

Travaux originaux

TENTATIVE DE DETERMINATION DE LA CONSTANTE FRAGMENTAIRE (f) DU GROUPEMENT SULFONYLUREE

par

J.L. CLOUX, J. CROMMEN, J. DELARGE, M.L. PIRARD et L. THUNUS

SUMMARY

Attempts of calculating the hydrophobic Constant (f) for sulfonylurea Group

In order to be able to predict therapeutic activity of sulfonylurea derivatives that are potential inhibitors of electrolytic transports, attempts of calculating the hydrophobic constant of this group have been made. The tested compounds, most of which are original, belong to benzenic, benzylic and pyridinic series.

The partition coefficients were determined by static and chromatographic means with a very good correlation.

However, it has not been possible to assign the sulfonylureagroup a defined hydrophobic constant, since there are considerable differences between values obtained depending on the nature of the nucleus and substituents at the two nitrogen atoms.

1. INTRODUCTION

Depuis une dizaine d'années, un grand nombre de sulfonylurées renfermant un noyau pyridinique et possédant des propriétés diurétiques ont été synthétisées par l'un d'entre nous (1,2,3).

Nous aurions voulu savoir s'il existait une corrélation entre l'activité pharmacologique de ces substances et leur lipophilie. Le pouvoir diurétique est évalué *in vivo* par mesure du volume urinaire ou *in vitro* par détermination du potentiel de membranes sur tubuli isolés (4,5). La lipophilie peut être mesurée ou calculée au moyen des constantes fragmentaires de REKKER (f) (6) ou

de LEO et HANSCH (π) (7), le calcul permettant en outre d'obtenir des renseignements sur des molécules non synthétisées.

Dans l'espoir de pouvoir comparer sous cet angle, les dérivés pyridiniques avec d'autres diurétiques structurellement différents, nous souhaitions pouvoir calculer ces coefficients de partage mais l'opération s'est avérée impossible car nous n'avons trouvé dans la littérature aucune valeur de constante fragmentaire (f) ou (π) pour le groupement :

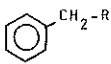
















Il n'était pas non plus concevable d'ajouter des constantes partielles (ex. : $SO_2 - N$ et $-CO - N$) pour obtenir la constante du fragment sulfonyluréé puisqu'il existe au sein de ce chaînon, des interactions très importantes entre les groupements capteurs et les paires d'électrons libres qui excluent pratiquement cette façon de procéder (8).

Nous nous sommes donc proposé de déterminer la constante fragmentaire du groupement $-SO_2 - \overset{|}{N} - CON =$ par méthode statique et chromatographique.

Dans ce but, nous avons utilisé des produits disponibles dans le commerce et d'autres qu'il nous a fallu synthétiser. Les dérivés benzéniques, benzyliques et pyridiniques nous ont paru particulièrement intéressants (Tableau I).

TABLEAU I

						
	R		R	R'	R	
A1	-SO ₂ NHCONH ₂	B1	-SO ₂ NHCONH ₂	-H	C1	-SO ₂ NHCONH ₂
A2	-SO ₂ NHCONHCH ₃	B2	-SO ₂ NHCONHCH ₃	-H	C2	-SO ₂ NHCONHCH ₃
A3	-SO ₂ NHCON 	B5	-SO ₂ NHCO-N 	-H	C3	-SO ₂ N-CONHCH ₃ 
A5	-SO ₂ N-CONHCH ₃ 	B7	-SO ₂ NHCONH-C ₂ H ₅ 	-H		
		B8	-SO ₂ NHCONH-CH 	-H		
		B9	-SO ₂ NHCONH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ 	-H		
		B10	-SO ₂ NHCONH-C  -CH ₃	-H		
						
		B11	-SO ₂ NHCON 	-H		
		Tolbutamide	-SO ₂ -NH-CONH-C ₄ H ₉ 	-CH ₃		
		Chlorpropamide	-SO ₂ NH-CONH-C ₃ H ₇ 	-Cl		

