

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université de Jijel – Faculté des sciences

Département de Chimie

Mémoire

En vue d'obtention du diplôme de Magistère en chimie

Option : Chimie pharmaceutique

Présentée par

Samia ABDELAZIZ

**Synthèse et évaluation pharmacologique
d'analogues ouverts de dihydrobenzopyranes
comportant une fonction amide**

Soutenue publiquement : le 10/07/2006

Devant le Jury :

Dr. LEGHOUCHI ESSAÏD	M.C	U. Jijel	Président
Dr. KHELILI SMAÏL	M.C	U. Jijel	Rapporteur
Dr. BELGHOBSI MABROUK	M.C	U. Jijel	Examineur
Dr. YAHIA ABDELOUHAB	M.C	C.U. Oum El-Bouaghi	Examineur



جامعة جيجل
المكتبة المركزية
العدد: 053

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

615/1

Université de Jijel – Faculté des sciences
Département de Chimie

Mémoire

En vue d'obtention du diplôme de Magistère en chimie

Option : Chimie pharmaceutique

Présentée par

Samia ABDELAZIZ

Synthèse et évaluation pharmacologique
d'analogues ouverts de dihydrobenzopyranes
comportant une fonction amide

Soutenue publiquement : le 10/07/2006

Devant le Jury :

Dr. LEGHOUCI ESSAÏD	M.C	U. Jijel	Président
Dr. KHELILI SMAÏL	M.C	U. Jijel	Rapporteur
Dr. BELGHOBSI MABROUK	M.C	U. Jijel	Examineur
Dr. YAHIA ABDELOUHAB	M.C	C.U. Oum El-Bouaghi	Examineur

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA CHÈRE MÈRE

A MES CHÈRES SŒURS AMEL & NISSA

A MA SŒUR FÉRIAL & SES ENFANTS

ET A TOUTES MES AMIES (IS).

Table des matières

Objectif et nature de recherche.....	1
Analyse Bibliographique.....	3
A. Pharmacologie.....	4
I. Structure des canaux potassiques ATP – dépendants.....	5
I.1. Introduction	5
I.2. Structure des Kir	6
I.3. Structure des SUR	6
II. Canaux potassiques ATP – dépendants et sécrétion d’insuline.....	8
III. Classification des canaux potassiques.....	9
III.1. Canaux potassiques voltage – dépendants.....	9
III.1.1. Canaux potassiques I_{KV}	9
III.1.2. Canaux potassiques I_R/I_{KI}	9
III.1.3. Canaux potassiques I_A à courant transitoire	9
III.2. Canaux potassiques sensibles aux ions calcium.....	9
III.2.1. Canaux potassiques à grande conductance.....	10
III.2.2. Canaux potassiques à moyenne conductance	10
III.2.3. Canaux potassiques à basse conductance	10
III.3. Canaux potassiques couplés à des récepteurs membranaires.....	10
III.3.1. Canaux potassiques à courant M.....	10
III.3.2. Canaux potassiques auriculaires	10
III.4. Canaux potassiques spécifiques.....	10
III.4.1. Canaux potassiques sensibles à l’ATP.....	10
III.4.2. Canaux potassiques activés par le sodium.....	11
III.4.3. Canaux potassiques désactivés par la 5HT via l’AMP _C	11

IV. Modulateurs des canaux potassiques K_{ATP}	11
IV.1. Ouvreurs des canaux potassiques K_{ATP}	11
IV.1.1. Dérivés de l'acide nicotinique	11
IV.1.2. Les benzopyranes	12
IV.1.3. Les cyanoguanidines	14
IV.1.4. Les thioformamides	14
IV.1.5. Les 1, 2, 4-benzothiadiazine-1, 1-dioxydes	15
IV.1.6. Les pyridothiadiazines	16
IV.2. Bloqueurs des canaux potassiques K_{ATP}	17
IV.2.1. Bloqueurs des canaux potassiques K_{ATP} à effet hypoglycémiant	17
a. Sulfonylurées de première génération.....	17
b. Sulfonylurées de deuxième génération.....	18
c. Mécanisme d'action.....	19
c – 1. Intrapancréatique.....	19
c – 2. Extrapancréatique.....	19
e. Utilisation thérapeutique.....	19
f. Effets indésirables.....	20
IV.2.2. Les sulfonylthiourées	20
IV.2.3. Bloqueurs des canaux potassiques K_{ATP} à effet antiarythmique	20
V. Diurèse : définitions et rappels physiologiques	21
V.1. Mécanismes d'excrétion rénale	21
V.1.1. Filtration glomérulaire	21
V.1.2. Réabsorption et excrétion tubulaires	22
V.1.3. Réabsorption du sodium	22
a. Tube contourné proximal	23
b. Anse de Henlé.....	24
c. Tube contourné distal-tube collecteur	24
V.1.4. Excrétion du potassium	25
V. 2. Diurétiques : principe et classification	25

