

# Pyrophthalones VII. Synthèse et activité anti-inflammatoire de (pyridinyl-4)-2 indanediones-1,3 substituées sur le noyau benzénique et/ou sur l'hétérocycle

Danielle LEBLOIS<sup>1</sup>, Sylvie PLESSARD<sup>1</sup>, Guillaume LE BAUT<sup>1\*</sup>, Piyush KUMAR<sup>1</sup>, Jean-Daniel BRION<sup>1</sup>, Louis SPARFEL<sup>1</sup>, René-Yann SANCHEZ<sup>2</sup>, Marcel JUGE<sup>2</sup>, Jean-Yves PETIT<sup>2</sup> et Lucien WELIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie Thérapeutique et de Chimie Organique, et

<sup>2</sup>Laboratoire de Pharmacodynamie, UER des Sciences Pharmaceutiques, 1, rue Gaston Veil, 44035 Nantes Cedex, France

(Reçu le 21 juillet 1986, accepté le 6 janvier 1987)

**Résumé** — Les auteurs étudient les voies d'accès à des (dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanediones-1,3 diversement substituées sur le noyau benzénique et sur l'hétérocycle, ainsi que leurs propriétés anti-inflammatoires. La pharmacomodulation réalisée sur le composé de base par introduction sur l'azote d'enchaînements à fonctions oxygénée ou soufrée s'est révélée peu fructueuse: seul le dérivé **19** à chaîne acétique, manifeste une activité anti-inflammatoire marquée tout en étant dépourvu d'activité anti-coagulante. La présence des groupements chloro-, nitro- et méthoxyle, fixés en 5, apparaissent les plus favorables pour l'émergence d'une activité après N-substitution par des enchaînements éthyle ou pipéridinyl-éthyle. Le composé le plus actif **57** diminue la production de prostaglandines et l'afflux leucocytaire sans affecter la cyclooxygénase ni la 5-lipoxygénase; son interférence, directe ou non, avec l'activité phospholipasique A<sub>2</sub> peut notamment être envisagée.

**Summary** — **Pyrophthalones VII. Synthesis and anti-inflammatory activity of 2-(4-pyridinyl)indane-1,3-diones diversely substituted on the benzene ring.** Access routes to 2-(1,4-dihydro 4-pyridinylidene) indane-1,3-diones diversely substituted on the benzene ring are studied. The regiospecific attack of these  $\beta$  diketoenamides by alkyl iodides leads to N-substituted compounds. These derivatives may be obtained by any of three possible methods: (1) condensation of 4-methyl pyridine with ethyl phthalates in the absence of catalyst; (2) oxidative condensation of N-alkyl pyridinium bromides with indane-1,3-diones; (3) aminolysis of 2-(4-4H-pyranlydene) indane-1,3-diones.

Pharmacomodulation by the introduction of oxygen or sulfur containing functions (ether, thioether, alcohol, ketone, acid, ester, amide) on the nitrogen of the basic molecule is not very fruitful; only the acetic derivative **19** manifests marked anti-inflammatory activity unaccompanied by anti-coagulant action. The presence of chloro, nitro or methoxyl groups on 5 after N-substitution by ethyl or piperidinylethyl groups appears to be more favorable.

The most active compound **57** decreases prostaglandin production and leukocyte migration without affecting either cyclooxygenase or 5-lipoxygenase. Its interference, direct or indirect, with phospholipasic A<sub>2</sub> activity may be envisaged in particular.

2-(4-pyridinyl)indane-1,3-diones / heterocyclic  $\beta$  diketoenamides / partition coefficient / anti-inflammatory activity / mechanism of action

## Introduction

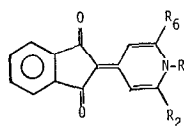
Lors de précédents travaux sur les (pyridinyl-4)-2 indanediones-1,3 nous avons mis en évidence l'intérêt de la N-substitution par des groupements éthyle [1], éthoxyéthyle [2] et pipéridinyléthyle [3] (composés **2**, **3** et **4**) pour exalter leur activité anti-inflammatoire. Il est apparu que la présence d'un groupe méthyle en  $\alpha$  de l'azote conduit à l'une des molécules les plus actives de la série: le composé **5** (Tableau I). La diméthylation en  $\alpha$ ,  $\alpha'$  de l'azote s'avère, d'une manière générale, défavorable à l'activité [4]. Cependant, l'inhibition

significative de l'œdème à la carragénine par le composé **6** et le fait qu'il soit dénué de toute activité anti-coagulante nous ont incités à compléter son étude structurale par examen radiocristallographique [5]. Poursuivant par ailleurs la pharmacomodulation de ces  $\gamma$  pyrophthalones, nous avons envisagé l'introduction (Schéma 1): (1) de chaînes diversement fonctionnalisées, notamment à groupe alcoyle sur l'azote (R); (2) de groupes alkyle en position  $\beta$  sur l'hétérocycle (R<sub>3</sub>); et (3) de divers substituants donneurs ou attracteurs d'électrons sur le noyau benzénique (Z).

Les méthodes d'accès aux (dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2

\* Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

**Tableau I.** Activité anti-inflammatoire des  $\gamma$  pyrophtalones 1—6 antérieurement décrites [1—4].



N°	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	R	N <sup>a</sup>	m ± 5 m <sup>b</sup>
1	H	H	H	15	27,6 ± 9,6
2	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	15	74,2 ± 3,9
3	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	14	53,0 ± 6,1
4	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N $\left(\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}\right)$	9	74,4 ± 3,9
5	CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N $\left(\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}\right)$	9	81,1 ± 3,0
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	11	78,2 ± 3,6

<sup>a</sup> N: nombre d'animaux par lot.

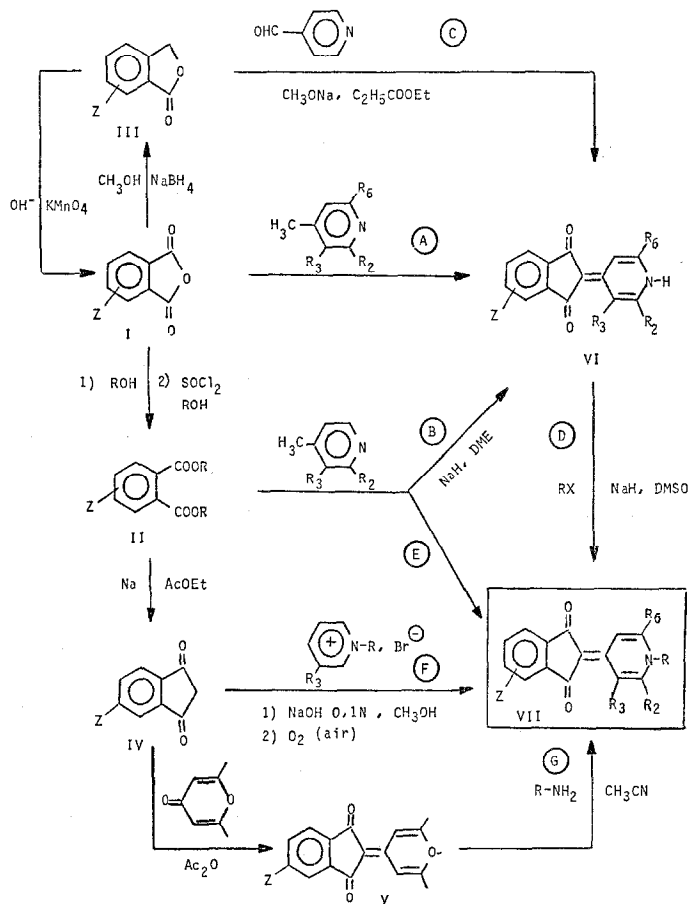
<sup>b</sup> m ± Sm: écart-type à la moyenne; pourcentage d'inhibition sur l'œdème à la carragénine chez le rat après administration des produits à la dose de 200 mg·kg<sup>-1</sup> par voie orale, sauf pour 3: 100 mg·kg<sup>-1</sup>.

indanediones-1,3 7—28 substituées par des enchaînements à fonction oxygénée ont été antérieurement décrites [6, 29]. Le composé 29 a été obtenu par la méthode D.

Les diverses (dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanediones-1,3 30—40 substituées sur le noyau benzénique ont été préparées par trois voies. Tout comme les  $\gamma$  pyrophtalones 1 ou  $\gamma$ P et 24 ou  $\gamma$ L<sub>3</sub> [6], ces composés peuvent être obtenus par condensation d'un excès de méthylpyridines (servant de solvant) avec les anhydrides phtaliques substitués: méthode A (Schéma 1). Le rendement modeste après 5 h de reflux (méthode A<sub>1</sub>) augmente si la réaction est poursuivie pendant 24 h (méthode A<sub>2</sub>). Seul, l'emploi d'un solvant à haut point d'ébullition (oxyde de diphenyle) permet de l'élever dans le cas de 40, chloré en 5 (méthode A<sub>3</sub>). L'accès aux composés 33 et 35 (Tableau IV, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>) nécessite la séparation chromatographique du mélange des régioisomères  $\alpha$  et  $\gamma$  formés.

