

5-imidazol-1-yl-1H-benzimidazoles inhibiteurs de l'interleukine-1 : une nouvelle voie pour le traitement de l'arthrose

Guillaume De Nanteuil* directeur de division chimie médicinale, **Bernard Portevin*** chef d'études scientifiques, **Armel Fradin**** chef de projets pharmacologie, **Jacqueline Bonnet**** directeur de division rhumatologie

Summary : *5-imidazol-1-yl-1H-benzimidazoles as Interleukin-1 inhibitors : a key approach in the search of new treatments for osteoarthritis*

Interleukin-1 plays a major role in the destruction of the cartilageneous tissues. This cytokine has been shown to be involved in the synthesis of prostaglandins and metalloproteinases, which are implicated in the degradation of the main components of cartilage. The synthesis and pharmacological evaluation of a new series of 5-imidazol-1-yl-1H-benzimidazoles has been performed. Oral administration of 100 mg/kg of the compounds to mice allowed the selection of several derivatives possessing inhibitory activities on IL-1 plasmatic levels. ED₅₀ between 5 and 30 mg/kg were obtained. Compound 45 was then evaluated in the collagen-induced arthritis model in the mouse : given orally at 50 mg/kg.day for 14 days, 45 significantly reduced the pathology. More interestingly, 45 disclosed potential cartilage sparing properties by significantly restoring glycosaminoglycans and hydroxyproline levels, markers of cartilage activity strongly decreased by the pathology. Based on these favorable biological properties, 45 may have use as a treatment for osteoarthritis.

Mots clés : *Arthrose, Interleukine-1, 5-imidazol-1-yl-1H-benzimidazole, arthrite au collagène.*

Key-words : *Osteoarthritis, Interleukin-1, 5-imidazol-1-yl-1H-benzimidazole, collagen-induced arthritis.*

Le diagnostic actuel de l'arthrose (osteoarthritisme) repose essentiellement sur son évaluation radiologique : pincement de l'interligne articulaire avec développement anormal de l'os sous-jacent ; sclérose, kystes, ostéophytes. Mais cette évaluation ne représente que la conséquence d'une dégradation articulaire originelle, et il n'existe qu'une faible corrélation entre l'importance de l'atteinte radiologique et les symptômes cliniques (douleur, raideur, handicap fonctionnel). De plus, plusieurs difficultés propres à cette pathologie en compliquent l'évaluation et le suivi :

- le manque d'une définition claire des conditions pathologiques,
- pas de critères de diagnostic,
- différences selon les articulations touchées,

Guillaume de Nanteuil est le lauréat 1999 du prix de chimie industrielle de la division Chimie organique.

* Division D de Chimie Médicinale et **Division de Rhumatologie
Institut de Recherche Servier,
11, rue des Moulineaux, 92150 Suresnes.
Tél. : 01.55.72.22.34. Fax : 01.55.72.24.30.
E-mail : gdenante@netgrs.com

• l'évolution lente du processus et le manque de moyen d'évaluation de la progression.

L'importance de l'impact et du coût de cette pathologie en fait, à côté du cancer et des maladies cardiovasculaires, l'une des trois causes majeures de souffrance et d'invalidité dans les pays développés. Parmi les facteurs de risque, on peut citer l'âge, les prédispositions génétiques (hanche), l'obésité, les traumatismes, etc.

Structure du cartilage

Le cartilage est un tissu conjonctif dont la structure est spécifiquement adaptée à la charge. Il est caractérisé par une absence d'innervation et de vascularisation (figure 1).

• Sa cellule, le chondrocyte, dont le volume atteint à peine 1 % du volume total, est isolé dans sa matrice dont il assure le renouvellement et la qualité par son activité métabolique.

• La matrice est formée d'eau (75 %) et d'éléments fibreux : collagène

(80-90 %) et protéoglycane (figure 2). Le collagène, essentiellement de type II, qui donne sa forme et sa résistance au tissu, est constitué d'un fin réseau de fibres entrelacées, emprisonnant les agrégats de protéoglycane. Ceux-ci, agrégés en masse sous forme d'agrégats sont spécialisés dans les propriétés biochimiques et biomécaniques du cartilage et, par leur forte concentration en charges négatives, en contrôlent la teneur ionique. Ils servent de détecteur au chondrocyte, très sensible à tout changement de son environnement physicochimique (hydratation, ionisation, pH, pression osmotique). C'est ainsi que, sous l'effet d'une charge, une déshydratation de la matrice se produit, entraînant une augmentation de la concentration en protéoglycane, suivie d'une augmentation de la pression osmotique péricellulaire et d'une diminution du pH intracellulaire.