V.2.1. Principe	25
V.2.2. Classification des diurétiques	25
V.2.2.1. Diurétiques agissant au niveau du tube proximal	26
V.2.2.2. Diurétiques agissant au niveau de l'anse de Henlé.....	26
V.2.2.3. Diurétiques agissant au niveau du tube contourné distal	28
V.2.2.4. Diurétiques agissant au niveau du canal collecteur	29
B. Partie chimique	31
I. Méthodes de synthèse des amides	32
II. Généralités	32
III. Synthèse des amides à partir des chlorures d'alcyle.....	32
IV. Synthèse des amides à partir des anhydrides d'acides	33
V. Synthèse des amides à partir des esters	35
VI. Synthèse des amides à partir des acides carboxyliques et carboxylates	
d'ammonium	36
VII. Synthèse des amides à partir des α - cétonitriles	36
Partie expérimentale	38
I. Partie expérimentale	40
L1. Produits et solvants utilisés	40
L2. Méthodes d'analyse et matériels... ..	40
a. Spectrométrie infrarouge	40
b. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire HRMN	40
c. Analyse élémentaire.....	41
d. Point de fusion	41
e. Chromatographie sur couche mince	41
I.3. Désignation et nomenclature des composés synthétisés	41
II. Synthèse des molécules cible.....	42
II.1. Stratégie de synthèse.....	42
II.2. Schéma de synthèse.....	42

III. Mode opératoire générale relatif aux composés synthétisés	44
IV. Etude spectrale des composés synthétisés.....	56
B. Etude pharmacologique... ..	61
I. Etude pharmacologique <i>in vivo</i>	62
I.1. Matériels et méthodes... ..	62
I.2. Préparation des solutions administrées... ..	62
I.2.1. Préparation des solutions des composés synthétisés	62
I.2.2. Préparation des solutions administrées aux rats témoins	62
I.3. Evaluation de l'effet diurétique... ..	62
I.3.1. Administration par voie orale	63
I.3.2. Administration par voie intrapéritonéale... ..	63
I.4. Evaluation de l'effet des composés sur la glycémie... ..	63
I.4.1. Administration par voie orale	64
I.4.2. Administration par voie intrapéritonéale... ..	64
I.5. Etude de l'effet des composés sur les taux urinaires du sodium, du potassium et d'acide urique	65
II. Les dosages	65
II.1. Dosage de l'acide urique	65
a. Principe du dosage	65
b. Mode opératoire	65
II.2. Dosage de sodium-potassium	66
III. Etude pharmacologique <i>in vitro</i>	66
Résultats & Discussion	67
1. Variation de la glycémie en fonction du temps après administration par voie orale... ..	68
2. Variation de la glycémie en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale	72
3. Variation de la diurèse en fonction du temps après administration par voie orale	76

4. Variation de la diurèse en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale	85
5. Taux de sodium-potassium dans les urines après traitement par voie orale... ..	94
6. Taux urinaire de sodium – potassium après traitement par voie intrapéritonéale	97
7. Taux de l'acide urique dans les urines après traitement par voie orale... ..	100
8. Taux de l'acide urique dans les urines après administration par voie intrapéritonéale	102
9. Comparaison entre l'activité diurétique d'analogues ouverts de dihydrobenzopyranes portant différentes fonctions... ..	105
10. Taux de sécrétion résiduelle d'insuline (test <i>in vitro</i>).....	106
Conclusion & Perspectives	108
Références bibliographiques	109
Annexe des spectres	120