Une variante consiste à exploiter la condensation de la méthyl-4 pyridine sur les phtalates d'éthyle en présence du couple NaH/DME selon [7]: méthode B. L'abaissement de rendement entraîné par la présence de groupes donneurs (OCH<sub>3</sub>) pourrait s'expliquer par l'inhibition partielle de la formation d'un complexe, par l'intermédiaire de l'azote de la méthyl-4 pyridine et du carbonyle du phtalate [7]; dans cette étape de préionisation, la déficience électronique de l'azote faciliterait l'ionisation des hydrogènes du méthyle.

La condensation du pyridinyl-4 carboxaldéhyde sur les phtalides substitués en milieu méthylate de sodium, constitue une voie alternative d'accès aux  $\gamma$  pyrophtalones, via les pyridinylméthylène-3 phtalides: méthode C. L'addition de propionate d'éthyle au milieu réactionnel [8] permet de limiter l'hydrolyse du méthylate. On note que le diméthoxy-5,6 phtalide reste totalement inerte vis-à-vis de l'aldéhyde.



**Schéma 1.** Voies d'accès.

L'hydroxy-5  $\gamma$  pyrophtalone 37 (Tableau V) n'a pu être obtenue par les méthodes A et C exploitant respectivement soit les anhydrides hydroxy- ou acétoxy-5 phtaliques soit le benzyloxy-5 phtalide. Divers essais d'hydrolyse de l'éther méthylique 36 dans des conditions douces par l'iodotriméthylsilane [9] et le tribromure de bore [10, 11] se sont également révélés infructueux; ce phénol 37 a cependant pu être isolé par chauffage de 36 vers 100°C dans le chlorure de pyridinium [12]: méthode H.

La N-substitution spécifique est réalisée avec les meilleurs rendements en présence du couple NaH/DMSO: méthode D. On ne note pas, même dans le cas de substituants Z donneurs d'électrons, d'O- ou de C<sub>(2)</sub>-substitution simultanée. Dans le cas de la méthoxycarbonyl-5  $\gamma$  pyrophtalone 31 (Tableau III), la N-alkylation s'accompagne d'une transestérification. Sans incidence dans le cas de l'iodure de méthyle, elle entraîne avec les homologues supérieurs, iodure d'éthyle, bromure d'isopropyle et iodure de n-butyle, la formation des esters correspondants avec des rendements respectifs de 53, 28 et 34%. L'hydrolyse alcaline du mélange d'esters (méthode J) permet d'accéder aux acides N-substitués 42—44 dont on procède à l'estérification (méthode I). L'amide tertiaire 63 (Tableau V) est obtenu par la méthode E en portant le milieu réactionnel vers 70°C en présence d'un excès d'iodure d'éthyle.

Bien que la condensation des méthylpyridines sur les phthalates d'alkyle en l'absence de catalyseur basique conduise directement aux dérivés N-substitués, cette méthode E fournit des faibles rendements avec des substituants Z donneurs d'électrons ( $\text{OCH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); elle se révèle alors d'un moindre intérêt dans la mesure où il se forme parfois simultanément la pyrophthalone non N-substituée.

La condensation oxydative de l'indanedione-1,3 avec les bromures de N-alkyl pyridinium a permis notamment d'accéder à des N-alkyl  $\gamma$  pyrophthalones substituées en 3' ( $\text{R}_3$ ): méthode F. La tendance accentuée à l'autocondensation de la chloro-5 indanedione-1,3, IVk, explique le faible rendement obtenu dans le cas du composé 66 (Tableau V). Cette même  $\beta$  dicétone a été exploitée pour accéder à la  $\gamma$  pyrophthalone 69 diméthylée en  $\alpha$ ,  $\alpha'$ , via la (4 H-pyranylidène-4)-2 indanedione correspondante, Vk (Z = Cl): méthode G. On note également la formation simultanée de bindone [13] dans la première étape.

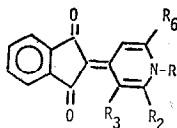
Les constantes physicochimiques de ces diverses molécules sont rassemblées dans les Tableaux II, III, IV et V, celles des intermédiaires de synthèse figurent dans le Tableau VIII placé en partie expérimentale.

### Etude pharmacologique

L'étude pharmacologique a porté essentiellement sur l'activité anti-inflammatoire des molécules synthétisées. L'appréciation de leur activité inhibitrice sur l'œdème podal à la carragénine chez le rat a permis de sélectionner le composé 57 (Tableau V), le produit de référence utilisé étant la phénylbutazone (73,4% d'inhibition à  $200 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  par voie orale) [33].

La N-(méthoxy-2 éthyl) $\gamma$ P 3 manifeste à la dose de  $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  une nette activité anti-inflammatoire, mais elle exerce alors une activité anti-coagulante et n'est pas

Tableau II. Activité anti-inflammatoire de  $\gamma$  pyrophthalones substituées sur l'hétérocycle: 7—29.



N°	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>	R	Formule brute Masse molaire	N <sup>a</sup>	m ± Sm <sup>b</sup>
7 <sup>c</sup>	H	H	H	CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> 267,27	10	62,7 ± 8,0
8	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> 295,32	8	51,2 ± 8,9
9	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> 293,31	7	36,9 ± 4,3
10	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> 309,35	7	38,5 ± 6,2
11	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> 325,35	8	0
12	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S 297,30	8	32,8 ± 4,7
13	H	H	H	CH <sub>2</sub> -C(=O)-CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> 279,28	8	55,7 ± 5,5
14	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(=O)-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> 293,31	7	15,9 ± 8,8
15	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> 281,30	8	0
16	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> 279,28	8	0
17	H	H	H	CH <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> 309,31	8	0
18	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8	49,0 ± 7,1
19	H	H	H	CH <sub>2</sub> -COOH	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> 281,26	8	63,3 ± 10,3

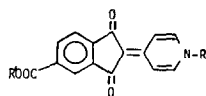
N°	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>	R	Formule brute Masse molaire	N <sup>a</sup>	m ± Sm <sup>b</sup>
20	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	C <sub>27</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> 295,28	7	0
21	H	H	H	CO-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 322,35	6	40,9 ± 18,1
22	CH <sub>3</sub>	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> 295,32	8	68,6 ± 4,5
23	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> 309,35	8	0
24	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> 237,24	6	43,9 ± 11,0
25	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> 251,27	8	30,3 ± 9,5
26	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> 265,30		14,2 ± 4,9
27	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> 265,30	8	24,9 ± 5,9
28	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> 279,32	8	68,3 ± 3,0
29	CH <sub>3</sub>	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 334,40	8	23,0 ± 5,7

<sup>a</sup> N: nombre d'animaux par lot.

<sup>b</sup> m ± Sm: écart-type à la moyenne; pourcentage d'inhibition de l'œdème à la carragénine chez le rat après administration des produits à la dose de  $200 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  par voie orale, sauf pour 7:  $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

<sup>c</sup> Les constantes physicochimiques des composés 7—28 ont été précédemment décrites [6, 29]; celles du composé 29 sont précisées dans la partie expérimentale.

**Tableau III.**  $\gamma$  Pyrophtalones substituées sur le noyau benzénique par un groupe carboxy- ou alcoxycarbonyl-5: **30—31** et **41—48**.



N°	R'	R	Formule brute Masse molaire	Méthode Rendement	F° C Solvant	N	m ± Sm
30	H	H	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> 267,23	A <sub>1</sub> : 21,4 A <sub>2</sub> : 34,2	335 DMF	5	28,5 ± 12,4
31	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> 281,26	I : 41,6	350 Méthanol + DMF	6	18,9 ± 9,0
41	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> 281,26	J : 94,7	350 Ethanol	-	-
42	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> 295,28	D : 61,6 J : 83,1	349 Ethanol	6	16,5 ± 7,6
43	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> 309,30	D : 46,8 J : 85,0	244 Ethanol	5	0
44	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> 323,33	D : 27,7 <sup>a</sup> D : 59,7 J : 98,8	348 Ethanol	5	0
45	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> 295,28	D : 52,5	290 DMF	11	12,0 ± 3,5
46	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> 309,31	(D + J) I : 98,2	269 Ethanol	5	0
47	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> 337,36	(D + J) I : 98,5	273 Ethanol	6	0
48	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> 379,44	D : 21,6 <sup>a</sup>	240 Ethanol	-	-

<sup>a</sup> Rendement par alkylation de la carboxy-5  $\gamma$  pyrophtalone **30**.

dénuée de toxicité [2]. Ceci nous a incités à envisager une optimisation structurale sur des dérivés N-substitués par des enchaînements à fonction oxygénée ou soufrée: composés **7—23** (Tableaux II et VI).

