

EVALUATION DE L'ACTIVITE VASODILATRICE DES DERIVES DE 3,4-DIHYDROPYRIMIDIN-2-(1H)-ONE PORTANT DES FRACTIONS UREE, THIOUREE OU SULFONYLUREE

HABILA Tahir^{1,2*}, STITI Mohamed-ZakariaStiti¹, BOUHEDJA Mourad¹, LAHREM Ouahida²,
BEN-MHANI Rouaa², KHELILI Smail¹

¹Laboratoire de Phytochimie et de Pharmacologie, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes et Informatique, Université Mohamed Seddik BenYahia, B.P. 98 Ouled Aissa, 18000 Jijel, Algeria.

²Département des sciences exactes. Ecole normale supérieure de boussada, gazza, Bousaada 28001 Msila, Algeria.

Code CCO1

Email* : tahir_ess@yahoo.ca

Introduction & Objectifs :

Les inhibiteurs des canaux calciques voltage-dépendants (VGCCB) appartiennent à une grande classe des médicaments utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires, telles que l'hypertension artérielle, l'angine de poitrine et les arythmies cardiaques¹. Les VGCCB sont classés en dihydropyridines ou non-dihydropyridines². Le cycle de dihydropyrimidine est un bioisostère de cycle des dihydropyridines, caractérisé par une très bonne activité de blocage des canaux calciques, ce qui les rend utilisables comme antihypertenseurs^{3,4}. L'objectif de ce travail est la synthèse des nouveaux analogues de DHPM bioactif, et l'analyse de l'effet myorelâchant sur l'aorte de rat (**Figure 1**).

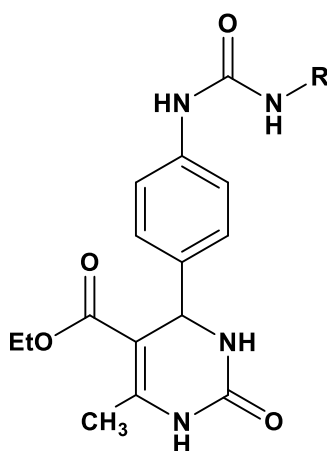


Figure1. Structures générales des molécules cibles.

Méthodologie (Matériel et méthodes):

Les structures des produits synthétisés ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques IR, RMN¹H, RMN¹³C et l'analyse élémentaire.

Les composés synthétisés ont été testés sur des anneaux d'aortes de rats adultes Wistar de 230 à 340 g après dissection du rat et récupération de l'aorte thoracique, cette dernière est coupée en morceaux de 2 à 3 mm, contracte et est induite par une solution de KCl de concentration 30 mM. Les résultats obtenus sont exprimés sous forme d'EC50 (en µM) pour chaque produit. Pour déterminer le mécanisme d'action, les expériences ont été répétées sur des anneaux aortiques préalablement contractés avec KCl 30 mmol/L, en présence de glibenclamide





10 $\mu\text{mol/L}$, d'une part, et d'autre part, sur des anneaux aortiques préalablement contractés avec KCl 80 mmol/L. Nous avons utilisé comme molécule de référence le diazoxide et la nifédipine en tant que vasodilatateur.

Résultats et Discussion :

Les résultats ont montré que la plus part des urées et thiourées ont présenté une très bonne activité vasodilatatrice dont le plus efficace, Le composé **6f** était le vasodilatateur le plus puissant ($\text{EC}_{50} = 0,983 \pm 0,061\mu\text{M}$) et s'est avéré être un bloqueur des canaux calciques voltage-dépendants. Les composés portant une fonction sulfonylurée était tous inactifs. Nous attribuons cette inactivité à leur nature acide ce qui suggèrerait que la forme active doit être neutre comme ça était le cas dans cas similaire dans des travaux antérieurs⁵⁻⁷.

Conclusion :

En conclusion, les résultats obtenus avec le composé **6f** montré un effet vasorelaxant très puissant ($\text{EC}_{50} = 0,983 \pm 0,061\mu\text{M}$). Ces constatations nous permettent définir le profil pharmacologique de cette molécule comme un bloqueur des canaux calciques voltage-dépendants comme la nifédipine (un bloqueur des canaux calciques voltage-dépendant).

Mots clés:

3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones, bloqueurs de canaux calciques, activité vasodilatatrice, urée, thiourée, sulfonylurée.

Références bibliographiques

1. Grossman, E.; Messerli, F. H. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2006, 49(1), 16.
2. Kumar, R.; Kaur, B.; Bajaj, V. J. *Pharmacol. Pharmacother.* 2013, 4 (1), 64.
3. Cho, H.; Ueda, M.; Shima, K.; Mizuno, A.; Hayashimatsu, M.; Ohnaka, Y.; Takeuchi, Y.; Hamaguchi, M.; Aisaka, K. *J. Med. Chem.* 1989, 32 (10), 2399.
4. Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* 1991, 34 (2), 806.
5. Akika, F.-Z.; Kihal, N.; Habila, T.; Avramova, I.; Suzer, S.; Pirote, B.; Khelili, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2013, 34 (5), 1445.
6. Bouider, N.; Fhayli, W.; Ghandour, Z.; Boyer, M.; Harrouche, K.; Florence, X.; Pirote, B.; Lebrun, P.; Faury, G.; Khelili, S. *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 23 (8), 1735.
7. Bouhedja, M.; Peres, B.; Fhayli, W.; Ghandour, Z.; Boumendjel, A.; Faury, G.; Khelili, S. *Eur. J. Med. Chem.* 2018, 144, 774.