Introduction
Objectif et nature
De la recherche

Objectif et nature de la recherche :

Les études chimiques et pharmacologiques sur de nouveaux analogues de dihydrobenzopyranes sont en plein essor. Les années 90 ont été marquées par des avancées majeures dans la synthèse d'analogues du Cromakalim, une dihydrobenzopyrane, donnant l'accès à de nombreuses molécules intéressantes [1] tant sur le plan pharmacologique que thérapeutique. Ces dernières activent les canaux potassiques ATP-dépendants de plusieurs types de tissus.

Dans ce travail de recherche, notre but est d'élaborer, en suivant la même stratégie, la synthèse d'analogues ouverts de dihydrobenzopyranes, comportant un reste amide (Fig. 1), puis nous allons entamer l'étape d'évaluation pharmacologique des composés synthétisés sur des modèles animaux selon des protocoles d'évaluation standards, afin d'estimer leur effet hypoglycémiant et diurétique éventuels. Notons qu'une fonction amide est un bioisostère de la fonction sulfonyle.

En outre nous essayerons d'établir la relation "structure – activité " et de déterminer les caractéristiques structurales nécessaires à l'activité de ces composés dans un sens ou dans un autre, à savoir le type de substituant sur le cycle aromatique et la position la plus favorable ainsi que l'influence de la longueur de chaîne du radical alkoxy sur l'effet pharmacologique. Ceci sera discuté en détails plus loin dans ce mémoire.

Par ailleurs les dihydrobenzopyranes tel le Cromakalim sont des activateurs de ces canaux, mais sont surtout actifs sur ceux des muscles vasculaires lisses et du muscle lisse cardiaque. Des études récentes ont démontré que des analogues ouverts de dihydrobenzopyranes comportant un reste sulfonyle sont dotés de propriétés hyperglycémiantes et diurétiques très intéressantes *in vivo* [2]. Des études plus poussées sont en cours de réalisation sur ce type de composés.

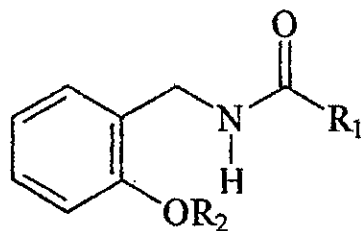


Fig. 1 : Structure chimique générale des composés cible.

Analyse
Bibliographique

A. Partie
Pharmacologique

I. Structure des canaux potassiques ATP – dépendants :

I.1. Introduction :

Dans les années précédentes, des chercheurs découvrirent un courant potassique qui sortait du cardiocyte quand la concentration de l'adénosine 5-phosphate (ATP) diminuait, et caractérisèrent ce courant au niveau du canal isolé. Ce canal fut alors appelé canal potassique sensible à l'ATP intracellulaire ou canal K_{ATP} [3].

Dans les cellules excitables, le potentiel membranaire de repos est régulé par les canaux K_{ATP} .

Les bloqueurs du canal potassique, induisent une dépolarisation de la cellule, ceci active des canaux calciques voltage-dépendants et l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire déclenche selon le tissu considéré un effet physiologique bien déterminé (Fig. 2) [4].