L'objectif visé n'a pu être atteint, ni par raccourcissement ou allongement de la chaîne alcoylée (composés **7,8** et **11**), ni par création d'une insaturation ou ramification (composés **9** et **10**). Parmi les autres molécules, on notera l'incidence favorable d'un enchaînement acétique pour **19** et défavorable d'un groupement oxo-3 butyle pour **14**, enchaînement pourtant présent dans la nabumétone [30], bioprécurseur d'un anti-inflammatoire arylacétique. Enfin, une mono-méthylation en  $\alpha$  de l'azote de **3** supprime l'activité anti-coagulant $\ddot{e}$ , le dérivé obtenu **22** manifestant une activité anti-inflammatoire notable; par contre la diméthylation en  $\alpha$ ,  $\alpha'$ , abolit et l'activité anti-coagulante [4] et l'activité anti-inflammatoire: **23**.

La présence d'un substituant en R<sub>3</sub> dans la série  $\gamma$ L<sub>3</sub> provoque ou augmente la torsion de l'hétérocycle et diminue donc l'importance de la forme dihydropyridinylidène-indanedione par rapport à la forme purement bétainique dans la mésomérie. Si l'interprétation de la variabilité des résultats obtenus avec les molécules N-substituées apparaît délicate, l'influence défavorable exercée par la suppression de la coplanéité est par contre plus constante. Le composé **24**

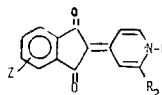
possède une activité modérée qui s'atténue encore quand on introduit des substituants sur l'azote: composés **25** et **26**. A l'inverse quand R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, l'activité s'élève très nettement par passage du dérivé N-méthylé **27** au N-éthylé **28**.

Compte tenu de l'élévation du niveau d'activité anti-inflammatoire constatée par passage de **4** à **5**, on pouvait espérer une évolution similaire avec un enchaînement pyrrolidinyléthyle; on assiste en fait à son atténuation, l'inhibition de l'œdème passant de 47,1% [3] à 23% pour le composé **29**.

#### Composés substitués sur l'hétérocycle et/ou sur le noyau benzénique

Indépendamment de leur caractère donneur ou attracteur d'électrons, tous les substituants introduits sur le noyau benzénique de pyrophtalones à l'origine anti-coagulantes **2**, **4** et **5** [1—3] annulent ou atténuent très fortement cette activité (Tableau VI). Une telle dissociation par introduction d'un substituant en 5, antérieurement constatée en série aryl-2 indanedione [31], nous a conduits à examiner son

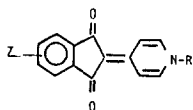
**Tableau IV.**  $\gamma$  Pyrophtalones substituées sur le noyau benzénique par un groupe nitro: **32—35** et **49—56**.



N°	R <sub>2</sub>	R	Formule brute Masse molaire	Méthode Rendement	F° C Solvant	N	m ± Sm
Z = NO <sub>2</sub> - 4							
32	H	H	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 268,22	A <sub>1</sub> : 31,9	350 Ethanol	-	-
33	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 282,25	A <sub>1</sub> : 18,6	350 Ethanol	-	-
49	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N <sub>6</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 379,40	F : 43,9	298 Ethanol + CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	8	54,9 ± 12,9
50	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 325,32	F : 4,2	232 Ether isop.	-	-
51	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N <sub>6</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 393,43	F : 15,3	210 Ether isop.	5	0
Z = NO <sub>2</sub> - 5							
34	H	H	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 268,22	A <sub>1</sub> : 47,2	328 Ethanol	8	0
35	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 282,25	A <sub>1</sub> : 36,4	314 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	-
52	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 282,25	F : 74,4	300 Ethanol	-	-
53	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 296,27	F : 76,9	285-295 Ethanol	8	33,5 ± 7,7
54	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 326,30	F : 90,7	320 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	8	27,7 ± 4,7
55	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N <sub>6</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 379,40	F : 58,5	235 Ethanol	8	82,0 ± 4,7
56	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N <sub>6</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 405,44	F : 38,5	> 350 Ethanol + CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	8	27,7 ± 4,6

incidence sur des molécules à activité anti-inflammatoire marquée: 2-6. Les résultats sont rassemblés dans les Tableaux III, IV et V.

**Tableau V.** Autres  $\gamma$  pyrophtalones substituées sur le noyau benzénique: 36-49 et 57-69.



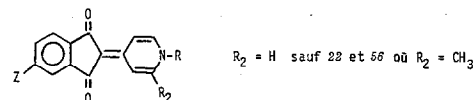
N°	Z	R	Formule brute Masse molaire	Méthode Rendement	F°C Solvant	N	m ± Sm
36	OCH <sub>3</sub> -5	H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> 253,25	B : 23,6 C : 59,1 E : 13,2	268 CHCl <sub>3</sub>	7	46,5 ± 11,5
37	OH-5	H	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> 239,22	H : 80,2	304 (déc.) Ether isop.		
57	OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> 281,30	D : 88,1 E : 20,7	243 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	8	88,1 ± 4,1
58	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> 311,32	D : 84,6	200 Ethanol + eau	8	63,8 ± 10,0
59	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 364,44	D : 11,1	234 Ethanol + Ether isop.	7	29,3 ± 8,8
60	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 366,44	D : 38,2	148 Ether isop.	8	25,3 ± 12,0
38	di-OCH <sub>3</sub> -5.6	H	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> 283,30	B : 49,2	292 Ethanol	-	
61	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> 311,30	D : 73,4 E : 2,2	252 Ether isop.	8	48,8 ± 9,8
39	NH-C-CH <sub>3</sub> -5	H	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 289,27	C : 30,2	334 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	
62	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 308,32	D : 53,9	346 (déc.) Ethanol	6	24,9 ± 9,9
63	N-C-CH <sub>3</sub> -5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 336,38	D : 61,2	295-300 (pâteux) Éthanol	8	0
40	Cl-5	H	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub> 257,67	A <sub>1</sub> : 7,8 A <sub>3</sub> : 57,1 C : 62,3	316 CH <sub>3</sub> COOH	8	21,6 ± 6,3
64	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> 285,72	D : 89,2	342 Ethanol	5	73,4 ± 5,7
65	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>3</sub> 315,75	D : 92,0	266 Ethanol + Ether isop.	8	34,15 ± 8,0
66	"	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub> 299,75	F : 8,9	298 Ether isop.	-	
67	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 368,85	D : 59,9	276 Ethanol	8	37,8 ± 6,6
68	S-CH <sub>3</sub> -5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S 297,30	E : 5,3	254 Ether isop.	5	56,5 ± 10,6
69	Cl	N-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>2</sub> 327,80	G : 36,0	167 Ether isop.		34,1 ± 8,0

Si la présence de substituants carboxyle, méthoxy-carbonyl, acétamido- et méthylthio- entraîne une diminution ou même un effondrement de l'activité, celle du chlore permet son maintien, tout au moins dans le cas du dérivé *N*-éthylé: 74,2% (2) et 73,4% (64). La position 5 apparaît plus favorable que la position 4 pour le groupe nitro; cependant son effet positif ne se manifeste alors qu'avec un enchaînement pipéridinyléthyle et est annulé par la présence d'un méthyle en  $\alpha$  de l'azote dihydropyridinique: composés 55 et 56 (Tableau IV).

C'est le groupe méthoxyle fixé en 5 sur la *N*-éthyl  $\gamma$ P qui a permis d'aboutir à la molécule la plus active de cette série: composé 57. Une tentative pour recouvrer la symétrie de la molécule, par introduction d'un second groupe méthoxyle, entraîne un abaissement de l'activité: composé 61 (Tableau V).

La détermination de la lipophilie de ces  $\beta$  dicétoénamines, par le biais du coefficient de partage se heurte à des difficultés expérimentales, liées à leur tendance associative. On peut cependant admettre qu'il correspond à un paramètre bien défini tant que l'on observe le partage d'un mélange monomères + dimères, en équilibre très en faveur de ces derniers. Quoi qu'il en soit, bien que le composé le plus actif 57 possède un log *P* proche de celui de la *N*-éthyl  $\gamma$ P 2,

**Tableau VI.** Activité anti-coagulante de  $\gamma$  pyrophtalones.



N°	Z = H R	N <sup>a</sup>	m + Sm <sup>b</sup>	N°	Z	R	N	m ± Sm
7	CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	10	69,0 ± 8,7 <sup>c</sup>	53	NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	8	14,4 ± 3,8
3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	14	93,8 ± 0,4 <sup>c</sup>	55	NO <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N <sub>2</sub>	7	32,5 ± 6,8
8	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	8	93,1 ± 2,4	56	NO <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N <sub>2</sub>	8	18,0 ± 4,1
9	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH=CH <sub>2</sub>	7	49,6 ± 7,8	36	OCH <sub>3</sub>	H	7	< 5
10	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7	86,6 ± 1,2	57	OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	8	19,2 ± 4,7
11	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	8	13,2 ± 5,74	58	OCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	8	11,2 ± 5,5
12	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	8	< 5	62	NH-COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6	19,8 ± 3,5
13	CH <sub>2</sub> -C-CH <sub>3</sub>	8	61,2 ± 4,1	63	N-COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	8	9,4 ± 4,3
14	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(=O)-CH <sub>3</sub>	7	30,0 ± 11,5	40	Cl	H	7	26,9 ± 4,4
15	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>3</sub> OH	8	11,2 ± 2,3	64	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5	18,5 ± 4,6
16	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> O	8	12,2 ± 4,9	65	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	8	< 5
17	CH <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	8	26,1 ± 3,4	67	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N <sub>2</sub>	7	11,5 ± 4,1
18	CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	8	45,2 ± 5,4					
19	CH <sub>2</sub> -COOH	8	7,2 ± 5,7					
20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	7	9,0 ± 5					
21	CO-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	6	85,0 ± 7,5					
22	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	8	< 5					

<sup>a</sup> N: nombre d'animaux.

