

New sulfonylurea torasemide derivatives as potential antihypertensive drugs.

Masereel B.J.*, Pirotte B.*, Schynts M.*, Ferrari P.°, Thunus P. , Delarge J.*

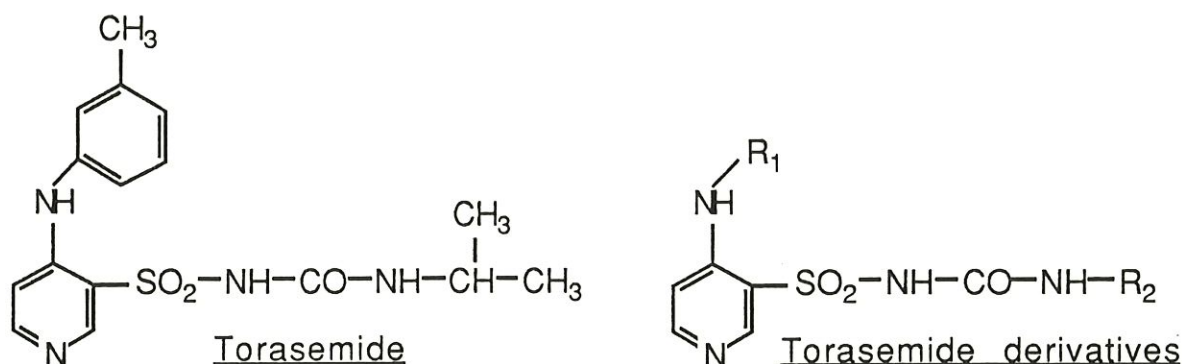
*Laboratoire de Chimie Pharmaceutique , Université de Liège , Belgique

°Farmitalia Carlo Erba, Via Carlo Imbonati, Milano

+Laboratoire de Chimie Analytique, Université de Liège, Belgique

Le cotransport $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ qui au niveau rénal contribue entre autres à la réabsorption de sodium est également un des principaux transports ioniques érythrocytaires. Ce cotransport , inhibé par les diurétiques de l'anse tel le bumétanide, le furosémide ou le torasémide est beaucoup plus actif sur les rats "Milan" hypertendus (MHS) que sur leurs homologues normotendus (MNS). Cette souche de rats MHS représente par ailleurs un modèle génétique intéressant d'hypertension artérielle.

Une nouvelle classe de sulfonylurées diurétiques "high ceiling" dérivés du torasémide a donc été évaluée sur sa capacité à inhiber la prise de ^{86}Rb insensible à l'ouabaine par les érythrocytes de rats MHS et MNS.



Cette évaluation a permis d'établir les concentrations inhibitrices 50% (IC 50) d'un grand nombre de dérivés et de dégager les relations structure-activité (SAR) nécessaires pour obtenir des produits à haute affinité et donc potentiellement antihypertenseurs. En effet, le remplacement du m-toluyll du torasémide par un cyclo-alkyl (R1: $\text{C}_6 - \text{C}_8$) et l'incorporation de l'azote terminal du groupement sulfonylurée au sein d'un cycle hydrocarbonné saturé (R2 : $\text{C}_5 - \text{C}_6$) permet d'obtenir des molécules hautement actives et de confirmer l'hypothèse selon laquelle ces sulfonylurées se fixeraient au cotransport par l'intermédiaire d'une liaison ionique du groupement $-\text{SO}_2-\text{N}-\text{CO}-$ et par l'interaction des radicaux R1 et R2 avec deux poches hydrophobes du récepteur.

Remerciements : Nous remercions le Fonds National de la Recherche Scientifique dont l'un de nous (P.B.) est Chargé de Recherches de cette Institution.