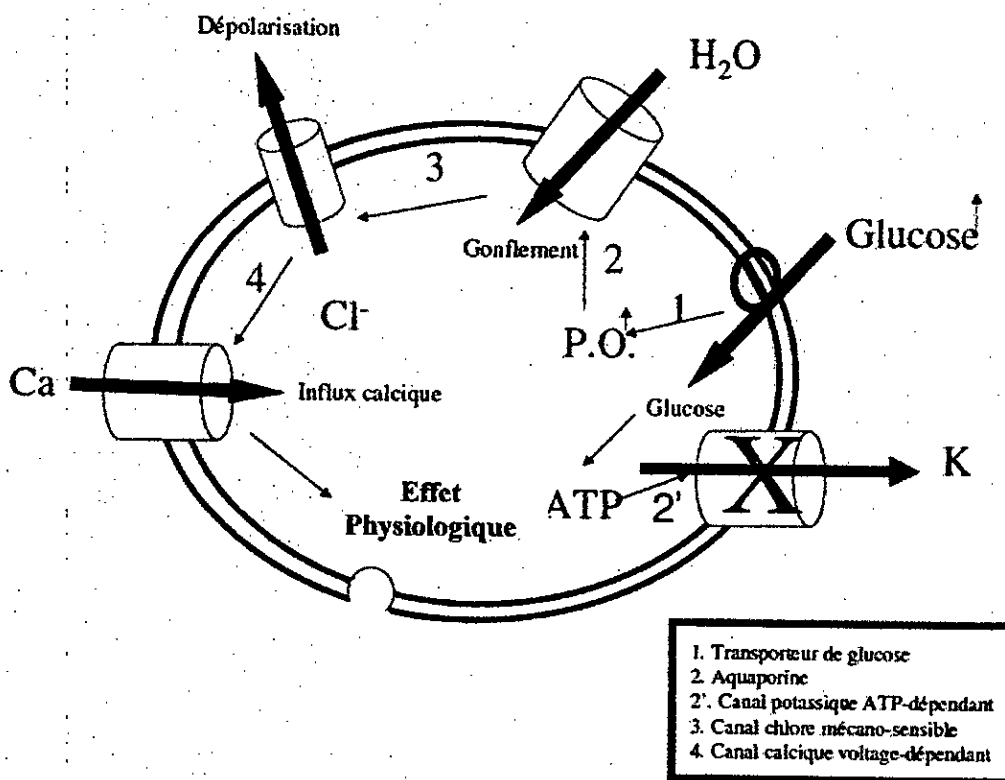


Fig. 2 : Rôle du canal potassique ATP-dépendant dans les cellules excitables [4].

I.2. Structure des Kir :

Les canaux K_{ATP} sont des protéines hétéromultimères composés de deux types de sous-unités. Des sous-unités α qui forment le pore du canal et les sous-unités β , les SUR, qui sont les régulateurs de l'activité du canal [5] (Fig. 3).

La sous-unité α est formée de deux segments transmembranaires (STM) en forme d'hélice α qui sont reliés par une boucle reliée dans la membrane ; les extrémités de la protéine sont intracellulaires [6]. Telle est la structure canonique des sous unités, qui assemblées, en tétramère, forment les canaux potassiques K_{ATP} à rectification entrante (Kir) (inwardly rectifying K^+ Channel) (Fig. 3).

Les canaux Kir forment une grande super famille composée de groupes Kir1, Kir2 jusqu'à Kir7. Il paraît que seulement Kir6.1 et Kir6.2, donc les membres du groupe Kir6 qui font partie des canaux potassiques K_{ATP} . Les canaux Kir6 forment des canaux à rectification entrante faible avec une conductance unitaire de 30 pS (Kir6.1) ou de 80 pS (Kir6.2). Les canaux K_{ATP} contenant Kir6.2 sont très sensibles à l'ATP. Le site inhibiteur de l'ATP est formé par les extrémités amino et carboxy terminales de la sous unité Kir6.2 (Fig. 3). Les canaux K_{ATP} basés sur kir 6.1 ne sont que faiblement sensibles à l'ATP [7].

I.3. Structure des SUR :

Le clonage des SUR permet de reconnaître que ces protéines sont membres de la super famille des protéines ABC (ATP-binding cassette protéin). En générale, les protéines ABC sont des protéines transporteurs alimentées par l'ATP, mais elles peuvent aussi fonctionner comme des canaux ou réguler l'activité d'autres protéines [7] (Fig. 3).

La sous-unité β des canaux K_{ATP} , le SUR, est constituée de 17 STM qui sont groupés en trois domaines transmembranaires (DTM) [8]. Le domaine initial (DTM0) contient l'extrémité amino-terminale extracellulaire et les STM 1 à 5. Ce domaine est une particularité de SUR absent dans les protéines ABC conventionnelles [8].

