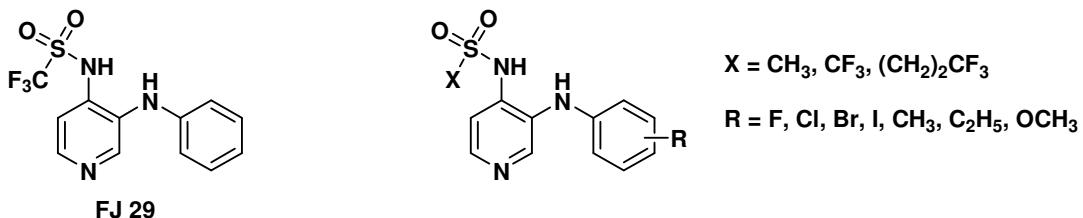


Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de N-(pyridin-4-yl)alcanesulfonamides en tant qu'inhibiteurs de cyclooxygénases

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

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

Les cyclooxygénases (COXs) sont des enzymes dont il existe deux isoformes impliquées dans la synthèse des prostanoïdes. Une surproduction de ces derniers est observée dans diverses conditions pathologiques dont notamment l'inflammation et le cancer. Le *N*-(3-phénylamino-4-pyridinyl)trifluorométhanesulfonamide ou FJ 29 a préalablement été identifié comme un puissant inhibiteur des COXs *in vitro* possédant un important potentiel anti-inflammatoire *in vivo* bien qu'il présente une faible sélectivité envers la COX-2 (fig.1).¹ Diverses modulations ont été réalisées et les composés obtenus ont été évalués dans plusieurs modèles pharmacologiques.² Ainsi, le potentiel inhibiteur des COXs *in vitro* et l'activité anti-inflammatoire *in vivo* de ces composés ont été déterminés de même que leur activité inhibitrice de la migration leucocytaire et la quantité de drogue présente au niveau plasmatique au terme des expérimentations *in vivo*.



FJ 29

Figure 1 : Structure chimique du composé FJ 29 et de ses analogues monosubstitués

Les résultats obtenus nous ont incité à réaliser de nouveaux dérivés portant deux substituants sur le cycle benzénique (fig.2). Les substituants retenus sont deux groupements méthyles ou un groupement méthyle et un atome d'halogène.

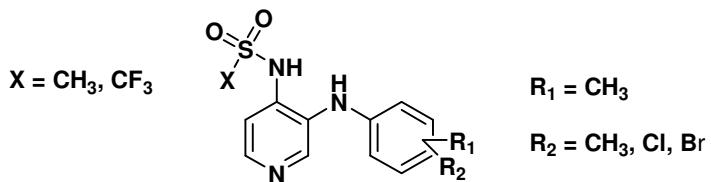


Figure 2 : Structure chimique des dérivés disubstitués au niveau du cycle benzénique

L'introduction d'un second substituant au niveau du cycle benzénique a permis d'accroître l'activité inhibitrice des COXs par rapport au dérivé monosubstitué correspondant. De plus, certains de ces dérivés possèdent également un ratio de sélectivité envers la COX-2 exacerbé par rapport à leur analogue portant un seul substituant au niveau du cycle benzénique.

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.