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Matériel

- Spectromètre RMN ¹H BRUKER 80 Mhz C.W., les spectres sont enregistrés dans le DMSO.
- Spectromètre I.R. PERKIN ELMER FTIR 1750; les spectres IR sont enregistrés à partir de pastilles de KBr.
- Potentiographe METROHM 336
- Spectromètre UV-visible PERKIN ELMER 554
- HPLC: le chromatographe liquide à haute performance comprend une pompe modèle 6000 A (WATERS ASSOCIATES), un injecteur constitué d'une vanne munie d'une boucle de 100 μl (VALCO), un détecteur à longueur d'onde fixe (254 nm), modèle 440 (WATERS ASSOC.) et un enregistreur modèle BD 9 à deux canaux (KIPP en ZONEN).

La colonne chromatographique est en acier inoxydable et a une longueur de 125 mm et un diamètre intérieur de 4 mm; elle est remplie de LiChrospher 100 CH-18/II (5 μm) (E. MERCK).

2.2. Synthèse

2.2.1. Préparation de A1, B1 (9) et C1

On ajoute à 20 ml de DMF anhydre, 0,01 M du sulfonamide approprié et 0,044 M de cyanate potassique (KOCN). On agite à l'abri de l'humidité pendant quelques heures à 100°C en suivant l'évolution de la réaction par CCM (KIESELGEL 60F254, phase mobile, Butanol 4, CHCl₃ 3, Acétone 3, NH₃ 25 % 1). Après refroidissement, on additionne 30 ml d'eau et on filtre. Le filtrat basique est épuisé à l'éther puis la phase aqueuse, amenée à pH 5-6 avec HCl 6N, est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par quelques ml de solution aqueuse de NaHCO₃ à 5%. On agite et on filtre.

Le filtrat est acidifié par HCl 6N (pH 1-2 pour A1 et B1, pH 5-6 pour C1) puis concentré sous pression réduite jusqu'à cristallisation.

Solvant de recristallisation: H₂O.

Composé	P.F. (°C)	RMN (ppm)			IR (cm ⁻¹)	
		δCH ₂	δNH ₂	δNH	νCO	νSO ₂
A ₁	192	s 4,57	s 6,25	s 9,85	1710	1310 et 1160
B ₁ (9)	183	-	s 6,32	s 10,4	1663	1350 et 1175
C ₁	185	-	s 6,36	s 10,7	1720	1355 et 1180

2.2.2. Préparation de A2, B2, B7, B8, B9, B10, C2

On fait réagir sous agitation à température ambiante pendant quelques heures, un mélange de 0,01 mole du sel sodique du sulfonamide avec 0,015 à 0,02 mole d'isocyanate d'alkyle dans un mélange eau : acétone (2:1). On laisse réagir en

suisant l'évolution de la réaction par CCM (cfr 2.1.1.). On rajoute éventuellement de l'isocyanate d'alkyle jusqu'à réaction complète. Le produit cristallise de la solution amenée à pH 5-6 au moyen d'HCl 6N.

Solvant de recristallisation : H₂O ou Ethanol aqueux à 50 %.

	P.F. (°C)	RMN (ppm)				IR (cm ⁻¹)	
		δN ₂ alk	δCH ₂	δN ₂ H	δN ₁ H	νCO	νSO ₂
A2	186	d 2,58	s 4,60	d 6,16	s 9,8	1685	1330 et 1135
B2	140	d 2,52	-	d 6,37	s 10,55	1665	1360 et 1160
C2	160	d 2,50	-	d 6,47	s 10,6	1720	1350 et 1175
B7	123	t 0,9 m 3,0	-	t 6,4	s 10,55	1665	1350 et 1165
B8	113	d 1 m 3,6	-	d 6,2	s 10,3	1660	1340 et 1170
B9	111	t 0,8 m 1,3 m 2,9	-	t 6,4	s 10,45	1665	1345 et 1170
B10	156	s 1,15	-	s 6,18	s 10,1	1695	1350 et 1160

2.2.3. Préparation de A3, B5 et B11

2.2.3.1. Préparation des sulfonylecarbammates d'éthyle

On fait réagir pendant une nuit, à l'ébullition dans du THF anhydre et déperoxydé, 0,03 mole de sel sodique de sulfonamide avec 0,045 mole de chloroformiate d'éthyle. Après refroidissement, la solution est acidifiée par HCl 6N et évaporée à sec. On dissout le résidu dans une solution aqueuse de NaHCO₃ à 5 %, on filtre et on acidifie le filtrat. Le sulfonylecarbamate cristallise.