Les domaines DTM1 et DTM2 sont l'un et l'autre composés de 6 STM [9], suivis de leur site de fixation pour les nucléotides, NBF1 et NBF2, ce qui correspond à la structure canonique des protéines ABC [7]. Il paraît être établi que le MgATP se fixe de préférence sur NBF1 tandis que le MgADP pourrait se fixer à NBF2 [10] (Fig. 3). Les sites récepteurs des bloqueurs et des ouvreurs se situent dans le dernier DTM et ils sont très proches l'un de l'autre [9-11] (Fig. 3).

Des expériences récentes suggèrent que les STM14 et 15 et la boucle intracellulaire menant au STM16 constituent le site récepteur des bloqueurs (sulfonylurées) (Fig.3). La partie amino-terminale du SUR serait nécessaire pour la traduction de la liaison des bloqueurs dans la fermeture du pore [12]. Le site récepteur des ouvreurs est formé par la première partie de la boucle intracellulaire liant les STM13 et 14 et les STM16 et 17 [9]. Il apparaît donc que les parties formées de la protéine formant le site des ouvreurs entourent le site des bloqueurs des canaux K_{ATP} (Fig. 3). De nos jours, on connaît chez les mammifères deux gènes qui encodent le SUR, le premier code pour le SUR pancréatique (SUR1), qui est très sensible aux bloqueurs et peu sensible aux ouvreurs [5-9]. Le deuxième code pour le SUR des muscles (SUR2). L'épissage alternatif de ce gène donne deux isoformes (SUR2A et SUR2B) qui ne diffèrent que dans les quarante derniers acides aminés. SUR2A est le récepteur des myocytes et des cellules squelettiques, SUR2B celui des muscles lisses. Les récepteurs SUR2 diffèrent de SUR1 par leur grande sensibilité aux ouvreurs et leur sensibilité basse pour les bloqueurs [13-14].

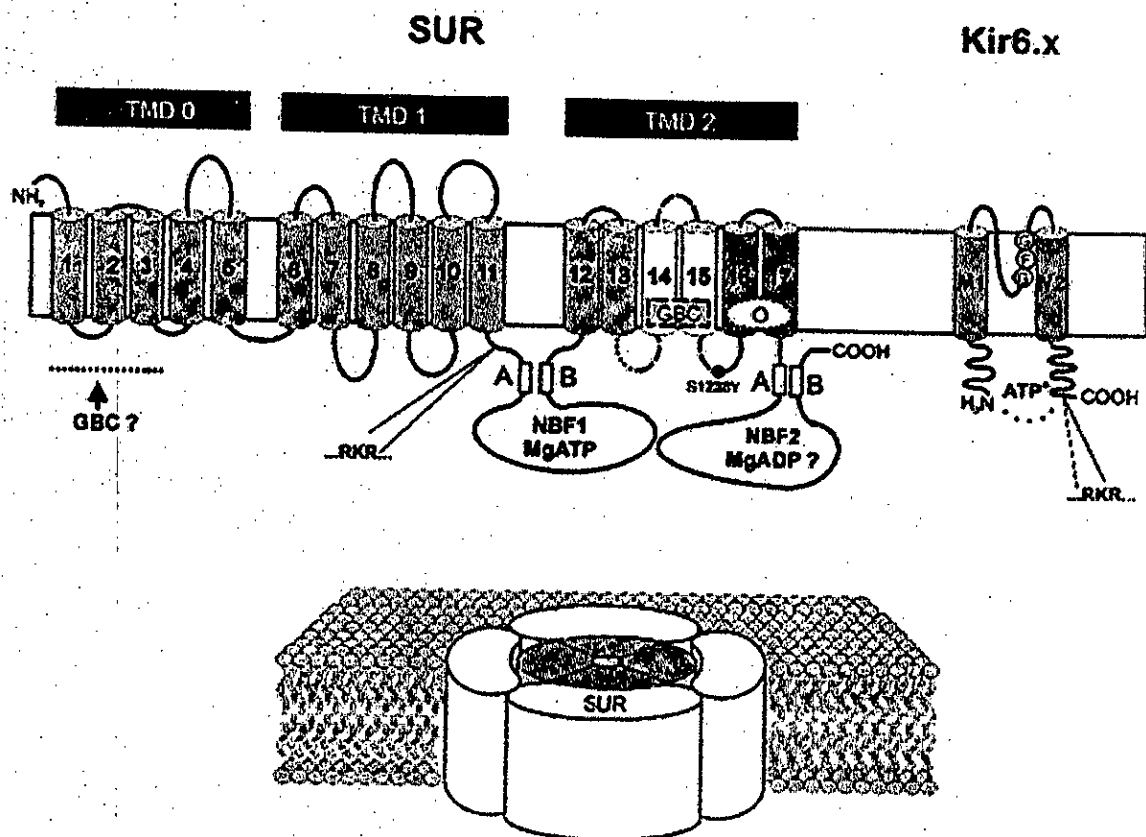
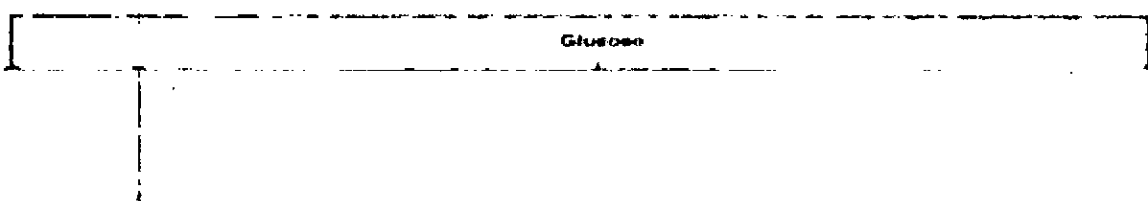