Moyens thérapeutiques actuels

Faute de traitements médicamenteux véritablement efficaces, un ensemble de

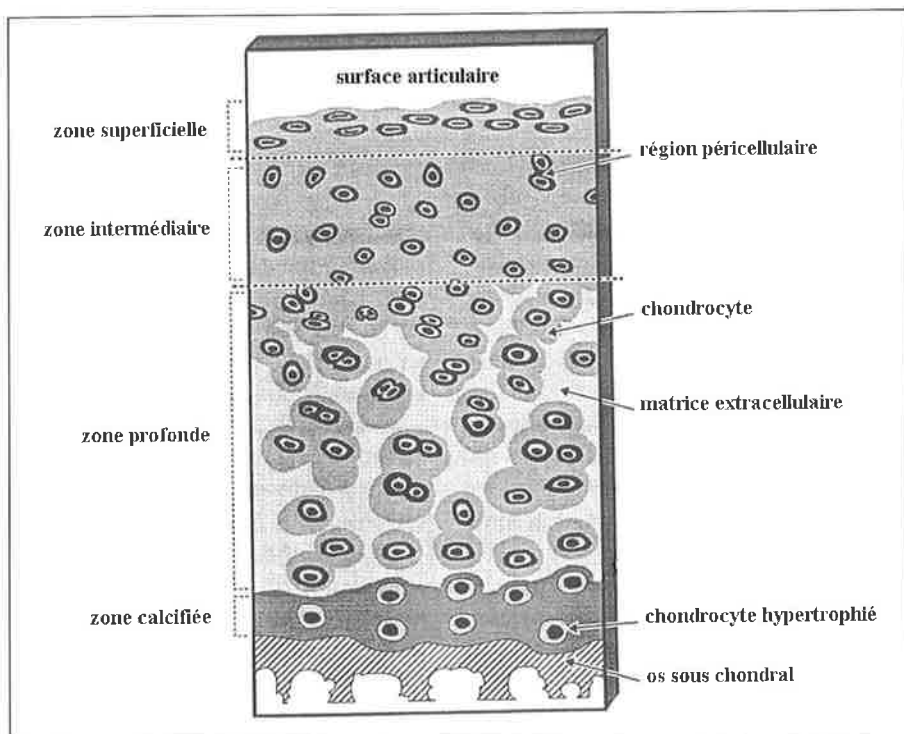


Figure 1 - Cartilage articulaire adulte [1].

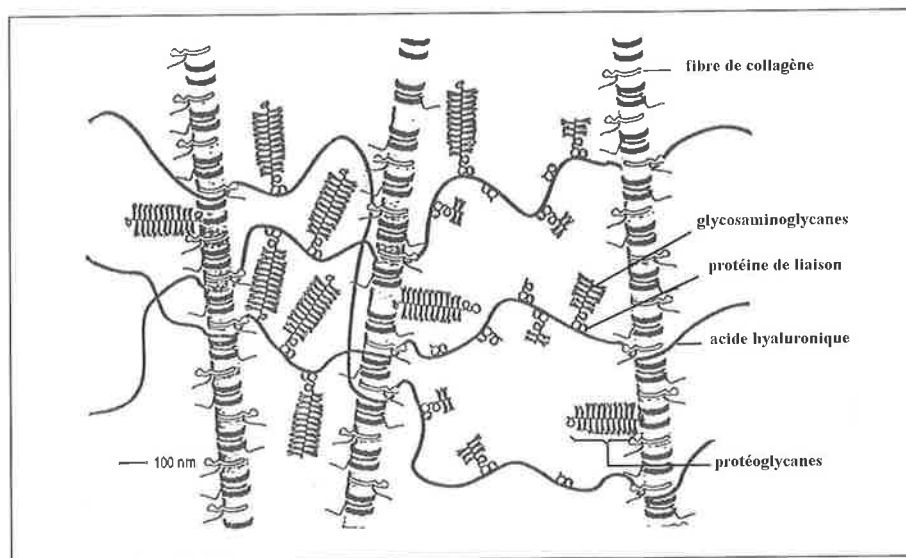


Figure 2 - Les deux principaux constituants de la matrice du cartilage : les fibres de collagène et les agrégats de protéoglycans [1].

moyens thérapeutiques est utilisé : réduction du poids corporel, utilisation d'une canne, exercice physique, etc. La symptomatologie de l'arthrose étant dominée par la douleur, les **antalgiques** et les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** sont largement prescrits, bien que pour certains, un effet nocif sur l'évolution de la pathologie ait été rapporté. En intra-articulaire, on administre des **corticoïdes**, mais également des **lubrifiants articulaires** comme l'acide hyaluronique. Les **agents chon-**

droprotecteurs ont un intérêt controversé : glycosaminoglycans, extraits de cartilage, glucosamine sulfate, etc. Enfin, la **diacérhéine** est décrite pour ses effets anticataboliques du cartilage et ses propriétés inhibitrices de la production de l'Interleukine-1.



