

Nouveaux agents anti-inflammatoires en série *N*-(4-pyridyl)alcanesulfonamide

Renard J.-F.[†], Lecomte F.[‡], de Leval X.[†], Hubert P.[‡] et Pirotte B.[†]

[†]Centre interfacultaire de recherche du médicament (CIRM), Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Université de Liège, Av. de l'Hôpital 1, B-4000 Liège, Belgique.

[‡]Centre interfacultaire de recherche du médicament (CIRM), Laboratoire de Chimie Analytique, Université de Liège, Av. de l'Hôpital 1, B-4000 Liège, Belgique.

Le *N*-(3-phénylamino-4-pyridinyl)trifluorométhanesulfonamide ou FJ 29 est un dérivé pyridinique du nimésulide, un anti-inflammatoire non stéroïdien COX-2 préférentiel retiré du marché belge pour cause de toxicité hépatique. L'isostère pyridinique FJ 29 a présenté un potentiel inhibiteur *in vitro* des deux isoformes de COXs supérieur à la molécule originale de même qu'un important potentiel anti-inflammatoire *in vivo*.¹ Ce composé a cependant présenté un ratio de sélectivité envers la COX-2 relativement faible.

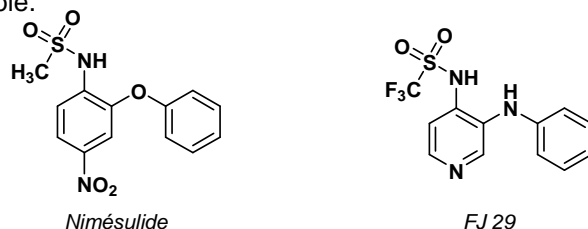


Figure 1. Structure chimique du nimésulide et de composé FJ 29

Nous avons donc réalisé la synthèse de nouveaux dérivés pyridiniques du nimésulide en conservant le motif de type *N*-(3-phénylamino-4-pyridinyl)sulfonamide afin d'obtenir de nouvelles molécules originales présentant une puissante activité inhibitrice des cyclooxygénases et un profil COX-2 préférentiel.

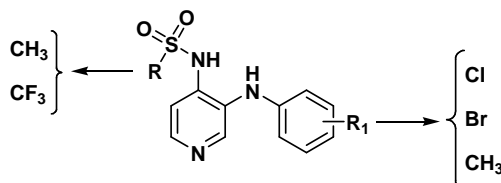


Figure 2. Structure chimique des dérivés pyridiniques du nimésulide en série *N*-(3-phénylamino-4-pyridinyl)sulfonamide

Le potentiel inhibiteur des COXs des composés a été évalué en utilisant un test sur sang total d'origine humaine, tandis que le potentiel anti-inflammatoire a été déterminé au moyen d'un modèle de pleurésie induite à la carragénine λ chez le rat. La concentration plasmatique en drogue obtenue lors des expérimentations *in vivo* a été mesurée par LC après traitement des échantillons sur des cartouches SPE.

Les diverses expérimentations réalisées autour des dérivés pyridiniques du nimésulide nous ont permis de mettre en évidence des composés présentant une forte activité inhibitrice de COXs *in vitro* de même qu'un important potentiel anti-inflammatoire *in vivo*.² Les dosages plasmatiques ont montré également un profil pharmacocinétique différent pour le nimésulide et ses dérivés pyridiniques.

Références

- (1) Julémont F., et al., Design, synthesis, and pharmacological evaluation of pyridinic analogues of nimesulide as cyclooxygenase-2 selective inhibitors. *J Med Chem*, 2004. **47**(27): p. 6749-59.
- (2) Renard J.-F., et al., Pyridine analogues of nimesulide: design, synthesis, and *in vitro* and *in vivo* pharmacological evaluation as promising cyclooxygenase 1 and 2 inhibitors. *J Med Chem*, 2009. **52**(19): p. 5864-71.