Fig.3 : Structure des canaux potassiques ATP- dépendants [5].

II. Canaux potassiques ATP-dépendants et sécrétion d'insuline :

Les cellules β du pancréas synthétisent l'insuline en la sécrétant en quantité et à une vitesse appropriées pour que l'organisme puisse, selon les circonstances, constituer ou utiliser ses réserves énergétiques sans que la glycémie sorte de limites relativement étroites. Toute altération du fonctionnement des cellules β a des répercussions sur l'homéostasie glucidique : une sécrétion d'insuline excessive expose au risque d'hypoglycémie et une sécrétion insuffisante conduit au diabète [15]. L'idée que le glucose doit être métabolisé par les cellules β pour stimuler la sécrétion d'insuline a été proposée sur la base de trois observations :

- L'effet insulinosécréteur du glucose est inhibé par divers agents qui interfèrent avec le métabolisme cellulaire et n'est reproduit que par des sucres métabolisables [16,17].
- Le rôle essentiel du Ca^{2+} a été établi par la démonstration que le glucose est incapable d'augmenter la sécrétion d'insuline en l'absence de Ca^{2+} extracellulaire [18-19].
- Enfin, l'enregistrement de potentiel d'action dans les cellules β a établi que ces cellules sont électriquement excitables [20] (Fig.4).



Le métabolisme du glucose, l'excitabilité électrique et le calcium étaient donc les trois premières pièces maîtresses d'un puzzle qui n'a pas encore été complété [21].

Un modèle de stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose a été proposé en Fig. 4 [22].

Le métabolisme du glucose dans la cellule β induit la fermeture des canaux K_{ATP} de la membrane plasmique en entraînant en cascade une dépolarisation membranaire, une ouverture des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants, un influx de Ca^{2+} , une élévation de $[Ca^{2+}]_i$; et enfin une stimulation de l'exocytose des granules d'insuline à partir de ses dispositifs de stockage [23] (Fig. 4).

III. Classification des canaux potassiques :

III.1. Canaux potassiques voltage-dépendants :

Les canaux potassiques voltage-dépendants jouent un rôle important dans le contrôle de l'activité électrique des cellules excitables. Cette classe de canaux potassiques comprend trois sous-classes [24-29] :

III.1.1. Canaux potassiques I_{KV} «delayed-outward-rectifier» :

La conductance d'un canal unique est comprise entre 5 et 60 pS. L'activation est rapide par dépolarisation (supérieure à 45 mV), en revanche la désactivation est lente.