Cibles biologiques pour la recherche d'antiarthrosiques

Il existe théoriquement deux possibilités d'intervention thérapeutique :

- Freiner le catabolisme excessif du cartilage arthrosique entraînant sa dégradation.

- Réparer le cartilage altéré par une stimulation appropriée de l'anabolisme.

1- Deux types de cibles biologiques peuvent être aujourd'hui raisonnablement envisagées pour une recherche d'agents capable de freiner la dégradation :

- Les cytokines, en particulier l'Interleukine-1 et le TNF (Tumor Necrosis Factor), facteurs de régulation de l'homéostasie du cartilage, en particulier en situation inflammatoire.

- Les métalloprotéases, dont l'activité se trouve augmentée dans le cartilage arthrosique sont en majeure partie responsables de sa dégradation. Un déséquilibre entre leur sécrétion par le chondrocyte et celle de leurs inhibiteurs naturels serait à l'origine de ce catabolisme anormal. Les collagénases sont les métalloprotéases les plus spécifiques du tissu conjonctif.

2- Les substances reconnues pour stimuler l'anabolisme du cartilage altéré sont principalement des facteurs de croissance comme l'IGF-1 ou le TGF β qui stimule la prolifération des chondrocytes), des hormones comme la calcitonine, ou encore des glycosaminoglycans ou des sucres polysulfatés.

L'Interleukine-1 (IL-1)

Une des premières cytokines découvertes, l'IL-1 a très tôt été reconnue pour son activité catabolique sur le cartilage [2]. L'IL-1 existe sous deux formes, l'IL-1 α et l'IL-1 β . Elles sont produites essentiellement par les cellules de la lignée monocyttaire, mais aussi par différents autres types cellulaires comme le chondrocyte, qui lorsqu'il est arthrosique, présente davantage de récepteurs à l'IL-1 que dans une situation physiologique. L'IL-1 est biosynthétisée à partir d'un précurseur de 31 kD, qui est dégradé par des protéases (ICE, ou Interleukin Converting Enzyme) pour fournir la

forme active de 17,5 kD. Il existe deux récepteurs à l'IL-1 (IL-1R) dont l'antagoniste (IL-1Ra) est l'inhibiteur naturel [3]. *In vitro* comme *in vivo*, cette molécule est capable d'inhiber la dégradation pathologique du cartilage. De plus, des injections intraarticulaires d'IL-1Ra humain recombinant dans un modèle d'arthrose chez le chien ont provoqué une diminution de la progression des lésions au niveau du cartilage [4].

L'IL-1 exerce :

- Une stimulation de la sécrétion de prostaglandines et de plusieurs protéases : sérines protéases comme l'activateur du plasminogène ou la plasmine, métalloprotéases (MMP) comme les collagénases (MMP 1 et 13) ou la stromélysine (MMP 3).

- Une inhibition de la synthèse des glycosaminoglycanes.

L'IL-1 est un puissant inducteur de sa propre synthèse et de celle d'autres cytokines proinflammatoires, dont le TNF α et l'IL-6, tous deux exerçant des effets délétères sur le cartilage.

Étude de composés inhibiteurs des effets de l'IL-1

L'évaluation pharmacologique *in vitro* est basée sur un modèle cellulaire dans lequel est dosée l'IL-1 produite par des cellules de la lignée monocyttaire humaine THP-1 stimulées par le LPS (lipopolysaccharide) et l'interféron γ . L'approche *in vivo* consiste à étudier les modifications des taux d'IL-1 circulante (et simultanément ceux de TNF α) après induction des cytokines par injection de LPS à des souris préalablement sensibilisées au muramyl dipeptide (MDP). Brièvement (*schéma 1*), 10 mg/kg de MDP sont injectés aux animaux par voie intrapéritonéale, suivis deux heures trente plus tard par l'administration du composé par voie orale à la dose de 100 mg/kg. Après trente minutes, 1 mg/kg de LPS est injecté *iv* ; les dosages plasmatiques d'IL-1 β et de

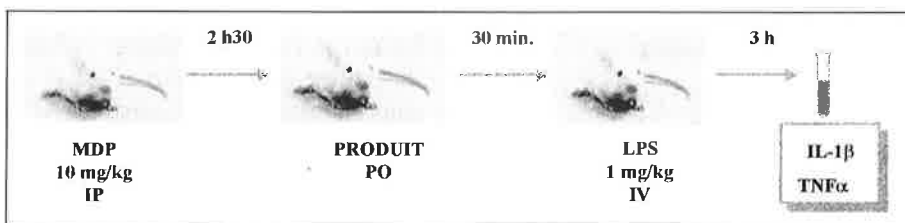


Schéma 1 - Protocole d'étude *in vivo* pour les substances inhibitrices d'IL-1.