2.2.3.2. Préparation des sulfonylurées

Dans un autoclave, on fait réagir à 130°C, pendant 18 heures 0,01 mole de sulfonylecarbamate d'éthyle avec 0,05 mole d'amine en présence de 2 à 3 g de tamis moléculaire 4Å et de 30 ml de toluène anhydre.

Après réaction, on ajoute 30 ml d'eau, on agite vigoureusement et on filtre. On évapore le filtrat à sec sous pression réduite, on reprend par 30 ml d'eau et on acidifie par HCl 6N. Le produit précipite.

Solvant de recristallisation : H₂O.

	P.F. (°C)	RMN (ppm)			IR (cm ⁻¹)	
		$\delta_{N_2 alk}$	δ_{CH_2}	$\delta_{N_1 H}$	ν_{CO}	ν_{SO_2}
A3	179	s 2,77	s 4,62	s 9,85	1660	1325-1140
B5	156	s 2,75	-	s 10,6	1680	1340-1160
B11	155	t 0,97 q 3,05	-	s 10,55	1655	1330-1170

2.2.4. Synthèse de A5 et C3

On dissout 0,01 mole de sulfonylurée dans un mélange acétone/CCl₄ (3:1). On ajoute une solution étherée de diazométhane jusqu'à coloration jaune persistante puis on élimine les solvants par évaporation sous pression réduite.

Le résidu est épuisé au chloroforme. Après séchage sur sulfate sodique anhydre et évaporation du solvant, A5 est recristallisé dans l'éther de pétrole (P.E. 40-60°C) tandis que C3 est isolé dans un mélange acétone/éthanol absolu/éther de pétrole P.E. 40-60 (3:2:2) sous forme de chlorhydrate par barbotage de HCl sec à reflux.

	P.F. (°C)	RMN (ppm)				IR (cm ⁻¹)	
		$\delta_{N_2 CH_3}$	$\delta_{N_1 CH_3}$	δ_{CH_2}	$\delta_{N_2 H}$	ν_{CO}	ν_{SO_2}
A5	72	d 2,58	s 2,8	s 4,8	d 7,14	1700	1345 et 1150
C3	174	d 2,55	s 3,15	-	d 7,42	1695	1355 et 1180

N.B.: Pour tous les composés, les analyses élémentaires C,H,N,S ont été effectuées et les résultats sont en accord avec les valeurs communément admises ($\pm 0,3$)*.

2.3. Détermination des coefficients de partage par méthode statique

On utilise des solutions tampons préparées d'après SØRENSEN (10) ou CLARK et LUBS (10) pour des pH allant de 1,3 à 8,5. Dans ces tam-

(*) Marge d'erreur généralement admise

pons, on pèse très exactement une quantité déterminée de produit pour réaliser des solutions « primaires » approximativement $5 \cdot 10^{-4} M$. D'autre part, on pèse également très exactement une quantité de produit pour obtenir des solutions octanoliques primaires approximativement $5 \cdot 10^{-4} M$. Dans 3 flacons de 30 ml, on place respectivement 10 ml de solution primaire octanol et 10 ml de tampon. Dans 3 autres flacons de 30 ml, on place 10 ml d'octanol et 10 ml de solution primaire tampon. Dans un 7ème flacon, on place 10 ml d'octanol et 10 ml de tampon (blanc). On agite mécaniquement pendant 1 heure à un rythme d'environ 20 renversements

par minute. Les phases séparées sont centrifugées pendant 5 minutes à 3000 tours/min. Les concentrations des produits à examiner sont déterminées dans chaque phase par spectroscopie UV à la longueur d'onde analytique. On calcule le coefficient de partage conditionnel (P') et le log P au moyen des formules suivantes :

$$P' = \frac{[\text{HA}] \text{ dans la phase octanolique}}{[\text{HA}] + [\text{A}^-] \text{ dans la phase aqueuse}}$$

