

MOLECULES HYBRIDES ENTRE LES MODULATEURS ALLOSTERIQUES POSITIFS DES RECEPTEURS AMPA ET LES INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE

Résumé : Les ISRS sont des molécules utilisées dans le traitement de la dépression. En dépit des bons résultats qu'offrent les médicaments actuellement commercialisés, ils ont une période de latence avant de voir apparaître les premiers signes bénéfiques sur la maladie. D'autre part, il a été démontré que 20 % des personnes traités par un ISRS montrent une résistance à ce type de composés. Pour contrer ces phénomènes ou du moins tenter de les réduire, il apparaît intéressant de synthétiser de nouvelles molécules. Les modulateurs allostériques positifs des récepteurs AMPA sembleraient, quant à eux, être impliqués de façon prépondérante dans le développement du système nerveux central et pourraient jouer un rôle important dans le traitement de différentes pathologies incluant la dépression. Le travail décrit dans ce manuscrit présente la synthèse de composés hybrides possédant une partie ISRS et une autre modulatrice allostérique positive des récepteurs AMPA. Avec ces structures, nous espérons obtenir des molécules plus puissantes et plus efficaces dans le traitement de la dépression. Dans cette optique, nous nous sommes basés sur la fluoxétine pour constituer la composante ISRS et sur une structure benzothiadiazine 1,1-dioxyde pour la composante AMPA. Deux modèles ont ensuite été sélectionnés pour unir ces deux pharmacophores, un modèle imbriqué et un modèle juxtaposé (**Figure a**).

Les pharmacomodulations réalisées autour de ces deux modèles concernent la nature du lien qui unit les deux pharmacophores, la nature du substituant porté par l'azote en position 4, la longueur et la ramification de la chaîne latérale portée en position 7 (pour le modèle imbriqué) et la modulation de la substitution du cycle phénylique porté en position 7 (pour le modèle juxtaposé).

Les premiers résultats pharmacologiques générés ont démontré que s'il était possible de maintenir une activité ISRS intéressante avec des composés hybrides, l'introduction d'une chaîne *O*-alkyle ou *N*-alkyle en position 7 (modèle imbriqué) engendrait la perte totale d'activité AMPA. Pour le groupement alkyle porté par l'azote en position 4, il apparaît que le

méthyle soit plus approprié que l'éthyle. En ce qui concerne l'inhibition de la recapture de la sérotonine, il semble que les amines secondaires portées sur la chaîne latérale soient plus favorables à l'activité que les amines primaires. Etant donné que l'activité AMPA est la plus délicate à maintenir, des composés possédant uniquement la composante AMPA ont été également synthétisés afin de voir lesquels seraient les plus actifs. Parmi eux, seules les molécules porteuses en position 7 d'un groupement ester phénylique diversement substitué (modèle juxtaposé) ont apporté des informations intéressantes pour l'activité ; les autres composés, quant à eux, se sont montrés totalement inactifs. De plus, il apparaît que la meilleure position de substitution sur le cycle phénylique est la position *ortho* et que celle-ci doit être préférentiellement substituée par des groupements alkyles ou *O*-alkyles courts.

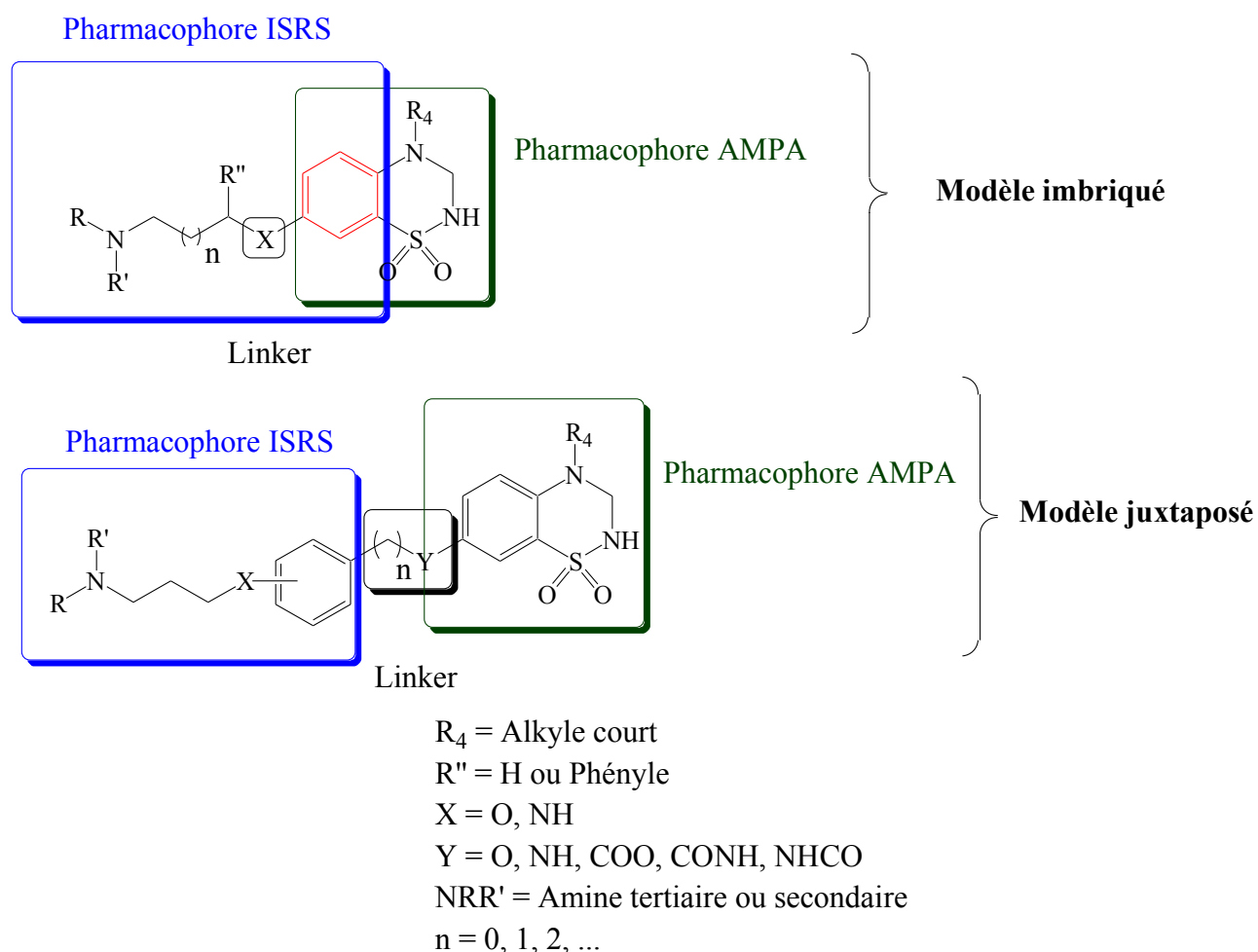


Figure a