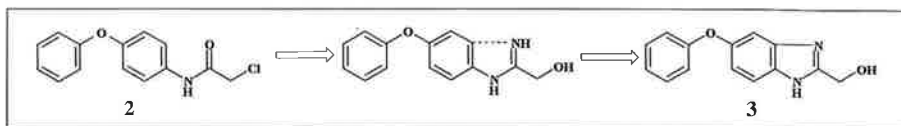
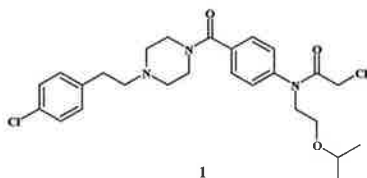


Schéma 2 - Modification du chlorométhyl benzamide 2 en 2-hydroxyméthyl benzimidazole 3.

TNF sont réalisés 3 heures plus tard. Ce test *in vivo* s'est révélé être plus reproductible pour l'évaluation des composés synthétisés que le test *in vitro*, dont les résultats ne seront donc pas présentés ici.

Démarche chimique. Très peu de molécules inhibitrices des effets de l'IL-1 ont été jusqu'à aujourd'hui documentées dans la littérature. Lorsque nous avons débuté le projet en 1993, notre attention avait été attirée par un brevet de Ciba [5] qui décrivait une classe de composés exemplifiés ici par **1** comme inhibiteurs de la biosynthèse de l'IL-1.

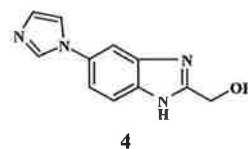


Nous possédions au laboratoire un certain nombre de dérivés comprenant une fonction chloro méthyl amide : testé *in vivo*, le composé **2** (*schéma 2*) s'est révélé porteur d'une encourageante activité, diminuant les taux circulants d'IL-1 de 35 % après administration orale de 100 mg/kg. Dans le but d'originaliser cette structure, la modification suivante a été réalisée : le groupement benzamido a été cyclisé en benzimidazole en jouant sur l'analogie électronique et stérique qui existe entre une fonction carbonyle et une imine, comme indiqué dans le *schéma 2*. Par la même occasion, nous avons cherché à nous débarrasser de la fonction chlorométhylamide et de ses potentialités alkylantes : l'atome de chlore a donc été remplacé par un certain nombre d'autres fonctions : hydroxy, thiol, amino, ammonium quaternaire, trifluorométhyle, méthoxy. La puissance de

ces composés s'est révélée assez moyenne puisque le plus actif fournit une diminution des taux d'IL-1 de 23 % : il s'agit du composé **3**, substitué en position 2 sur le noyau benzimidazole par une fonction hydroxyméthyle.

Néanmoins, ce résultat nous a semblé suffisamment prometteur pour que nous poursuivions les synthèses autour du composé **3**. L'étape suivante a consisté à effectuer des modifications structurales en position 5 sur le benzimidazole central : si le remplacement de l'atome d'oxygène du pont éther par d'autres hétéroatomes n'a pas permis d'obtenir de meilleur résultat, la substitution du groupement phénoxy dans sa totalité par un hétérocycle azoté (le premier essai a été réalisé avec le noyau imidazole) fournit **4** dont l'activité inhibitrice des taux d'IL-1 est améliorée (46 %).

Le composé **4** a donc constitué le véritable point de départ d'une nouvelle série chimique à propriétés inhibitrices de l'activité des cytokines [6]. Dans la suite de cet article, nous allons passer en revue les modulations structurales effectuées à partir de ce dérivé pour tenter d'optimiser son profil antiinflammatoire et chondroprotecteur.



Synthèse des composés

La préparation des dérivés de benzimidazole s'effectue dans la grande majorité des cas selon le *schéma 3* ; l'hétérocycle azoté (Het) est condensé avec la 2-nitro-5-chloro aniline dans le diméthylformamide en présence de carbonate de potassium à 130 °C pendant 48 heures [7]. Les rendements varient avec la nature de l'hétérocycle, mais sont de l'ordre de 50 %. La réduction du groupement nitro s'effectue, soit par hydrogénation catalytique sous 4 kg/cm² en présence de palladium sur charbon dans un mélange eau-dioxane à

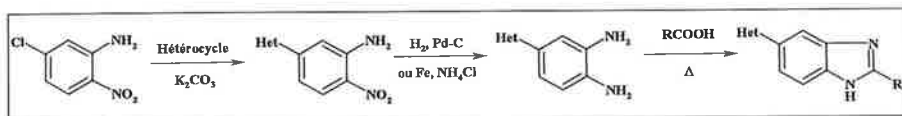
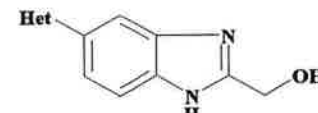