(car on considère que seule la fraction non dissociée peut se partager entre les 2 phases)

$$\text{or } P = \frac{[\text{HA}] \text{ organique}}{[\text{HA}] \text{ aqueux}}$$

(P = coefficient de partage vrai ou intrinsèque)

$$K'_a = \frac{a_{\text{H}_2\text{O}} \cdot [\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\text{d'où } [\text{A}^-] = [\text{HA}] \frac{K'_a}{a_{\text{H}_2\text{O}}}$$

$$\text{d'où } P' = \frac{[\text{HA}]}{[\text{HA}] + \left(1 + \frac{K'_a}{a_{\text{H}_2\text{O}}}\right)}$$

$$\text{d'où } \frac{P}{P'} = 1 + 10^{\text{pH} - \text{pK}'_a}$$

$$\text{et } \log P = \log P' + \log (1 + 10^{\text{pH} - \text{pK}'_a})$$

Les pK'_a nécessaires pour la détermination des log P sont mesurés par titrage potentiographique en dissolvant 5.10⁻⁴ mole du produit dans 12,5 ml de NaOH 0,1 N et en titrant par HCl 0,1 N.

2.3.2. Détermination par méthode chromatographique

La colonne chromatographique est maintenue à une température de 25,0 ± 0,1 °C par immersion dans un bain thermostatique (HETO, type 02 PT 923). Un long tube capillaire en spirale (longueur : 3 m, diam. int. : 1,25 mm) relie la pompe à l'injecteur et est aussi plongé dans le bain d'eau; il sert à amener la phase mobile à une température de 25°C avant son passage dans la colonne.

Une solution tampon phosphate de pH 2,24 contenant 2% (v/v) de pentanol-1 est utilisée comme phase mobile, à un débit de 0,7 ml/min.

La stabilité du système chromatographique liquide-liquide est contrôlée par injection répétée de nitrate de potassium en solution dans la phase mobile. L'anion nitrate n'est pas retenu

TABLEAU II
Log P' des différentes molécules

pH	0,5	1,3	2,23	3,5	5,4	6,3	7,4	8	8,5
B1		0,261±0,021		0,231±0,012	-0,413±0,012	-1,059±0,023			
B2		0,478±0,013		0,461±0,022	-0,106±0,010	-0,818±0,014			
B5		0,313±0,007		0,244±0,013	-0,575±0,009	-1,246±0,057			
B7		0,987±0,013		0,892±0,016	0,437±0,006	-0,326±0,020			
B8		1,362±0,029		1,296±0,018	0,897±0,010	0,160±0,012			
B9		1,426±0,017		1,472±0,017	0,931±0,012	0,212±0,005			
B10		-		1,857±0,021	1,604±0,026	1,011±0,022	-0,099±0,044	-0,616±0,009	-1,027±0,017
B11		0,990±0,026		0,985±0,018	0,247±0,026	-0,540±0,018			
Chlorpropamide		-		2,307±0,022	1,605±0,016	0,803±0,005	-0,254±0,008	-0,657±0,004	
Tolbutamide		-		-	2,127±0,007	1,613±0,006	0,414±0,007	-0,004±0,005	-0,549±0,010
C1		-1,011±0,009	-0,646±0,018	-0,702±0,004					
C2	-1,065±0,008	-0,562±0,011	-0,446±0,026	-0,477±0,002					

sur la colonne dans ces conditions et sert à la détermination du temps de rétention nulle t_0 .

Les facteurs de capacité k' des substances considérées sont calculés à l'aide de la formule:

$$k' = (t_R - t_0)/t_0$$

Les temps de rétention t_R représentent la moyenne des valeurs obtenues en injectant à plusieurs reprises chaque substance en solution dans la phase mobile.