<sup>b</sup> m ± Sm: pourcentage d'abaissement du taux de prothrombine.

<sup>c</sup> Doses administrées à deux reprises: 100 mg.kg<sup>-1</sup>.

Tableau VII. Coefficient de partage de quelques  $\gamma$  pyrophtalones.

N	Z	R	log P	
			Calculés	Expérimentaux
	H	CH <sub>3</sub>	1,60 réf.	1,60
2	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,12	2,12
3	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	1,65	2,11
57	OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,10	2,26
64	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,83	2,76
65	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	2,82 <sup>a</sup>	2,78

<sup>a</sup> 2,11 + 0,71.

une activité anti-inflammatoire significative se manifeste dans un éventail assez large de lipophilie (Tableau VII), comme c'est le cas d'ailleurs pour les AINS acides [32].

#### Etude du composé 57

Des travaux antérieurs concernant la  $\gamma$  pyrophtalone 5 nous ont déjà permis d'évoquer le caractère original de son mécanisme d'action [33].

Nous avons dans le présent travail et à propos du composé 57, le plus actif de la série, approfondi nos recherches en étudiant différents mécanismes susceptibles d'être à l'origine de l'effet anti-inflammatoire observé: (1) les activités phospholipasique A<sub>2</sub> et cyclooxygénasique ont été globalement appréciées en tenant compte de la production de prostaglandines par l'utérus de rate gravide ainsi que de leur teneur dans l'exsudat inflammatoire suscitée chez le rat par implant à la carragénine; (2) l'activité cyclooxygénasique a été recherchée dans un homogénat de poumon de cobaye, en présence d'un excès d'acide arachidonique; (3) les activités phospholipasique et 5-lipoxygénasique peuvent être globalement appréciées en tenant compte de l'afflux leucocytaire induit par implant à la carragénine; (4) enfin, les contractions de la trachée isolée de cobaye induites par l'acide arachidonique en présence d'indométacine ont permis d'évaluer l'activité 5-lipoxygénasique.

*In vivo* (Fig. 1) cette  $\gamma$  pyrophtalone inhibe de façon dose-dépendante la production de prostaglandines: à la dose de 35 mg·kg<sup>-1</sup> i.m., le taux de ces dernières diminue en effet de 43,3% dans les exsudats inflammatoires; ceci s'accompagne d'une nette réduction de l'afflux leucocytaire qui semble due essentiellement à une inhibition de la biosynthèse de l'HETE et du leucotriène B<sub>4</sub>.

Dans les mêmes conditions, la dexaméthasone induit des effets analogues dès la dose de 0,1 mg·kg<sup>-1</sup> i.m.

En ce qui concerne l'indométacine, on observe une très nette dissociation entre son effet inhibiteur sur la biosynthèse de prostaglandines, qui est intense, et son action sur l'afflux leucocytaire qui n'est pas statistiquement significative.

*In vitro*, le dérivé 57 dont nous avons vérifié l'absence d'activité spasmolytique propre, inhibe fortement les contractions spontanées, dues à la production de prostaglandines, d'utérus de rate gravide (Fig. 2). Sa CI<sub>50</sub> (3,3 × 10<sup>-6</sup> M) est relativement proche de celle de la dexaméthasone (9,1 × 10<sup>-6</sup> M) mais nettement supérieure à celle de l'indométacine (7,6 × 10<sup>-8</sup> M).

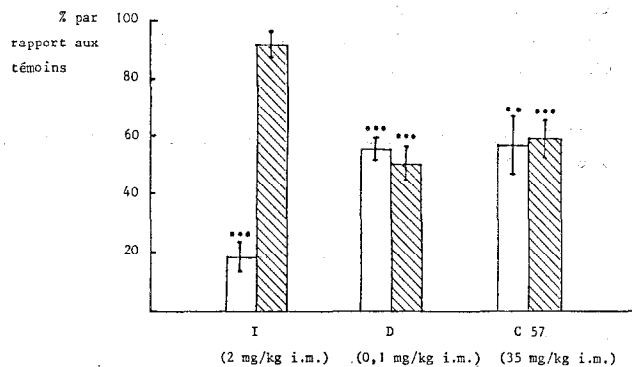


Fig. 1. Effets de l'indométacine (I), de la dexaméthasone (D) et du composé 57 (C 57) sur le taux de prostaglandines □ et sur le nombre total de leucocytes (partie hachurée) des exsudats inflammatoires. m ± Sm: \*\*p < 0,02; \*\*\*p < 0,01 (test de Wilcoxon).

Par contre, il s'avère, même à la concentration de 10<sup>-4</sup> M, dénué de toute activité inhibitrice sur la cyclooxygénase de poumon de cobaye, contrairement à l'indométacine.

En outre, le dérivé 57 s'avère inefficace à la concentration de 2 × 10<sup>-4</sup> M sur trachée isolée de cobaye, alors que le NDGA (acide nordihydrogaurétique, Sigma) provoque une nette inhibition des contractions: 87,8 ± 8,5% en solution 3 × 10<sup>-4</sup> M et [34] 75% en solution 10<sup>-4</sup> M. On peut donc exclure l'intervention d'une activité anti-lipoxygénasique en ce qui concerne le produit étudié.

#### Inhibition %

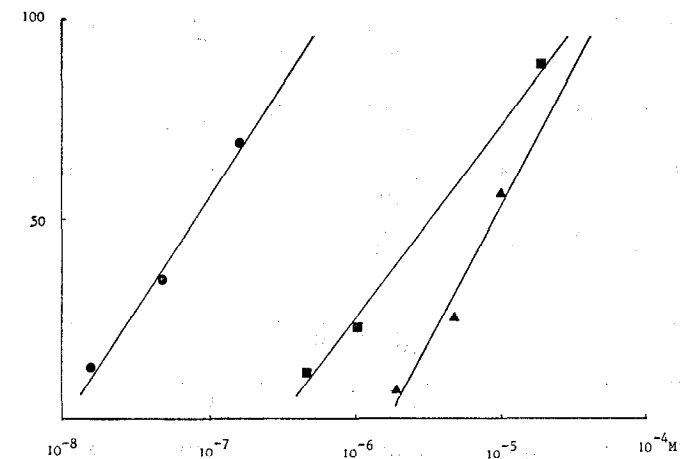
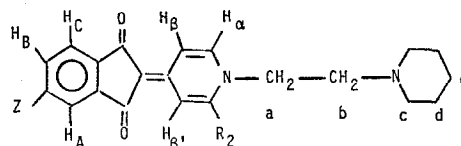


Fig. 2. Activité inhibitrice de l'indométacine (●), de la dexaméthasone (▲) et du composé 57 (■) sur les contractions spontanées d'utérus de rate gravide. Les équations des droites de régression sont: (●)  $Y = 56,4 \pm 7,3 \log C + 451,6 \pm 53,3$ ;  $r = 0,97$ . (▲)  $Y = 69,7 \pm 8 \log C + 401,3 \pm 43$ ;  $r = 0,97$ . (■)  $Y = 49,2 \pm 5,1 \log C + 319,7 \pm 29,4$ ;  $r = 0,96$ .

Ainsi, le composé 57 diminue la production de prostaglandines *in vitro* et *in vivo*. Cependant, contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens actuellement utilisés en thérapeutique, il n'inhibe pas la cyclooxygénase; il n'affecte pas non plus l'activité 5-lipoxygénasique. Une

réduction de libération d'acides polyinsaturés comme l'acide arachidonique, consécutive à un processus anti-phospholipasique A<sub>2</sub> direct ou non, peut notamment être envisagée.

comme référence interne. Les déplacements sont indiqués en partie par million. Les protons des  $\gamma$  pyrophthalones étudiées sont désignés comme indiqué ci-dessous:



## Protocoles expérimentaux

### Chimie

#### Généralités

Les chromatographies en couche mince ont été réalisées sur plaques aluminium recouvertes de Kieselgel G 60 F 254 Merck. Les couples de solvants habituellement utilisés ont été les mélanges chloroforme—éthanol 9/1 et/ou butanol—acide acétique—eau 4/1/5. Les purifications sur colonne ont été faites sur gel de silice 60 (0,063—0,200  $\mu$ m). Les points de fusion, non corrigés, ont été déterminés sur platine chauffante de Kofler ou sur microplatine. Les micro-analyses (C, H, N) ont été réalisées sur appareil Hewlett—Packard F et M 185. Les résultats sont en accord avec les formules brutes des composés. Les spectres ultra-violet et visibles ont été enregistrés sur spectromètre Beckman DK 2A ou DU 8. Les spectres infra-rouge ont été réalisés après inclusion des produits dans le bromure de potassium à la concentration de 0,25%, sur spectromètre Beckman IR 4230. Les spectres RMN ont été tracés sur appareils Varian EM 360, Varian XL 100 ou Cameca 250 MHz après solubilisation des composés dans le deutériochloroforme ou l'hexadéutériodiméthylsulfoxyde, le tétraméthylsilane étant pris

#### Intermédiaires de synthèse I—IV

Les anhydrides nitro-3 et nitro-4 phtaliques [14—15] ont été obtenus à partir des acides correspondants. De même, l'anhydride hydroxy-4 phtalique [16] a été préparé à partir de l'acide hydroxy-4 phtalique isolé selon [17].