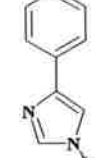


Schéma 3.

température ambiante, soit par action du fer en présence de chlorure d'ammonium : dans un mélange éthanol-eau, on porte la réaction au reflux pendant 3 heures pour obtenir la 1, 2-phénylène diamine substituée en position 4 par l'hétérocycle azoté. Les rendements sont compris entre 50 et 80 % selon l'hétérocycle. Cet intermédiaire clé est ensuite cyclisé avec une importante variété d'acides carboxyliques, pour fournir en une étape le composé souhaité : la réaction s'effectue par chauffage au reflux dans l'acide chlorhydrique 4 N pendant 24 heures en moyenne en présence d'un excès de l'acide carboxylique. Selon l'acide utilisé, les rendements sont compris entre 10 et 80 %. Quelques étapes de déprotection ou d'hydrolyse sont parfois nécessaires en fin de synthèse pour certains composés ; elles ne posent néanmoins aucun problème de mise en œuvre et les rendements sont satisfaisants.

Tableau I.

		
Composé ^a	Het	Baisse des taux circulants d'IL-1β %
4		46
5		28
6		62
7		41

^a Sauf indication contraire, les produits sont administrés par voie orale à la dose de 100 mg/kg.

Résultats et discussion

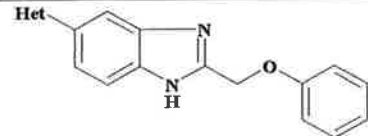


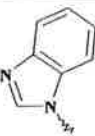
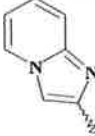


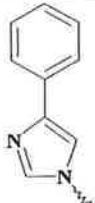


Les premières modifications structurales effectuées dans cette série ont concerné l'hétérocycle en position 5 sur le benzimidazole central. Pour les composés qui possèdent une fonction hydroxyméthyle en position 2 du benzimidazole (tableau I), on s'aperçoit que le remplacement de l'imidazole du composé 4 par un second noyau benzimidazole (5), ou par un imidazole substitué en position 4 par un noyau phényle (7), n'améliore pas l'activité. Seul le remplacement de l'imidazole par un noyau phényle dans le composé 6 apporte une amélioration intéressante de l'inhibition de l'IL-1, avec 62 % de diminution des taux circulants.

Le remplacement de la chaîne hydroxyméthyle en position 2 du benzi-

midazole central par une fonction phénoxy-méthyle (tableau II) améliore l'activité inhibitrice d'IL-1 puisqu'on passe d'une inhibition de 46 % pour le composé 4 à 64 % pour le dérivé 8. Par contre, on constate que des modifications identiques à celles effectuées plus haut sont beaucoup moins intéressantes, en particulier les composés 9 et 10 sont partiellement ou totalement inactifs. Le remplacement de l'imidazole de 4 par un pyrrole (13), un thiazole (15), ou un triazole (16) fait également chuter l'activité, de même que l'introduction de groupements aromatiques ou pseudo-aromatiques bicycliques comme pour les composés 12 ou 14. On peut donc, en fonction de l'ensemble des résultats présentés dans les tableaux I et II conclure que le meilleur groupement à inclure en position 5 du benzimidazole central reste le noyau imidazole. C'est donc à partir du composé 8 que les modulations suivantes ont été effectuées.

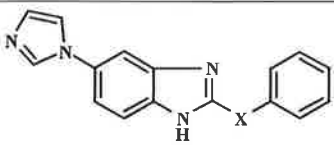
Les variations suivantes (tableau III) concernent le groupement X qui relie la

Tableau II.

					
Composé ^a	Het	Baisse des taux circulants d'IL-1β %	Composé ^a	Het	Baisse des taux circulants d'IL-1β %
8		64	13		11
9		13	14		59
10		3	15		30
11		22	16		23
12		22			

^a Sauf indication contraire, les produits sont administrés par voie orale à la dose de 100 mg/kg.

Tableau III.

					
Composé ^a	X	Baisse des taux circulants d'IL-1 β %	Composé ^a	X	Baisse des taux circulants d'IL-1 β %
8	CH ₂ O	64	21	CH ₂ CONH	54
17	CH ₂ S	75	22	CH ₂ NHCO	43
18	CH ₂ SO ₂	36	23	CH ₂ NHSO ₂	56
19	CH ₂ NH	65	24	CHCH ₃ O (S)	44
20	CH ₂ NCH ₃	51 ^b	25	CHCH ₃ O (R)	43

^a Sauf indication contraire, les produits sont administrés par voie orale à la dose de 100 mg/kg.