3. COMPARAISON DES SYSTEMES STATIQUES ET DYNAMIQUES

3.1. Log P' et log P déterminés par méthode statique

3.1.1. Les log P' mesurés sont repris au tableau II

3.1.2. Calcul des log P: les résultats sont repris au tableau III

Remarque: pour calculer la corrélation entre les systèmes statiques et chromatographiques, nous

avons aussi mesuré les log P de quelques molécules simples portant des substituants du même type: log P du benzènesulfonamide: 0,297, log P du benzèncarboxamide: 0,493, log P du pyridyl-3 sulfonamide: -0,565, log P de la nicotinamide: -1,270.

3.2. Log k' déterminés par méthode chromatographique

Les données de rétention chromatographique sont reprises au tableau IV.

3.3. Comparaison des deux systèmes de mesure

3.3.1. Corrélation entre log k' et log P octanol

Droite de régression: $\log P = 1,447 \log k' + 0,032$

n : 15 (les 2 premières séries du tableau IV à l'exception de C3 insuffisamment purifié).

r: 0,99551

s: 0,099

F: 1438

TABLEAU III
pK'a et log P calculés

Produit	pK'a	pH							Log P
		1,3	3,5	5,4	6,3	7,4	8	8,5	
B1	4,88	0,261	0,248	0,221	0,377				0,276 + 0,069
B2	5,08	0,478	0,472	0,383	0,427				0,440 ± 0,044
B5	4,71	0,313	0,269	0,193	0,327				0,275 + 0,060
B7	5,11	0,897	0,903	0,906	0,891				0,899 + 0,007
B8	5,10	1,362	1,304	1,338	1,353				1,340 + 0,026
B9	5,09	1,426	1,483	1,409	1,417	1,461			1,439 + 0,031
B10	5,40		1,862	1,905	1,962	1,905	1,985	2,073	1,949 + 0,075
B11	4,74	0,990	1,008	0,984	0,996				0,994 + 0,010
Chlorpropamide	5,27(1)		2,323	2,209	2,200	2,227			2,276 + 0,095
Tolbutamide	4,92(11)			2,497	2,682	2,547	2,697	2,681	2,619 + 0,091
C1									-0,646*±0,018
C2									-0,446*±0,026

* log P correspond au log P' à pH 2,23 car à ce pH on atteint la lipophilie maximum.

TABLEAU IV
Données de rétention chromatographique (log k')

Composé	Log k'	Nombre de déterminations
B1	0,131 ± 0,011	4
B2	0,283 ± 0,008	4
B5	0,243 ± 0,010	3
B7	0,550 ± 0,007	4
B8	0,882 ± 0,004	4
B9	0,910 ± 0,008	4
B10	1,329 ± 0,002	2
B11	0,642 ± 0,000	4
Chlorpropamide	1,616	1
Tolbutamide	1,816	1
Benzènesulfonamide	0,038 ± 0,009 *	16
Benzèncarboxamide	0,332 ± 0,007 *	15

C1	-0,411 ± 0,019	9
C2	-0,205 ± 0,013	11
C3	0,271 ± 0,019 *	17
Pyridine-3-sul- fonamide	-0,427 ± 0,036 *	13

A1	0,171 ± 0,010	3
A2	0,350 ± 0,004	4
A3	0,353 ± 0,000	4
A5	0,797 ± 0,004	4
Benzylsulfonamide	0,063 ± 0,008	3

* Il s'agit de la moyenne ± écart-type de valeurs de log k' déterminées non seulement à pH 2,24 mais également à des valeurs de pH supérieures (2,5 - 4,5).

Valeurs de log P_{Octanol} calculées à l'aide de la droite de régression

Nous avons calculé le log P_{Octanol} pour quelques molécules à partir de la droite de régression. Cependant, pour A2, le log P a été mesuré par méthode statique et la valeur obtenue (0,559) confirme la valeur calculée (0,538).