Les acides méthoxy-4 et diméthoxy-4,5 phtaliques résultent de l'oxydation des méthoxy-4 et diméthoxy-5,6 phtalides par le permanganate de potassium [18]. L'accès à ces lactones se fait soit par action du chloral sur les benzoates de méthyle correspondants [18], soit par chlorométhylation des acides benzoïques [19].

L' amino-4 phtalate d'éthyle, obtenu par réduction [20] du nitro-4 phtalate d'éthyle [21] est exploité pour accéder au mercapto-4 puis au méthylthio-4 phtalate d'éthyle [22].

Les chloro-6 et nitro-6 phtalides [23, 24] sont aisément accessibles par réduction des anhydrides correspondants par le borohydrure de sodium [25]. La réduction du groupe nitro du second amine, suivie de l'acétylation, fournit l'acétamido-6 phtalide [23].

Tableau VIII. Anhydrides phtaliques, phtalates d'éthyle et phtalides substitués.

N°	Z	I				II			III			
		Fixé en	Méth. a Rdt. a	F°C Solvant	F°C litt. ( )	Méthode Rendement	F°C Solvant ou Eb/mm Hg	F°C litt. ( )	Méthode Rendement	F°C Solvant	F°C litt. ( )	
a	H		b)			b)			b)			
b	COOH	4	b)									
c	NO <sub>2</sub>	3	K 77	163 Ether isop.	163-164 (14)							
d	NO <sub>2</sub>	4	K 92	124 Ether isop.	120-121,5 (15)	P + I 81	30-34	33-35 (21)	Q 79	141-143 Ethanol	143-145 (24)	
e	NH <sub>2</sub>	4				R <sub>1</sub> 27	93 Ether isop.	97-98 (20)	R <sub>2</sub> 77	184 Ethanol	184 (23)	
f	NH-COCH <sub>3</sub>	4							O 84	223 Ethanol	223 (23)	
g	OCH <sub>3</sub>	4	L 88	94 Ether isop.	94 (18)	P + I 86	150/0,5		T <sub>1</sub> 39 T <sub>2</sub> 96	120 Ether isop.	120 (18)	
h	OH	4	M 82	154 Ether isop.	157-160 (16)							
i	di-OCH <sub>3</sub>	4,5	L 95	178 Ether isop.	175 (26)	P + I 69	150/0,5		en (5,6) T <sub>2</sub> 69	159 Méthanol	154 (19)	
j	SCH <sub>3</sub>	4				S 82	56 Ether isop.	huile (22)				
k	Cl	4	b)						Q T <sub>2</sub> 83 42	113 Ethanol	112 (23)	

<sup>a</sup> Méthodes. Dans le cas particulier des anhydrides I, la méthode indiquée est celle utilisée pour accéder à l'acide et le rendement précisé est celui d'obtention de l'anhydride par la méthode N K: nitration de l'acide phtalique; L: oxydation permanganique des phtalides; M: à partir du sel de diazonium; N: reflux de l'acide dans l'anhydride acétique; O: reflux de l'amine dans le chlorure d'acétyle; P: action de l'éthanol sur l'anhydride; Q: réduction par NaBH<sub>4</sub>; R<sub>1</sub>: réduction catalytique en présence de PtO<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>: réduction catalytique en présence de Pd/C; S: méthylation du thiol en présence de Triton B; T<sub>1</sub>: lactonisation par le chloral; T<sub>2</sub>: chlorométhylation.

<sup>b</sup> Produits commerciaux Merck et/ou Aldrich.

Les deux indanediones **IVa** et **k** ( $Z = \text{H}$  et  $\text{Cl}$ ) ont été préparées selon [27]. L'exemple de la synthèse de la chloro-5 indanedione-1,3, décrite ci-dessous permet d'illustrer simultanément un mode d'accès aux anhydrides et esters phtaliques **I** et **II** par les méthodes **N** et **P + I**.

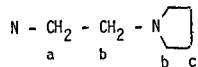
#### Chloro-5 indanedione-1,3 **IVk**

10 g (45 mmol) de sel monosodique de l'acide chloro-4 phtalique et 1,6 ml (30 mmol) d'acide sulfurique sont dissous dans 30 ml d'anhydride acétique. Après 3 h de reflux, l'excès d'anhydride et l'acide acétique formés sont évaporés sous vide. Le chloro-4 phtalate acide d'éthyle est formé par reflux de 2 h dans 50 ml d'éthanol absolu. Après évaporation sous vide, l'ester acide est traité par 30 ml de chlorure de thionyle, sous léger reflux. L'excès de réactif est évaporé et le résidu est lavé par du benzène anhydre. Après addition de 100 ml d'éthanol absolu, la solution est maintenue sous reflux pendant 1 h 30 min. Le solvant est distillé sous vide et le résidu est traité par une solution saturée de carbonate acide de sodium. Après extraction par le dichlorométhane, lavage à l'eau et séchage sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , le solvant est évaporé. L'huile brute résiduelle est mise en contact de 1,4 g (60 mmol) de sodium et de 8 ml d'acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel, placé sous reflux, se prend en masse au bout de 2 h; le chauffage est poursuivi sous agitation pendant 4 h. Après addition de 10 ml d'acétate d'éthyle, le milieu est maintenu à température ambiante pendant 15 h. Le précipité formé est séparé par filtration puis lavé à l'éther isopropylique. Après dissolution du sel brut dans 200 ml d'eau chaude, 20 ml d'acide chlorhydrique 5 N sont ajoutés à 80°C. On assiste à la décarboxylation et la chloro-5 indanedione-1,3 précipite lentement sous forme de cristaux blancs. Après lavage de la  $\beta$ -dicétone isolée à l'eau légèrement acide, elle est purifiée par cristallisation de l'éther. Rendement final: 66,1%.  $F = 138^\circ\text{C}$ . Litt. [28]: 137–138°C.

#### Voies d'accès aux composés du Tableau II

La (dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 **1**  $\gamma\text{P}$  et ses homologues méthylés en  $\alpha$  et  $\beta$  (**VI**:  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_6$ ;  $Z = \text{H}$ :  $\gamma\text{L}_a$  et  $\text{R}_3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_6$ ;  $Z = \text{H}$ : **24**  $\gamma\text{L}_b$ ) sont obtenus par la méthode **A** [1, 2, 6].

Les dérivés **N**-substitués **2** [1], **3** [2], **4**, **5** [3], **7–13**, **16–18** et **21** [29] sont synthétisés à partir de la  $\gamma\text{P}$  par substitution électrophile à l'aide de l'halogénure d'alkyle correspondant: méthode **D**. De même, le composé **29** résulte de l'action de la *N*-(chloro-2 éthyl) pyrrolidine sur la (méthyl-2 dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 ( $\gamma\text{L}_b$ ) préalablement métallée dans le DMSO. Après 72 h de contact à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur 300 ml d'eau et abandonné 48 h au froid. Le produit brut séparé par filtration, est lavé, séché (27,1 %) puis recristallisé de l'acétate d'éthyle. Rendement final: 16,9%.  $F: 210^\circ\text{C}$ . IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1675, 1640, 1630 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ). RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,68 (s, 1 H,  $\text{H}_\beta$ ); 8,60 (d, 1 H,  $J_{\alpha\beta} = 7,5$  Hz,  $\text{H}_\beta$ ); 8,22 (d, 1 H,  $\text{H}_\alpha$ ); 7,58 (m, 4 H, H arom.); 4,30 (t, 2 H,  $\text{H}_\alpha$ ); 2,60 (m, 6 H,  $\text{H}_\beta$ ); 2,40 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 1,72 (m, 4 H,  $\text{H}_\alpha$ ).



Le composé **22** méthylé en  $\alpha$  (**VII**:  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_6$ ,  $Z = \text{H}$ ) est obtenu par la méthode **E** à partir du phtalate de diméthoxyéthyle [2]. De même, les composés **N**-substitués alkylés en  $\beta$  **25–28** (**VII**:  $\text{R}_3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_6$ ,  $Z = \text{H}$ ) résultent de la condensation de la diméthyl-3,4 pyridine et de l'éthyl-3 méthyl-4 pyridine sur les phtalates de méthyle ou d'éthyle. La condensation oxydative du bromure de *N*-éthyl méthyl-3 pyridinium sur l'indanedione-1,3 constitue, dans le cas de **26**, une méthode alternative (**F**) plus intéressante [29].