^b Valeur obtenue après administration de 20 mg/kg du composé à tester.

position 2 du benzimidazole central au noyau aromatique (CH₂-O pour **8**). Des études préliminaires avaient montré que :

- la suppression de X,
- une augmentation du nombre de groupements méthylènes (CH₂-CH₂-O),
- la disubstitution du groupement méthylène, pour donner un groupement gem-diméthyle,

étaient des modifications très néfastes pour l'inhibition de l'IL-1.

Par contre, le remplacement de l'oxygène par un atome de soufre donne le dérivé **17** dont l'activité est légèrement supérieure à celle du composé **8** (72 % d'inhibition vs 64 %). Lorsque le groupement thiol est oxydé en sulfone (**18**), l'activité inhibitrice d'IL-1 diminue. Le remplacement de l'oxygène par une amine secondaire fournit **19** dont l'activité est comparable à celle de **8** ; par contre, lorsque X comprend une amine tertiaire, l'activité est améliorée puisque 51 % d'inhibition sont obtenus après administration de 20 mg/kg seulement du composé **20**. Lorsque l'oxygène est remplacé par une fonction amide (**21** et **22**) ou par une fonction sulfonamide (**23**), l'activité est maintenue quoique inférieure à celle de **8**. Enfin, la substitution du groupement méthylène par un méthyle donne deux énantiomères **24** et **25** dont l'activité est comparable et légèrement inférieure à celle du composé leader **8**.

Un certain nombre de modifications ont ensuite été réalisées au niveau du noyau phényle (tableau IV) : certaines

d'entre elles sont clairement délétères pour l'activité comme la saturation complète du noyau aromatique pour donner **51**. Il en est de même si ce noyau phényle est substitué en positions 2 ou 4 par de gros groupements polaires de type amide (**32**), ester (**33**), acide carboxylique (**34** et **36**), acide hydroxamique (**35**), ou sulfonamide (**37**). Pour des substituants de taille moins importante, l'activité est, soit maintenue, soit diminuée en partie, sans que l'on puisse véritablement établir de relation entre la nature et/ou la position du substituant d'une part et l'activité inhibitrice de l'IL-1 d'autre part. Ainsi, seule la substitution en position 4 par un atome de fluor permet de conserver pour le dérivé **26** une activité comparable à celle du composé non substitué **8**. Les substituants de taille supérieure (Cl, OH, OCH₃) fournissent des composés moins actifs (**27**, **28**, **29**). La substitution en position 2 est plus encourageante : le composé **30** est équipotent avec les deux leaders **8** et **17**. **31**, substitué en position 3 sur le noyau phényle, est moins actif. Les résultats obtenus

avec les composés disubstitués sur le noyau phényle sont également très contrastés : la dichloro substitution, soit en 2, 4 (**38**), soit en 2, 6 (**39**), est délétère pour l'activité ; les composés **40**, **41**, et **42** permettent de déterminer l'importance de l'hétéroatome central sur l'activité du dérivé 2, 6-diméthoxyphényl : si **40** (X = O) est un composé puissant fournissant 56 % d'inhibition à la faible dose de 20 mg/kg, son homologue soufré (**41**) a curieusement été trouvé totalement dénué d'activité. Par contre, une forte activité inhibitrice est retrouvée avec le dérivé azoté **42** (46 % d'inhibition à 20 mg/kg). La baisse des taux d'IL-1 est également fortement accentuée pour **43** dans lequel l'un des groupements méthoxy est remplacé par un méthyle (68 % de baisse des taux d'IL-1 à la dose de 50 mg/kg) ; quand on revient à un hétéroatome central oxygéné, on obtient avec **44** un produit très intéressant qui fournit 85 % d'inhibition des taux d'IL-1 plasmatiques. L'activité chute néanmoins avec l'homologue soufré **45**, de même lorsqu'on encombre les positions en ortho (**46**). Le composé soufré **47** disubstitué en positions 3 et 4 présente également une intéressante activité avec une inhibition de 66 %. Par contre le composé **48**, disubstitué en position 3 et 5 par des groupements trifluorométhyles, est totalement inactif. Les composés trisubstitués **49** et **50** sont moins actifs, l'encombrement stérique devenant sans doute là encore trop important.

Pour les composés fournissant un résultat encourageant sur la diminution des taux d'IL-1 dans le test d'évaluation préliminaire, des études dose-effet ont été entreprises (tableau V et figure 3) afin de calculer une dose efficace 50 (ED₅₀). On remarque que les produits les plus puissants à une concentration donnée ne fournissent pas

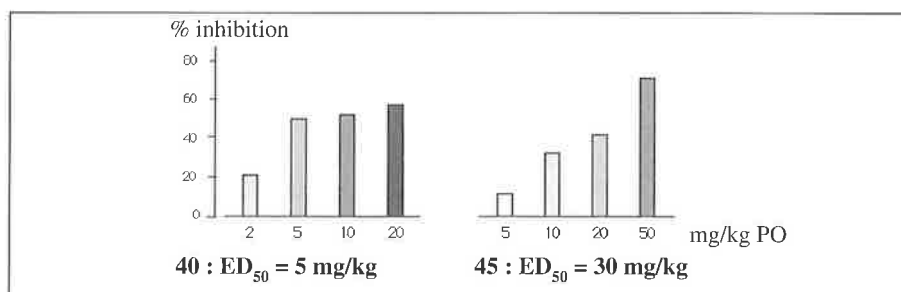


Figure 3 - Inhibition de l'IL-1 β plasmatique chez la souris ; études dose-effet.

