. CASHIN et M. JACKSON. *J. Med. Chem.*, 10 (3) : 428 (1967).
34. SHERLOCK, M.H. et N. SPERBER. U.S. Patent 3.366.640 (1968).
35. NANTKA-NAMIRSKI, P. *Acta Polon. Pharm.*, 24 (2) : 111 (1967).
36. HEXACHEMIE. Deutsche Patent 1802777 (1969).
37. SPANO, R., C. LINARI et R. MARRI. *Boll. Chim. Farm.*, 109 : 485 (1970).
38. HEXACHEMIE. Deutsche Patent 1934551 (1970).
39. AMERICAN CYANAMID Co. Neth. Pat. 6.604.123 (1966).
40. BAILEY, D.M. U.S. Patent 3.450.707 (1969).
41. GUSSIN, R.Z., J.R. CUMMINGS, E.H. STOKEY et M.A. RONSBURG. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 167(1) : 194 (1969).
42. JENKINS, G.L. et W.H. HARTUNG. *The Chemistry of organic medicinal products*. 3e édit., New York, 1949.
43. GEIGY. U.S. Patent 2.582.830 (1952).
44. PFISTER, R. et F. HÄFLIGER. *Helv. Chim. Acta*, 40 : 395 (1957).
45. BÜCHI, J. et al. *Helv. Chim. Acta*, 36 : 75 (1953).
46. BANCHETTI, A. *Gazz. Chim. Ital.*, 89 : 710 (1959).
47. PFISTER, R. et F. HÄFLIGER. *Helv. Chim. Acta*, 44 : 232 (1961).
48. MIXICH, G. *Helv. Chim. Acta*, 51 : 532 (1968).
49. SCHATZ, F. et T. WAGNER-JAUREGG. *Helv. Chim. Acta*, 51 : 1919 (1968).
50. BUSCH, L. *Pharmacol. Rev.*, 14 : 317 (1962).
51. SPECTOR, W.G. et D.A. WILLOUGHBY. *J. Path. Bact.*, 79 : 21 (1960).

52. WHIT HOUSE, M.W. *Progress in drug research*, vol. 8, 321, Ed. par Jücker (Birkhäuser, Bâle et Stuttgart, 1965).
53. VANE, J.R. *Nature New Biology*, 231 : 232 (1971).
54. FLOWER, R., R. GRYGLEWSKI, K. HERBACZYNSKA-CEDRO et J.R. VANE. *Nature New Biology*, 238 : 104 (1972).
55. BROWN, D.M. et P.D. ROBSON. *Nature*, 202 : 812 (1964).
56. UNGAR, G., S. KOBRIN et B.R. SEZESNY. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 123 : 71 (1959).
57. DOMENJOZ, R. *Ann. Univ. Saraviensis*, 1 : 317 (1953).
58. WINDER, C.V., J. WAX et M.A. BEEN. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 112 : 174 (1957).
59. KEMPER, F. *et al. Z. ges. Exp. Med.*, 131 : 407 (1959).
60. LEGER, J. et G.M.C. MASSON. *An. J. Med. Sci.*, 214 : 305 (1947).
61. VOORHEES, A B., H.J. BAKER et E.J. PULASKI. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 76 : 254 (1951).
62. WINTER, C.A. Non steroidal antiinflammatory drugs, p. 190. Ed. par Garattini et Dukas (Ex. Medica Foundation Internat. Congress Series n° 92, Amsterdam, 1965).
63. WINTER, C.A., E.A. RISLEY et G.W. NUSS. *Federation Proc.*, 23 : 284 (1964).
64. LORENZ, P. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 241 : 516 (1961).
65. WAGNER-JAUREGG, T. et U. JAHN. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 21 : 65 (1963).
66. NIEMEGBERS, C.I.E., F.S. VERBRUGGEN et P.A.J. JANSSEN. *J. Pharm. Pharmacol.*, 16 : 810 (1964).
67. BENITZ, K.F. *et al. Arch. Int. Pharmacodyn.*, 114 : 185 (1963).
68. WINDER, C.V., J. WAX, M.A. BEEN *et al. Arch. Int. Pharmacodyn.*, 116 : 261 (1968).
69. MEIER, R., W. SCHULER et P. DESAULES. *Experientia*, 6 : 469 (1950).
70. ROBERT, A. et J.G. NEZAMIS. *Acta Endocrinol.*, 25 : 105 (1957).
71. RUDAS, B. *Arzn.-Forsch.*, 4 : 226 (1960).
72. GARTHNER, C. *Ann. Rheum. Dis.*, 19 : 297 (1960).
73. PEARSON, C.M. et F.D. WOOD. *Arthritis Rheumat.*, 2 : 440 (1959).
74. SILVERSTEIN, E. et L. SOKOLOFF. *Arthritis Rheumat.*, 3 : 485 (1960).
75. PEARSON, C.M. et F.D. WOOD. *Am. J. Path.*, 42 : 73 (1963).
76. NEWBOULD, B.B. *Brit. J. Pharmacol.*, 21 : 127 (1963).
77. ARIES, R. Brevet français 1.580.956 (1969).
78. ARIES, R. Brevet français 1.574.179 (1969).
79. ARIES, R. Brevet français 1.580.954 (1969).
80. ARIES, R. Brevet français 1.584.852 (1969).
81. Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vormals Roessler. *Neth. appl.* 6.511.104 (1966).
82. MERTEL, H.E. *Heterocyclic Compounds, Pyridine and its derivatives*, vol. II, 345. Ed. Klingsberg. Interscience, New York, 1961.
83. BACHMAN, G.B. et R.S. BARKER. *J. Org. Chemistry*, 14 : 97 (1949).

84. RATH, C. *Ann.* 486 : 95 (1931).
 85. KERMAK, W.O. et A.F. WEATHERHEAD. *J. Chem. Soc.*, 726 (1942).
 86. MOSHER, H.S. et M. LOOK. *J. Org. Chem.*, 20 : 283 (1955).
 87. KOST, A.M., P.B. TERENT'EV, L.A. COLOVLEVA et A.A. STOLYARCHUK. *Pharmaceutical Chemistry*, 5 : 235 (1967).
 88. DELARGE, J. et C.L. LAPIERE, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 75 : 321 (1966).
 89. LARIVE, H., P.D. COLLET et R. DENNILAULER. *Bull. Soc. Chim. France*, 1443 (1956).
 90. SCHICKH, O.V., A. BINZ et A. SCHULZ. *Ber.*, 69 : 2593 (1936).
 91. BREMER, O. *Ann.*, 529 : 290 (1937).
 92. SAGGIOMO, A.J., P.N. CRAIG et M. GORDON. *J. Org. Chem.*, 23 : 1906 (1958).
 93. KOENIGS, E. et O. JUNGFER. *Bericht*, B57 : 2080 (1924).
 94. NAEGELI, C., W. KUNDIG et H. BRANDENBURGER. *Helv. Chim. Acta*, 21 : 1746 (1938).
 95. NAEGELI, C., W. KUNDIG et H. BRANDENBURGER. *Helv. Chim. Acta*, 22, 912 (1939).
 96. DELARGE, J., A. FERNANDEZ et C.L. LAPIERE. *J. Pharm. Belg.*, 5-6 : 213 (1967).
 97. LEBEAU, P. et M.M. JANOT. *Traité de Pharmacie chimique*, III, 1674. Masson et Cie, éd., Paris, 1956.
-