Les dérivés *N*-(méthoxy-2 éthylé) et *N*-(diéthylamino-2 propylé) de la  $\gamma\text{C}$ , **23** et **6** (**VII**:  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_6 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_3$ ,  $Z = \text{H}$ ) sont préparés par la séquence **G**. Dans le premier cas, l'intermédiaire *N*-(hydroxy-2 éthylé) est *O*-méthylé selon la méthode **D** [4].

La cétone **14** est synthétisée à partir de **1** par réaction de Michael avec la méthylvinylcétone. L'alcool **15** résulte de la réduction de la cétone **13** par le borohydrure de sodium dans le méthanol. L'acide **19** est obtenu par hydrolyse de l'ester **17**, dans la soude aqueuse **N** à température ambiante, et l'acide **20** de l'hydrolyse du nitrile correspondant par la soude aqueuse **2 N** sous reflux [6].

**Méthode A**: condensation des méthyl-4 pyridines sur les anhydrides phtaliques

#### Méthode $A_1$ : (méthyl-2 dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 nitro-5 indanedione-1,3 **35**

Une solution de 5 g (25,9 mmol) d'anhydride nitro-5 phtalique dans 8,35 g de diméthyl-2,4 pyridine est chauffée au reflux léger (vers 145°C) pendant 5 h. Le milieu réactionnel se colore très rapidement en rouge foncé. Après refroidissement, la masse visqueuse est mise en contact d'eau et le produit brut isolé est mis en contact de 100 ml d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. Dès cessation du dégagement gazeux, le précipité est séparé par filtration, lavé à l'eau puis à l'éther isopropylique. Les 4,45 g du mélange d'indanediones et de phtalides ainsi isolés sont placés sur colonne de gel de silice. Par élution au chlorure de méthylène progressivement enrichi en éthanol pour obtenir un mélange 98/2, l'isomère  $\alpha$  (méthyl-4 dihydro-1,2 pyridinylidène-2)-2 nitro-5 indanedione-1,3 est séparé: 1,48 g, soit un rendement de 20,3%.  $F: 274^\circ\text{C}$ . IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250 ( $\nu\text{NH}$ ); 1670, 1635, 1620 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ). RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,35 (dd, 1 H,  $J_{\text{BC}} = 8,1$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 2,2$  Hz,  $\text{H}_\beta$ ); 8,20 (dd, 1 H,  $J_{\alpha\beta} = 6,5$  Hz,  $\text{H}_\alpha$ ); 8,0 (d, 1 H,  $\text{H}_\alpha$ ), 7,80 (d, 1 H,  $J_{\beta\gamma} = 1,7$  Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 7,68 (d, 1 H,  $\text{H}_\alpha$ ), 7,04 (dd, 1 H,  $\text{H}_\beta$ ), 2,45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

Le mélange des deux phtalides  $\alpha$  et  $\gamma$  a été isolé par le couple  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  92/8. Ils s'isomérisent rapidement en indanediones correspondantes lors de l'évaporation des éluats et sont donc soumis à une nouvelle séparation. L'indanedione **35** a été élue par le mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  90/10: 2,66 g, soit un rendement de 36,4%.  $F: 314^\circ\text{C}$ . IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3310 ( $\nu\text{NH}$ ); 1675, 1625 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ); 1495, 1335 ( $\nu\text{NO}_2$ ).

#### Méthode $A_2$

Dans le cas d'une pyrophtalone très stable comme le composé **30**, le milieu réactionnel peut être maintenu vers 180°C pendant 24 h, ce qui permet d'augmenter le rendement de 21 à 34%.

#### Méthode $A_3$ : chloro-5 (dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 **40**

9 g (50 mmol) d'anhydride chloro-4 phtalique sont mis en solution dans 20 ml (205 mmol) de  $\gamma$  picoline et chauffés au reflux pendant 4 h en présence de 10 g de tamis moléculaire 3 Å. Après addition de 50 ml d'éther de diphenyle, le reflux est poursuivi pendant 20 h. Les solvants sont distillés sous pression réduite. Le résidu est repris par 300 ml d'acide acétique **N**. Le précipité est séparé par filtration, lavé à l'eau puis à l'éther éthylique. La pyrophtalone **40** brute est purifiée par traitement à l'acide acétique. Par addition d'éther éthylique, on recueille 7,33 g de poudre jaune foncé. Rendement: 57,1%.  $F: 316^\circ\text{C}$ . IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3240 ( $\nu\text{NH}$ ); 3080 ( $\nu\text{CH}$  arom.); 1678, 1625 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ); 1580, 1515, 1490 ( $\nu\text{C}=\text{C}$  arom.). RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,83 (m, 2 H,  $\text{H}_\beta$ ); 8,40 (m, 2 H,  $\text{H}_\alpha$ ); 7,66 (m, 3 H, H arom.).

#### Méthode **B**: condensation de la méthyl-4 pyridine sur les phtalates d'éthyle sous catalyse alcaline

#### Méthoxy-5 (dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 **36**

Une suspension de 4 g d'hydrure de sodium à 50% (83,3 mmol), préalablement lavée par le toluène sec, dans 80 ml de diméthoxyéthane (DME), est mise sous léger reflux. Une solution de 4 g (14,4 mmol) de méthoxy-4 phtalate d'éthyle et 1,15 g (12,5 mmol) de méthyl-4 pyridine dans 40 ml de DME est ensuite progressivement versée sur l'hydrure de sodium. Le milieu réactionnel rougit rapidement. Il est maintenu sous léger reflux pendant 24 h. Le solvant est évaporé. Après addition d'eau, l'excès de réactifs est rapidement extrait par l'éther et la phase aqueuse alcaline est acidifiée par l'acide acétique **N**. Le précipité jaune formé est séparé, lavé à l'eau puis à l'éther isopropylique. Après recristallisation d'un mélange méthanol/éther éthylique 5/5, 746 mg de la pyrophtalone **36** sont recueillis. Rendement: 23,6%.  $F: 268^\circ\text{C}$ . IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3220 ( $\nu\text{NH}$ ), 3060 ( $\nu\text{CH}$  arom.); 2820 ( $\nu\text{OCH}_3$ ); 1670 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ); 1630 ( $\nu_{\text{as}}\text{C}=\text{O}$ ); 1600, 1580, 1500 ( $\nu\text{C}=\text{C}$ ). RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,82 (d, 2 H,  $\text{H}_\beta$ ); 8,23 (d, 2 H,  $\text{H}_\alpha$ ); 7,56 (m, 1 H,  $\text{H}_\alpha$ ), 7,13 (m, 2 H,  $\text{H}_\alpha$  et  $\text{H}_\beta$ ), 3,93 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

#### Méthode **C**: condensation de la pyridinyl-4 carboxaldéhyde sur les phtalides sous catalyse alcaline

#### Chloro-5 (dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 **40**

Une solution de 5,1 g (30 mmol) de chloro-6 phtalate **IIIk** et de 3,3 g (30 mmol) de pyridinyl-4 carboxaldéhyde dans 20 ml de propionate d'éthyle anhydre est placée sous agitation. A l'aide d'une ampoule, 100 ml d'une solution méthanolique de méthylate de sodium (90 mmol) sont progressivement coulés sur le milieu réactionnel. Celui-ci se



colore en rouge brique dès qu'il est mis sous reflux. Après 5 h de contact, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est mis en suspension dans l'eau. L'excès d'aldéhyde est extrait par l'éther éthylique et la phase alcaline est acidifiée par l'acide chlorhydrique. Le précipité formé est extrait par le chlorure de méthylène. La phase organique, séchée sur sulfate de sodium anhydre, est concentrée sous vide. La pyrophtalone **40** brute isolée est recristallisée dans l'acide acétique: 4,8 g. Rendement: 62,3%. F: 316°C.

*Méthode D: alkylation des  $\gamma$  pyrophtalones*

*Méthoxycarbonyl-5 (méthyl-1 dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 45*

Après métallation de 5,62 g (20 mmol) de l'ester **31** dans 50 ml de DMSO par 1,05 g d'hydrure de sodium à 50%, 1,36 ml (3,1 g, 22 mmol) d'iode de méthyle sont versés sur la solution rouge, placée sous agitation. Il se forme rapidement un abondant précipité jaune. Après 8 h de contact à température ambiante, l'excès d'hydrure de sodium est détruit par l'eau froide et le précipité jaune recueilli est séché (3,2 g). 3,1 g sont isolés après recristallisation dans le diméthylformamide (DMF). Rendement: 52,5%. F: 290°C. UV-VIS éthanol  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ): 299 (6500), 311 (11 300), 393 (64 000). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1725 ( $\nu\text{COOCH}_3$ ), 1675, 1635, 1625 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ), 2950, 2880 ( $\nu\text{CH}_3$ ). RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,86 (d, 1 H,  $J_{\alpha\beta} = 7$  Hz,  $H_\alpha$ ); 8,40 (d, 1 H,  $H_\alpha$ ); 8,26 (dd, 1 H,  $J_{\text{AB}} = 2$  Hz,  $J_{\text{BC}} = 8$  Hz,  $H_\beta$ ); 8,10 (dd, 1 H,  $J_{\text{AC}} = 0,8$  Hz,  $H_\alpha$ ); 7,73 (dd, 1 H,  $H_C$ ); 4,03 (s, 3 H, N- $\text{CH}_3$ ); 3,96 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

Lors des essais d'alkylation directe de la carboxy-5  $\gamma$  pyrophtalone **30**, on assiste à une estérification simultanée de la fonction acide. Ainsi, par action d'iode de butyle, on isole 21,6% de l'ester N-substitué **48**; l'acide N-substitué **44** est séparé de l'acide de départ **30** après passage en milieu acide chlorhydrique, avec un rendement de 27,7%.