Tableau IV.

Composé ^a	X	Ar	Baisse des taux circulants d'IL-1 β (%)	Composé ^a	X	Ar	Baisse des taux circulants d'IL-1 β (%)
4	O		64	38	O		45
17	S		72	39	O		30
26	O		58	40	O		56 ^c
27	O		40	41	S		in
28	S		34	42	N-CH		46 ^c
29	O		36	43	N-CH		68 ^d
30	S		61	44	O		85
31	O		49	45	S		59
32	S		in ^b	46	O		45
33	S		21	47	S		66
34	O		in	48	O		in
35	O		in	49	O		46
36	S		in	50	O		55
37	S		23	51	O		38

^a Sauf indication contraire, les produits sont administrés par voie orale à la dose de 100 mg/kg.

^b in : inactif.

^c Valeur obtenue après administration de 20 mg/kg du composé à tester.

^d Valeur obtenue après administration de 50 mg/kg du composé à tester.

Tableau V.

Composé	Baisse des taux circulants d'IL-1 β ED ₅₀ (mg/kg)	Baisse des taux Circulants de TNF ED ₅₀ (mg/kg)
8	40	nd ^a
17	30	10
20	20	10
40	5	3
43	30	20
44	75	17
45	30	10

^a nd : non déterminé

forcément les doses efficaces 50 les plus faibles : le composé **43**, avec 68 % d'inhibition après administration de 50 mg/kg seulement, donne une ED₅₀ de 30 mg/kg comparable aux résultats obtenus avec les composés **8**, **17** et **45**. Le dérivé **44** (85 % d'inhibition à 100 mg/kg) donne une ED₅₀ de 75 mg/kg seulement. Les dérivés **20** et surtout **40** sont des composés puissants donnant des ED₅₀ inférieures ou égales à 20 mg/kg. Les régressions de doses pour **40** et **45** apparaissent sur la figure 3. Les ED₅₀ obtenues pour l'inhibition du TNF sont indiquées dans le tableau V : plusieurs composés présentent une ED₅₀ égale à 10 mg/kg, mais **40** apparaît comme étant l'inhibiteur mixte des deux cytokines le plus puissant avec des ED₅₀ pour l'IL-1 et le TNF de 5 et 3 mg/kg respectivement. Les composés **17**, **20** et **45** sont également des inhibiteurs mixtes, bien que préférentiels pour le TNF. Ces résultats encourageants nous ont conduits à sélectionner ces quelques composés pour être étudiés sur des modèles chroniques d'inflammation dans lesquels est mise en évidence une dégradation des tissus osseux et cartilagineux.

Arthrite au collagène chez la souris

L'arthrite au collagène est, avec l'arthrite à l'adjuvant de Freund, un modèle chronique permettant d'évaluer l'activité anti-inflammatoire d'un composé [8]. De plus, en prélevant les tissus (os, cartilage) à la fin de l'expérience, on peut évaluer l'activité protectrice tissulaire des substances tes-

tées. Les souris (DBA1, 10 semaines) sont sensibilisées au collagène bovin de type II dans l'adjuvant de Freund, 3 semaines avant l'injection déclenchante de collagène II et de LPS. Les produits sont administrés quotidiennement par voie orale pendant 14 jours. Le poids corporel est suivi tout le long de l'expérience, et permet d'obtenir une première idée de la tolérance du composé testé. Les modifications de l'atteinte articulaire au niveau des pattes, quantifiées par l'attribution d'un score, traduisent le potentiel antiinflammatoire du composé. Enfin, la mesure des taux de glycosaminoglycane (GAG) et d'hydroxy proline (OH-PRO) patellaires, mesures respectives des protéoglycane et du collagène, fournissent une évaluation de la puissance du composé comme chondroprotecteur (figure 4). Le composé 45, administré pendant 14 jours à la dose de 50 mg/kg par voie orale ne provoque pas de dimi-

nution du poids corporel par rapport aux témoins arthritiques, ce qui signe une bonne tolérance du produit. L'atteinte articulaire est significativement diminuée avec réduction des scores d'environ 50 %. Enfin, après administration de 45, les taux de GAG et d'OH-PRO sont restaurés au niveau des témoins absolus, ce qui laisse entrevoir une très intéressante activité de ce composé en tant qu'inhibiteur de la dégradation du cartilage induite par la pathologie.