Composé	Log P calculé
C3	0,424
A1	0,279
A2	0,538
A3	0,542
A5	1,184
Benzylsulfonamide	0,123

3.5. Avantages et inconvénients des deux procédés

3.5.1. Choix du système chromatographique

Nous avons opté pour un système liquide-liquide à polarité de phases inversées, obtenu en imprégnant de pentanol-1 une silice greffée de type octadécyle. Différents auteurs ont montré que des systèmes chromatographiques de ce genre permettent généralement l'obtention d'une bonne corrélation avec les coefficients de partage déterminés par agitation des phases (méthode statique) [12, 15].

Nous avons préféré utiliser le pentanol-1 plutôt que l'octanol-1 parce que la solubilité non négligeable du pentanol-1 en phase aqueuse (2,5 % v/v) permet d'effectuer une imprégnation *in situ* rapide de la silice greffée par passage d'un éluant aqueux saturé en pentanol-1 [12, 13, 16]. Contrairement à WAHLUND et coll., cependant, nous avons employé des phases mobiles dont la concentration en pentanol-1 (2 % v/v) est légèrement inférieure au pourcentage maximal afin d'éviter la précipitation de pentanol-1 qui est susceptible de se produire dans la cellule du détecteur lorsque celle-ci n'est pas pourvue d'un dispositif de refroidissement [17].

Une fois l'équilibre atteint, le volume de pentanol-1 fixé sur la colonne est relativement réduit ($\pm 0,1$ ml) mais particulièrement stable. De plus, le pentanol-1 étant moins sélectif que l'octanol-1 [6], il est possible de couvrir un domaine plus large de log P.

3.5.2. Comparaison entre les méthodes statique et chromatographique

La méthode chromatographique est incontestablement plus rapide: le temps nécessaire à la détermination du log k' d'un composé est évidemment fonction du volume de rétention de ce composé sur la colonne mais très souvent, ce temps ne dépasse pas la dizaine de minutes. On peut donc en général mesurer les log k' de plus de 10 substances au cours d'une journée alors qu'il est difficile d'effectuer plus d'une détermination de log P par la méthode statique dans le même laps de temps.

En outre, il n'est pas nécessaire de connaître avec précision la quantité de substance injectée en HPLC, la seule restriction étant que cette quantité soit suffisamment petite pour permettre l'obtention d'un pic symétrique. On peut également chromatographier simultanément plusieurs composés si les temps de rétention, estimés au préalable par injection des substances de façon individuelle, sont suffisamment différents.

Par ailleurs, la détermination du log k' d'une substance est généralement possible, même si celle-ci n'est pas parfaitement pure, tandis que la présence d'impuretés complique considérablement la détermination de coefficients de partage par la méthode classique (cfr C3).

En ce qui concerne la précision, elle est généralement supérieure en HPLC (cfr Tableaux II et IV): l'écart-type des valeurs de log k' dépasse rarement 0,01 sauf lorsque la rétention est particulièrement faible (log $k' < 0$). Pour les mesures statiques de log P, l'écart-type est souvent compris entre 0,01 et 0,02.

Par contre, l'emploi de supports à base de silice entraîne une limitation du domaine du pH utilisable en HPLC (pH: 2-8). Cependant, on pourrait probablement pallier cet inconvénient en ayant recours à des supports à base de polystyrène qui sont stables dans un domaine de pH beaucoup plus large [18].

TABLEAU V
Constantes fragmentaires calculées

	-SO ₂ NHCONH	-SO ₂ N CON
B1	-2,035	-2,977
B2	-2,101	-3,043
B7	-2,161	-3,103
B8	-2,239*	-3,181
B9	-2,140	-3,082
B10	-2,132 *	-3,074
Tolbutamide	-2,014	-2,956
Chlorpropamide	-2,045	-2,987