III.1.2. Canaux potassiques I_R / I_{K1} « inward-anomalous-rectifier » :

La conductance d'un monocanal se situe entre 5 et 30 pS, les canaux sont désactivés par dépolarisation et activés par hyperpolarisation.

III.1.3. Canaux « I_A » à courant transitoire entrant « transient-outward A Current »:

Cette catégorie de canaux potassiques a une conductance de l'ordre de 20 pS. Ils s'activent par dépolarisation après une période d'hyperpolarisation (ouverture à partir de -65 mV à -40 mV), ainsi que par l'acétylcholine dans quelques neurones.

III.2. Canaux potassiques sensibles aux ions calcium $I_K (Ca)$:

Il existe trois sous-classes [30-35] :

III.2.1. Canaux potassiques à grande conductance BK :

La conductance de ces canaux est comprise entre 100 et 250 pS, ils se dépolarisent quelle que soit la concentration en $(Ca^{2+})_{int}$. Dans les cellules β du pancréas, une baisse de pH_i en réduit la probabilité d'ouverture.

III.2.2. Canaux potassiques à moyenne conductance IK :

La conductance se situe entre 18 et 50 pS. Ces canaux présentent une rectification entrante (inward-rectification). L' ATP_{int} modifie la sensibilité des canaux (des globules rouges) alors que le gonflement les active.

III.2.3. Canaux potassiques à basse conductance SK :

La conductance des canaux potassiques est comprise dans l'intervalle [10-14 pS]. Ils sont sensibles au potentiel entre - 90 et + 40 mV et s'ouvrent pour des concentrations en $(Ca^{2+})_{int}$ supérieures à 0.05 μM . Pour des potentiels de membrane négatifs, la sensibilité des canaux SK au calcium est supérieure à celle des canaux BK.

III.3 Canaux potassiques couplés à des récepteurs membranaires :

Il existe deux types de canaux couplés aux récepteurs [30] :

III.3.1. Canaux potassiques à courant M :

Ces canaux sont sensibles au voltage et s'activent au dessus de - 60 mV; la désactivation est provoquée par l'activation des kinases C activables par le diacétylglycérol et les esters phorboliques.

III.3.2. Canaux potassiques auriculaires :

Ces canaux possèdent une conductance comprise entre 25 et 50 pS. Ils ont un seuil de potentiel d'activation bas, et présentent une rectification entrante "inward-rectification".

III.4. Canaux potassiques spécifiques :

III.4.1. Canaux potassiques sensibles à l'ATP (K_{ATP}) :

Leur conductance est comprise entre 20 et 60 pS. L'ouverture de ces canaux peut être modifiée par phosphorylation, par l' ADP_{int} , par le pH_i , et par le Na^+_{int} [30-35].

III.4.2. Canaux potassiques désactivés par la 5HT via l'AMPC «I_o» :

Ces canaux ont une conductance de 55 pS, ils sont désactivés par la phosphorylation dépendant de l'AMPC. Leur ouverture est induite par un neuropeptide [30].

III.4.3. Canaux potassiques activés par les ions sodium (K_{Na}) :

Ces canaux possèdent une conductance de l'ordre de 220 pS. Le courant sortant d'ions potassium est activé par une augmentation de la concentration de Na⁺, supérieure à 20 mM. Ce type de canaux est indépendant de l'ATP, des ions calcium, et du potentiel d'action [30-35].

IV. Modulateurs des canaux K_{ATP} :

IV.1. Ouvreurs des canaux K_{ATP} :

En général les ouvreurs se lient de préférence sur SUR2B ; leur affinité pour le SUR2A est 3 à 4 fois plus faible et celle pour le SUR1 l'est encore beaucoup plus, (seule exception le Diazoxide). *In vivo* l'effet dominant des ouvreurs est la dilatation des vaisseaux artériels sans effet sur les autres muscles lisses ou le cœur [36], le canal vasculaire contient Kir6.1 qui n'est que faiblement inhibé par l'ATP ; l'ouvreur peut donc facilement surmonter cette inhibition. Les canaux K_{ATP} des autres muscles lisses et du cœur contiennent Kir6.2 qui est très sensible à l'ATP : dans ces tissus, l'ouvreur doit donc surmonter une inhibition beaucoup plus forte et n'entre en jeu qu'à des doses plus élevées. Les ouvreurs ont d'abord été développés dans le domaine de l'hypertension. Cependant leur effet vasodilatateur périphérique est accompagné d'une activation réflexe du système sympathique induisant une tachycardie réflexe, et par l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone induisant une rétention hydrique. Ces effets indésirables limitent l'efficacité des ouvreurs dans le domaine de l'hypertension. Les ouvreurs se présentent sous 5 classes :

