



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Synthèse et affinité de fixation aux récepteurs d'hormones stéroïdes humains de 3-phénoxy-4-hydroxycoumarines et de 3-phénoxy-4-phénylcoumarines



Synthesis and binding affinity to human steroid hormone receptors of 3-phenoxy-4-hydroxycoumarins and 3-phenoxy-4-phenylcoumarins

R. Bakhchinian^a, F. Bouchoux^b, S. Kirkiacharian^{a,*}

^a Laboratoire de chimie thérapeutique, faculté de pharmacie de Paris Sud, 5, rue Jean-Baptiste-Clément, 92296 Chatenay-Malabry cedex, France

^b Laboratoires Sanofi, 101, route de Noisy, 93230 Romainville cedex, France

Reçu le 14 mars 2017 ; accepté le 27 avril 2017

Disponible sur Internet le 12 juin 2017

MOTS CLÉS

Phénoxcoumarines ;
Récepteurs
d'hormones
stéroïdes ;
Affinité de fixation

Résumé La synthèse et l'étude de l'affinité de fixation aux récepteurs humains des glucocorticoïdes, minéralcorticoïdes, androgènes, estrogènes et de la progestérone de 3-phénoxy-4-hydroxy-coumarines et de 3-phénoxy-4-phénylcoumarines a été réalisée. Elle indique l'absence d'affinité de fixation des tous ces dérivés pour les récepteurs des glucocorticoïdes et minéralcorticoïdes et une affinité de fixation non sélective pour les récepteurs des androgènes, des estrogènes et de la progestérone dans le cas des 3-phénoxy-4-phénylcoumarines.

© 2017 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : kirkiacharian_serge@yahoo.fr (S. Kirkiacharian).

KEYWORDS

Phenoxycoumarins;
Steroid hormone
receptors;
Binding affinity

Summary The synthesis and the study of the binding affinity to human receptors of glucocorticoids, mineralcorticoids, androgens, estrogens and progesterone of 3-phenoxy-4-hydroxycoumarins and 3-phenoxy-4-phenylcoumarins were performed. It shows the absence of any binding affinity of all these derivatives to glucocorticoid and mineralcorticoid receptors and a non-selective binding affinity to androgen, oestrogen and progesterone receptors with 3-phenoxy-4-phenyl-coumarins.

© 2017 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le cancer du sein est l'une des tumeurs les plus fréquentes chez la femme et de nombreuses études ont montré que l'exposition aux estrogènes constitue un facteur d'induction du cancer du sein hormono-dépendant. Une approche efficace pour la prévention et le traitement adjuvant de ce type de tumeur va donc avoir pour objectif de bloquer l'action des estrogènes. Cependant, ces hormones, jouent un rôle important dans le maintien des fonctions reproductrices normales de l'organisme, contribuant à l'augmentation de la densité minérale du tissu osseux, à l'amélioration du profil des lipides sériques et à l'abaissement des risques d'accidents cardiovasculaires [1–4]. Il est donc important de disposer de substances permettant de bénéficier simultanément des effets favorables des estrogènes sur certains tissus cibles et de leur blocage sur le tissu mammaire. Ces substances sont d'autant plus intéressantes qu'elles sont utiles pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme [5] ou plus tardive chez l'homme en raison du vieillissement de la population, conséquence de l'allongement de la durée de vie [6]. Les recherches poursuivies pour répondre à ces besoins ont permis d'accéder aux modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes (SERMs) [7–9]. Le premier représentant de cette famille est le tamoxifène **1**, exerçant comme pour l'œstradiol, des activités agonistes contribuant à l'augmentation de la densité minérale du tissu osseux [10,11], à l'amélioration du profil des lipides sériques et à l'abaissement des risques d'accidents cardiovasculaires et antagoniste pour les cancers du sein hormono-dépendants. Toutefois, son emploi pour des traitements au long cours n'est plus retenu actuellement en raison de ses effets inducteurs de la prolifération de l'endomètre [12,13]. Diverses recherches se sont ainsi développées en vue de la mise au point de nouveaux SERMs, présentant une activité favorable pour le traitement de l'ostéoporose et pour celui des cancers du sein hormono-dépendants [14]. Elles ont conduit à la mise sur le marché du raloxifène suivi par le lasofoxifène et le bazedoxifène [15]. L'activité des estrogènes sur le tissu osseux serait en relation avec leur propriété d'abaisser la synthèse de cytokines pro-inflammatoires tels que $IL-\alpha$, $IL-\beta$, $IL-6$, de cytokines inflammatoires tel que $TGF-\beta$ [16], ainsi que par leur effet régulateur de l'expression de différents membres de la superfamille de $TNF-\alpha$ intervenant sur l'activité des ostéoclastes [17].

Notons qu'à côté de la calcitonine et des biphosphonates, exerçant une action inhibitrice de la résorption osseuse par les ostéoclastes, le traitement de l'ostéoporose

post-ménopausique fait appel au traitement hormonal substitutif (THS) par les estrogènes associés ou non à un progestatif, initié après un contrôle rigoureux et sous surveillance, afin d'éviter le risque de croissance d'une tumeur estrogène-dépendante. Plus récemment, la thérapeutique de l'ostéoporose s'est enrichie avec le dénosumab, anticorps monoclonal humanisé exerçant une action inhibitrice du ligand de RANK (RANKL, ou ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire Kappa B) en vue d'empêcher son action favorisant la résorption osseuse par les ostéoclastes [18].

De précédents travaux consacrés aux dérivés substitués en position 3 de coumarines du type **3** [19] et du coumestrol **4** [20] ont révélé la présence d'une activité estrogène chez ces dérivés, attribuée à leur analogie structurale avec l'œstradiol (Fig. 1). D'autre part, des études de relation entre la structure et l'activité de fixation de diverses

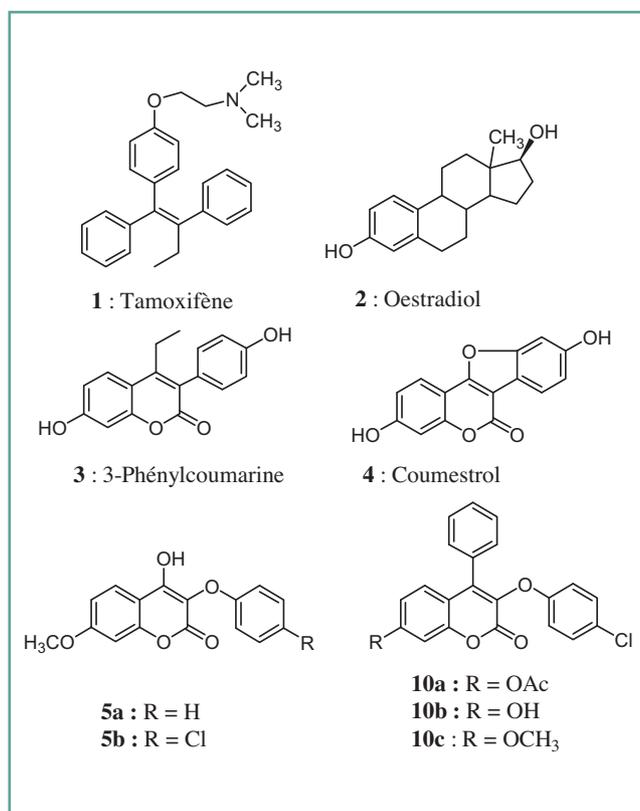


Figure 1. Structures de référence.
Reference structures.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5546951>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5546951>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)