*Méthode E: condensation de la méthyl-4 pyridine sur les phthalates d'alkyle*

*Méthoxy-5 (éthyl-1 dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 57*  
Une solution de 2,5 g (10 mmol) de méthoxy-4 phthalate d'éthyle dans 10 ml de méthyl-4 pyridine est chauffée sous léger reflux pendant 48 h. L'excès de méthyl-4 pyridine est évaporé sous vide au rotavapor. Le résidu est placé sur colonne de gel de silice préparée à l'éther éthylique. L'excès de phthalate d'éthyle et la picoline résiduelle sont élués par ce solvant puis celui-ci est progressivement enrichi en dichlorométhane. La  $\gamma$  pyrophtalone N-éthylée **57** est isolée avec un rendement de 20,7%. F: 243°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1670, 1625, 1615 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ); 2990, 2970, 2930, 2870, 2825 ( $\nu\text{CH}$  aliph.). RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,83 (d, 2 H,  $H_\beta$ ); 8,37 (d, 2 H,  $H_\alpha$ ); 7,56 (m, 1 H,  $H_C$ ); 7,16 (m, 2 H,  $H_\alpha$  et  $H_\beta$ ); 4,23 (q, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 3,93 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 1,45 (t, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

La fraction suivante correspond à la  $\gamma$  pyrophtalone non substituée à l'azote **36**: 334 mg. Rendement: 13,2% après recristallisation du chloroforme. F: 268°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1670 ( $\nu_{\text{as}}\text{C}=\text{O}$ ); 1630 ( $\nu_{\text{s}}\text{C}=\text{O}$ ); 3220 ( $\nu\text{NH}$ ); 1600, 1580, 1500 ( $\nu\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ). RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,82 (d, 2 H,  $H_\beta$ ); 8,23 (d, 2 H,  $H_\alpha$ ); 7,56 (m, 1 H,  $H_C$ ); 7,13 (m, 2 H,  $H_\alpha$  et  $H_\beta$ ); 3,93 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

*Méthode F: condensation oxydative d'un bromure de N-alkyl pyridinium sur les indanediones-1,3*

*(Chloro-5 isopropyl-1 dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 66*  
0,900 g (5 mmol) de chloro-5 indanedione-1,3 **40** et 1,130 g (5,5 mmol) de bromure de N-isopropyl pyridinium sont dissous dans 50 ml de méthanol. Après addition de 1 ml de soude 10 N, le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 8 jours. La solution rouge foncé est versée sur glace et la suspension extraite par le dichlorométhane. La phase organique, séchée sur sulfate de sodium anhydre, est concentrée sous vide. Le résidu, placé sur colonne de gel de silice préparée à l'éther éthylique, est élué par un mélange progressivement enrichi en dichlorométhane. Le mélange 70/30 permet d'isoler la 3<sup>e</sup> fraction correspondant à **66**: 0,150 g. Rendement: 8,9%. F: 298°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1680, 1625 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ); 1580, 1520, 1485 ( $\nu\text{C}=\text{C}$ ); 2975, 2940 ( $\nu\text{CH}$  aliph.). RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,69 (d, 2 H,  $J_{\alpha\beta} = 7,3$  Hz,  $H_\beta$ ); 8,35 (d, 2 H,  $H_\alpha$ ); 7,48 (dd, 1 H,  $J_{\text{BC}} = 7,6$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 1,9$  Hz,  $H_\beta$ ); 7,43 (d, 1 H,  $J_{\text{AC}} = 1,0$  Hz,  $H_\alpha$ ); 7,56 (d, 1 H,  $H_C$ ); 4,58 (sext, 1 H, CH); 1,50 (d, 6 H,  $(\text{CH}_3)_2$ ).

*Méthode G: synthèse via les (4 H-pyrannylidène-4)-2 indanediones-1,3*

*Chloro-5 (diméthyl-2,6 4 H-pyrannylidène-4)-2 indanedione-1,3 3*  
Une solution de 3,61 g (20 mmol) de chloro-5 indanedione-1,3 et 2,49 g (20 mmol) de diméthyl-2,6  $\gamma$  pyrone dans 25 ml d'anhydride acétique est maintenue pendant 24 h sous léger reflux. Le produit isolé après addition d'eau au milieu réactionnel et maintenu en chambre froide pendant 48 h est purifié par passage sur colonne de gel de silice. L'élution par le dichlorométhane fournit 2,18 g de **Vk**. Rendement: 38,1%. F: 261°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1695, 1650 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ); 1590, 1520 ( $\nu\text{C}=\text{C}$ ); 2970, 2930, 2860 ( $\nu\text{CH}_3$ ). RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8,28 (s, 2 H,  $H_\beta$ ); 7,60 (m, 3 H, H arom.); 2,43 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ).

*Chloro-5 (isopropyl-1 diméthyl-2,6 dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 69*

A 1,43 g (5 mmol) de **Vk** en suspension dans 10 ml d'acétonitrile, sont ajoutés 0,9 g (15 mmol) d'isopropylamine. Le milieu réactionnel agité est chauffé sous léger reflux pendant 30 min. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice en éluant par l'éther éthylique: 0,590 g. Rendement: 36,0%. F: 167°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1680, 1625 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ); 2975, 2940 ( $\nu\text{CH}$  aliph.). RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,53 (s, 2 H,  $H_\beta$ ); 7,50 (m, 3 H, H arom.); 4,60 (sext., 1 H, CH); 2,70 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ); 1,50 (d, 6 H,  $(\text{CH}_3)_2$ ).

*Méthode H: hydrolyse de l'éther méthylique 36 par le chlorhydrate de pyridinium*

*(Hydroxy-5 dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 37*  
Le chlorhydrate de pyridinium est formé par passage d'acide chlorhydrique gazeux sur 8 ml de pyridine anhydre placés à  $-30^\circ\text{C}$ . Le sel est dissout dans 13 ml de chloroforme; le refroidissement de la solution et l'addition de 26 ml d'acétate d'éthyle permettent d'amorcer la cristallisation. Après filtration et lavages à l'éther éthylique, le sel est stocké au dessiccateur sous vide. 285 mg (1,1 mmol) de méthoxy-5  $\gamma$  pyrophtalone **36** sont intimement mélangés avec 1 g (8,5 mmol) de chlorhydrate de pyridinium. Le mélange est chauffé à 210°C pendant 1 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est traité par 20 ml d'eau et le précipité rougeâtre est lavé à l'éther isopropylique: 216 mg, soit un rendement de 80,2%. F: 304°C (déc.). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3230, 3100, 3060 ( $\nu\text{NH}$  et OH); 1670, 1620 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ); 1575, 1515 ( $\nu\text{C}=\text{C}$ ). RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,87 (d, 2 H,  $J_{\alpha\beta} = 7$  Hz,  $H_\beta$ ); 8,23 (d, 2 H,  $H_\alpha$ ); 7,5 et 7,0 (m, 3 H,  $H_C$ ,  $H_\beta$  et  $H_\alpha$ ). Le signal du proton de l'hydroxyle phénolique apparaît à 13,8 ppm dans le  $\text{CDCl}_3$ .

*Méthode I: estérification du chlorure d'acide par un alcool*

*Méthoxycarbonyl-5 (dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 31*  
Une suspension de 53,5 g (200 mmol) de l'acide **30** dans 10 ml de chlorure de thionyle est placée sous léger reflux. Après solubilisation et arrêt du dégagement d'acide chlorhydrique, l'excès de réactif est évaporé. Le résidu pâteux est repris à deux reprises par du benzène et la suspension est réévaporée. Le chlorure d'acide formé est solubilisé dans 100 ml de méthanol. Par léger chauffage, sous agitation, l'ester méthylique précipite progressivement, bloquant l'agitation. Après addition de 50 ml de méthanol, le reflux est poursuivi pendant 2 h. Par refroidissement, l'ester **31** précipite: 25,5 g. Il est recristallisé dans un mélange de 300 ml de méthanol et 150 ml de DMF. Rendement final: 23 g, soit 41,6%. F > 350°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3220 ( $\nu\text{NH}$ ); 2870 ( $\nu\text{OCH}_3$ ); 1715 ( $\nu\text{C}-\text{OCH}_3$ ); 1670, 1625, 1615 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ); 1115 ( $\nu\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ).