moyenne	-2,108 ± 0,075	

B5		-3,483
B11		-3,757

moyenne		-3,164 ± 0,257

C1	-1,637	-2,579
C2	-1,667	-2,609

moyenne	-1,652 ± 0,015	

C3		-1,969

moyenne		- 2,385 ± 0,361

A1	-2,551	-3,493
A2	-2,552	-3,464

moyenne	-2,537 ± 0,015	

A3		-3,690
A5		-3,048

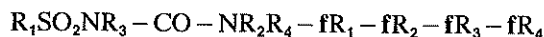
moyenne		-3,424 ± 0,270

* pas de correction effectuée pour d'éventuels effets stériques

4. CALCUL DES CONSTANTES FRAGMENTAIRES

4.1. Principe (6)

$f - \text{SO}_2 - \text{N} - \text{CO} - \text{N} = \log P$ de



Les constantes hydrophobiques fragmentaires R_1, R_2, R_3, R_4 sont renseignées dans la littérature (19).

4.2. Résultats

Les constantes fragmentaires de SO_2NHCONH et SO_2NCON calculées à partir des différentes molécules sont renseignées au tableau V.

4.3. Discussion

La différence entre la valeur moyenne de la constante hydrophobique fragmentaire du groupement SO_2NHCONH ou de SO_2NCON liés directement à un noyau benzénique ou par l'intermédiaire d'un fragment méthylène peut s'expliquer par la diminution de l'effet de résonance du noyau.

Par contre, la différence importante ($\sim 0,5$) entre f de SO_2NHCONH lié à un noyau pyridine et à un noyau benzène ne peut s'expliquer de la même manière. En effet, on pouvait espérer obtenir des valeurs semblables à partir de ces deux noyaux d'autant que seules des pyridines-3 substituées faisaient partie de l'étude. Ces dernières sont généralement considérées comme des composés aromatiques semblables aux dérivés benzéniques [20]. Il semble cependant que dans la série pyridinique, des phénomènes d'induction s'ajoutent aux effets de la résonance et influencent significativement le comportement des substituants.

Par ailleurs, la valeur de la constante (f) du noyau pyridyl publiée dans la littérature apparaît peu fiable puisque des déterminations effectuées sur l'acide nicotinique ($\log P = -1,120$), la nicotinamide ($\log P = -1,270$) et le pyridine sulfonamide-3 ($\log P = -0,565$), conduisent à une valeur moyenne de f (pyridyl) correspondant à $-0,102 \pm 0,977$. Les mêmes opérations effectuées sur les homologues benzéniques con-

duisent à une valeur logique de f phényl de $1,722 \pm 0,106$.

Les valeurs de f publiées dans la littérature sont pour le phényl de 1,840 et pour le fragment pyridyl de 0,520 (19). On constate que malgré le petit nombre de déterminations effectuées dans notre expérimentation, le f (phényl) est compatible avec la valeur de référence, par contre le f (pyridyl) manque de signification.

Il apparaît donc que les influences réciproques des substituants et du noyau pyridyl sont considérables et très souvent, comme le pensent KIM et MARTIN (21), difficiles à prévoir en ce qui concerne les valeurs des constantes d'hydrophobie. Peut-être serait-il préférable de considérer la structure pyridyl-3 sulfonylurée comme un seul fragment. Pour la constante du fragment SO_2NCON les valeurs moyennes calculées sont associées à des écarts-types assez importants qui pourraient s'expliquer par des encombrements stériques et des effets inductifs différents (A3, A5, B5, B11 et C3). L'utilisation des facteurs correctifs proposés par la littérature n'améliore cependant pas les résultats (7, 8, 19).

5. CONCLUSION

En choisissant un système chromatographique liquide-liquide à polarité de phase inversée, obtenu en imprégnant de pentanol-1 une silice greffée de type octadécyle, nous obtenons une bonne corrélation avec les coefficients de partage déterminés par méthode statique ($r = 0,99551$).

Nous aurions souhaité déterminer une constante fragmentaire générale pour le groupement sulfonylurée. Ceci apparaît difficile puisque les valeurs enregistrées dans notre expérimentation varient considérablement non seulement en fonction de la nature du groupe porteur mais aussi en fonction des substituants sur les deux azotes.