Conclusion

L'IL-1 est reconnue comme l'un des médiateurs centraux de la dégradation du cartilage ; nous avons montré ici qu'il était possible d'interagir au moyen de structures hétérocycliques simples pour diminuer les taux d'IL-1 circulante. Plusieurs composés dérivés du 5-imidazol-1-yl-benzimidazole ont

montré une activité puissante sur la réduction de ces taux. Les meilleurs composés ont ensuite été testés sur un modèle chronique d'inflammation et de dégradation du cartilage. Le composé 45 a montré dans le modèle de l'arthrite au collagène une activité protectrice vis-à-vis de l'atteinte articulaire inflammatoire ; de plus, 45 possède des propriétés protectrices du cartilage puisqu'il restaure les taux des deux constituants de la matrice cartilagineuse qui sont dégradés au cours de l'arthrite. Ce composé constitue donc un candidat potentiel pour le traitement des maladies dégénératives du cartilage comme l'arthrose.

Remerciements

Madame Danièle Pommier, qui a réalisé la synthèse de la grande majorité des molécules décrites dans cet article, est chaleureusement remerciée pour la qualité de son travail.

Références

- [1] Poole A.R., Rizkalla G., Reiner A., Ionescu M., Bogoch E., *Trends in Research and Treatment of Joint Diseases*, Springer Verlag, Tokyo, 1992, p. 3.
- [2] Dingle J.T., *The Strangeways Research Laboratory. Annual Report, 1986*, p. 22.
- [3] Pelletier J.-P., Caron J.P., Evans C., Robbins P.D., Georgescu H.I., Jovanovic D., Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., *Arthritis Rheum.*, 1997, 40, p. 1012.
- [4] Caron J.P., Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., Tardif G., Mineau F., Geng C., Pelletier J.-P., *Arthritis Rheum.*, 1996, 39, p. 1535.
- [5] Ferrini P.G., *Brevet Européen*, 1993, EP 606824.
- [6] De Nanteuil G., Portevin B., Bonnet J., Fradin A., *Brevet Européen*, 1997, EP 894795.
- [7] Ohmori J., Sakamoto S., Kubota H., Shimizu-Sasamata M., Okada M., Kawazaki S., Hidaka K., Togami J., Furuya T., Murase K., *J. Med. Chem.*, 1994, 37, p. 467.
- [8] Courtenay J.S., Dallman M.J., Dayan A.D., Martin A., Mosedale B., *Nature*, 1980, 283, p. 666.

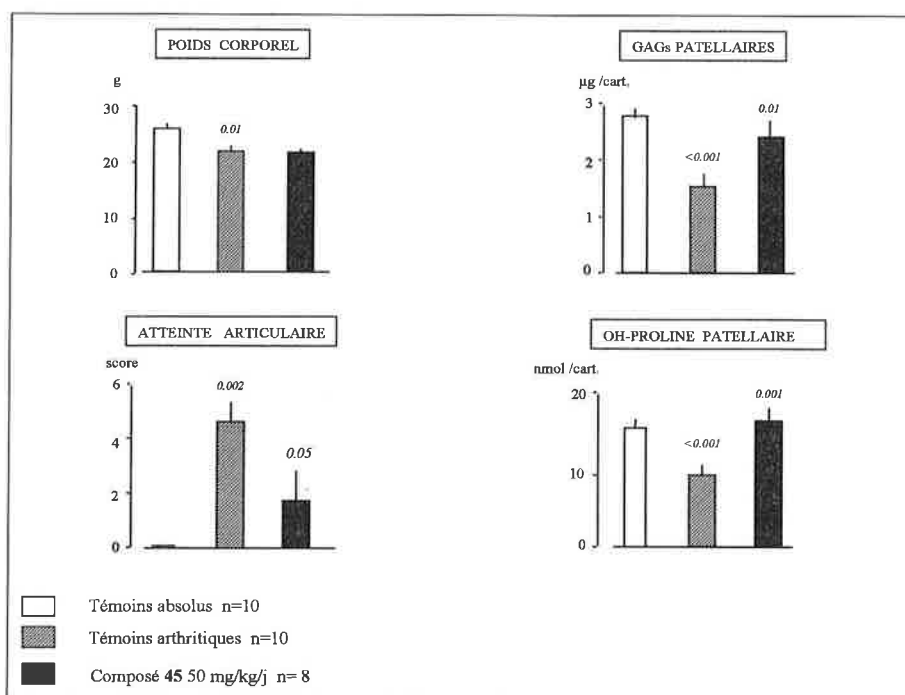


Figure 4 - Arthrite au collagène chez la souris : traitement avec le composé 45 administré oralement entre J 22 et J 35.