*Méthode J: hydrolyse alcaline des esters*

*Carboxy-5 (éthyl-1 dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 42*  
3,8 g du mélange d'esters méthylique et éthylique de la carboxy-5 (éthyl-1 dihydro-1,4 pyridinylidène-4)-2 indanedione-1,3 dans le rapport 47/53, soit donc 12 mmol (précédemment obtenus par la méthode D sur **31** avec un rendement de 61,6%), sont hydrolysés par 50 ml de soude 2,5 N. La suspension est placée sous agitation et reflux léger pendant 75 min. La solution jaune limpide est acidifiée par l'acide chlorhydrique N. Le précipité jaune formé est séparé, abondamment lavé à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Le produit **42** isolé est purifié par lavage à l'éthanol bouillant. Rendement: 2,95 g, soit 83,1%. F: 349°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1695 ( $\nu\text{COOH}$ ); 1680, 1640, 1630 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ); 3440, 2700, 2500 ( $\nu\text{OH}$ ); 935 ( $\delta$  OH).

L'hydrolyse n'est complète qu'après 6 h de reflux dans le cas du dérivé *N*-butylé 44. Un essai d'hydrolyse en milieu carbonate neutre de sodium a été infructueux.

### Pharmacologie

#### *Œdème de la patte de rat*

L'activité inhibitrice des molécules à l'égard de l'œdème podal induit par la carragénine chez le rat a été déterminée selon la technique précédemment décrite [33].

Les composés étudiés sont administrés par voie orale à la dose de 200 mg·kg<sup>-1</sup>, 4 h avant injection de carragénine.

#### *Contractions spontanées d'utérus de rate gravide*

Un fragment d'utérus de rate Wistar C.F. gravide depuis 19–22 jours est monté dans une cuve à organe isolé de 20 ml contenant une solution de Krebs de composition suivante (en mM): NaCl 116,1; KCl 4,7; CaCl<sub>2</sub> 2,6; MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O 1,2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 2,2; NaHCO<sub>3</sub> 24,9; D-glucose 10,0. Les contractions spontanées sont enregistrées isotoniqnement.

2 h après, le produit à l'étude est introduit dans le bain, immédiatement après lavage, et reste au contact de l'organe pendant une première période de 20 min; une deuxième addition après rinçage permet un second contact de même durée. Pour chaque concentration, 2–4 expériences sont nécessaires.

L'activité de l'utérus est évaluée en multipliant l'amplitude moyenne des contractions par leur nombre total durant les 15 dernières min de la seconde période de contact; elle est comparée à celle manifestée en absence du produit. Les pourcentages d'inhibition des contractions par rapport au témoin sont alors calculés et les effets des produits exprimés en concentrations inhibitrices 50 [35].

#### *Modèle des implants à la carragénine chez le rat*

Un exsudat inflammatoire est induit chez des rates Wistar C.F. (180 ± 20 g) anesthésiées au chloral (300 mg·kg<sup>-1</sup> *i.p.*), par implantation sous-cutanée d'éponges stériles en polyuréthane (19 ± 1 mg) imprégnées d'une solution de carragénine à 1% dans du soluté de NaCl à 9‰. Les produits étudiés sont administrés en *i.m.*, 1 h avant implantation, puis 5 h et 22 h après. Les éponges, prélevées après 24 h, sont immergées dans une solution saline héparinée (2 UI/ml) contenant de l'indométacine (1 µg/ml), puis comprimées, le liquide obtenu étant alors centrifugé. Les prostaglandines extraites du surnageant à pH 3 par du chloroforme sont, après évaporation puis reprise par du liquide de Krebs, dosées sur côlon superfusé de rat; on détermine le nombre de leucocytes du culot à l'aide d'un compteur (Coultronic, S.A.), après dilution [36].

#### *Activité cyclooxygénasique de broyat de poumon de cobaye*

La technique utilisée est une adaptation de celle de Vane [37] qui utilise comme source d'enzyme un homogénat de poumon de cobaye et apprécie, sur côlon superfusé de rat, la quantité de prostaglandines formées.

Les modifications apportées concernent, d'une part le remplacement du tampon Bücher par une solution de saccharose 0,25 M pour l'obtention de l'homogénat et, d'autre part une centrifugation supplémentaire (à 900 × g pendant 5 min) du milieu réactionnel dilué par du NaCl à 9‰ afin d'éviter toute activité contracturante due aux protéines coagulées.

#### *Activité lipoxygénasique de trachée de cobaye*

Les contractions de la trachée de cobaye induites par l'acide arachidonique en présence d'un inhibiteur de la cyclooxygénase sont dues à la biosynthèse de leucotriènes. La technique employée dérive de celle de Saad et Burka [34], mais la concentration en calcium est de 2,2 mM et la contraction induite par l'acide arachidonique est mesurée après 15 min.

### Références

- Ploquin J., Sparfel L., Le Baut G., Welin L., Petit J. Y. & Henry N. (1973) *Eur. J. Med. Chem.* 8, 350
- Ploquin J., Sparfel L., Le Baut G., Welin L., Petit J. Y. & Henry N. (1974) *Eur. J. Med. Chem.* 9, 519
- Ploquin J., Sparfel L., Le Baut G., Floc'h R., Welin L., Petit J. Y. & Henry N. (1976) *Eur. J. Med. Chem.* 11, 407
- Ploquin J., Le Baut G., Floc'h R., Leblois D., Welin L. & Petit J. Y. (1982) *Eur. J. Med. Chem.* 17, 149
- Precigoux G., Cotrait M., Leblois D., Le Baut G. & Courant J. (1987) *Acta Cryst. (sous presse)*
- Ploquin J., Sparfel L., Le Baut G. & Floc'h R. (1980) *J. Heterocycl. Chem.* 961
- Wolfe J. F., Portlock D. E. & Feuerbach D. J. (1974) *J. Org. Chem.* 39, 2006
- Lombardino J. (1967) *J. Org. Chem.* 32, 1988
- Ho T. L. & Olah G. A. (1976) *Angew. Chem.* 88, 847
- Fieser L. & Fieser M. (1967) in: *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., New York, p. 66
- Cheng A. C. & Castagnoli N. Jr. (1984) *J. Med. Chem.* 27, 513
- Frey V. (1942) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 75, 445
- Taurins A. (1977) *Can. J. Chem.* 55, 3587
- Nicolet B. H. & Bender J. A. (1967) *Org. Synth.* (Gilman H. & Blatt A. H., eds.), coll. vol. I, 2nd edn, John Wiley and Sons, New York, p. 410
- Campbell T. W., Cinsigh R. & Schmid H. (1953) *Helv. Chim. Acta* 36, 1489
- Van Der Zanden J. M. & De Brils G. (1949) *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 68, 261
- Buchard C. A. (1957) *J. Org. Chem.* 22, 592
- Fritsch P. (1896) *Liebigs Ann. Chem.* 296, 344
- Bhattacharjee D. & Popp F. D. (1980) *J. Pharm. Sci.* 69, 120
- Blicke F. F. & Smith F. D. (1929) *J. Amer. Chem. Soc.* 51, 1868
- Williams F. J., Relles H. M., Manello J. S. & Donahue P. E. (1977) *J. Org. Chem.* 42, 3423
- Brevet français (1968) Paris, 7 601 M, Roussel-Uclaf
- Vene J. & Tirouflet J. (1954) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 211
- Vene J., Tirouflet J. & Carrie R. (1952) *C. R. Acad. Sci (Paris)* 234, 2704
- Bailey D. M. & Johnson R. E. (1970) *J. Org. Chem.* 35, 3574
- Gardent J. (1965) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 419
- Vogel A. I. (1967) in: *Practical Organic Chemistry*, 3rd edn, Longmans, Green and Co., London, p. 984
- Chema G., Rotberg Y. & Oskaja V. (1968) *Latv. P.S.R. Zinat. Akad. Vestis Kim. Ser.* 466
- Ploquin J., Sparfel L., Le Baut G. & Floc'h R. (1980) *J. Heterocycl. Chem.* 997
- Haddock R. E., Jeffery D. J., Lloyd J. A. & Thawley A. R. (1984) *Xenobiotica* 14, 327
- Wiseman E. H. & Lombardino J. G. (1982) in: *Chronicles of Drug Discovery* (Bindra J. S. & Lednicer D., eds.), Wiley-Interscience, New York, p. 173
- Kuchar M., Reijholec V. & Nemecek O. (1982) *Drugs Future* 7, 179
- Petit J. Y., Henry N. & Welin L. (1977) *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 230, 279
- Saad M. H. & Burka J. F. (1984) *Eur. J. Pharmacol.* 100, 13
- Cashin C. H. & Clegg J. B. (1983) *Br. J. Pharmacol.* 79, 380 p.
- Higgs G. A., Flower R. J. & Vane J. R. (1979) *Biochem. Pharmacol.* 28, 1959
- Vane J. R. (1971) *Nat. New Biol.* 231, 232