Reçu en octobre 1987

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

Résumé

Dans l'espoir de pouvoir utiliser des méthodes prédictives dans la synthèse d'inhibiteurs potentiels des transports électrolytiques portant le groupe sulfonurée, des essais de détermination de la constante fragmentaire de ce groupement ont été réalisés. Les produits testés étaient des dérivés benzéniques, benzyliques et pyridiniques dont la plupart sont originaux.

Les coefficients de partage ont été déterminés par méthode statique (agitation) et dynamique (H.P.L.C.) avec une excellente corrélation.

Il n'a toutefois pas été possible d'attribuer au groupement sulfonurée une constante fragmentaire définie puisque les valeurs enregistrées varient considérablement en fonction de la nature de la structure porteuse et des substituants des deux azotes.

Références bibliographiques

- (1) J. DELARGE, C.L. LAPIERE, *Ann. Pharm. Franç.*, **36**, 369 (1981).
- (2) J. DELARGE, R. DE RIDDER, A. GHYS, C.L. LAPIERE, *Eur. J. Med. Chem.*, **15** (4), 299 (1980).
- (3) J. DELARGE, C.L. LAPIERE, R. DE RIDDER, A. GHYS, *Eur. J. Med. Chem.*, **16** (1), 65 (1981).
- (4) M. WITTNER, A. DI STEFANO, E. SCHLATTER, J. DELARGE, R. GREGER, *Pflügers Arch.* **407**, 611 (1986).
- (5) M. WITTNER, A. DI STEFANO, P. WANGEMANN, J. DELARGE, J.F. LIEGEOIS, R. GREGER, *Pflügers Arch.* **408**, 54 (1987).
- (6) R.F. REKKER: «The hydrophobic fragmental constant», *Elsevier Amsterdam*, 1977, p. 287.
- (7) C. HANSCH, A. LEO, S. UNGER, K.H. KIM, D. NIKAITAMI, E.S. LIEN, *J. Med. Chem.*, **16** (11), 1216 (1973).
- (8) A. LEO, P.Y.C. JOW, C. SILIPO, C. HANSH, *J. Med. Chem.*, **18** (9), 865 (1975).
- (9) R. COX, *Am. Soc.*, **63**, 300, (1941).
- (10) Substances tampons, Réactifs Merck, Darmstadt, Allemagne.
- (11) S. GOTO, H. YOSHITOMI, M. KISHI, *Yakugaku Zasshi* **11**, 1213 (1977).
- (12) I.M. JOHANSSON, K.G. WAHLUND, *Acta Pharm. Suecica* **14**, 459 (1977).
- (13) K.G. WAHLUND, I. BEJERSTEIN, *J. Chromatogr.*, **149**, 313, 1978.
- (14) S. H. UNGER, J.R. COOK, J.S. HOLLENBERG, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1364 (1978).
- (15) S.H. UNGER, T.F. FEUERMAN, *J. Chromatogr.*, **176**, 426, (1979).
- (16) K.G. WAHLUND, U. LUND, *J. Chromatogr.*, **122**, 269 (1976).
- (17) K.G. WAHLUND, *J. Chromatogr.*, **115**, 411 (1975).
- (18) J. BONTEMPS, L. BETTENDORFF, J. LOMBET, C. GRANDFELS, G. DANDRIFOSSE, E. SCHOFFENIELS, F. NEVEJANS, J. CROMMEN, *J. Chromatogr.*, **295**, 486 (1984).
- (19) P. REKKER, M. de KORT, *Eur. J. Med. Chem.*, **14/6**, 479 (1979).
- (20) R.A. BARNES, F. BRODY, I.R. RUBY, Heterocyclic compounds. Pyridine and derivatives I. *Ed. Klingsberg* **12**, 1960.
- (21) K.H. KIM, Y.C. MARTIN, QSAR in design of bioactive compounds 61 (1985). Proceedings of the first International telesymposium on Medicinal Chemistry 2, 1985 (Edited by M. Kuchar).