IV.1.1. Dérivés de l'acide nicotinique :

Le Nicorandil (Fig. 5), un vasodilatateur coronaire, a été le premier médicament pour lequel on a montré une hyperpolarisation des muscles lisses et une augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire aux ions potassium, probablement par activation des canaux potassiques.

Deux ans après ce premier rapport, il a été démontré que le groupe nitro porté par le Nicorandil joue un rôle important, car il permet d'activer la guanylate cyclase soluble, par augmentation de la concentration de GMPC dans la cellule musculaire lisse, un effet qui conduit lui aussi à une relaxation [37].

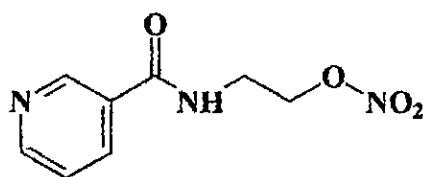


Fig. 5 : Structure chimique du Nicorandil [37].

IV.1.2. Les benzopyranes :

Le prototype de ces activateurs potassiques est le Cromakalim (Fig. 6). Par comparaison avec le Nicorandil, le Cromakalim qui est approximativement 100 fois plus actif semble agir exclusivement par activation des canaux potassiques [38].

Du point de vue chimique ce composé est un benzopyrane ayant deux centres d'asymétrie et présente une configuration trans.

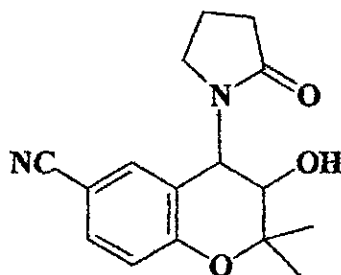
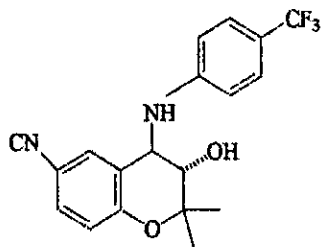
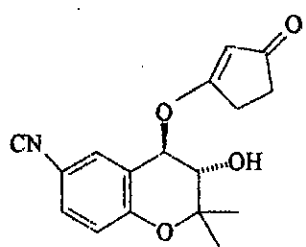


Fig. 6 : Structure chimique du Cromakalim [38].

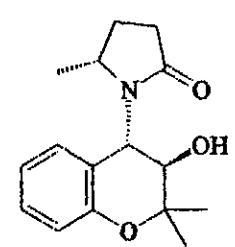
Plusieurs analogues de Cromakalim ont été synthétisés, parmi lesquels le SDZ PCO 400, un énantiomère pur, le plus actif étant le EMD52692 et beaucoup d'autres composés sont en développement (Fig. 7).



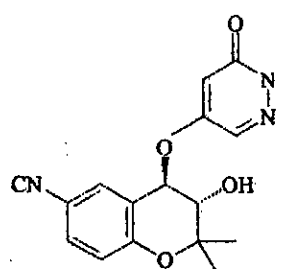
SR 46276



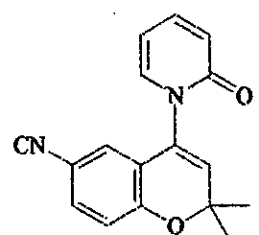
SDZ PCO 400



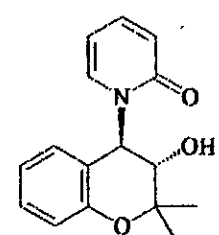
SO 121



EMD 57283



EMD 52692



EMD 56431

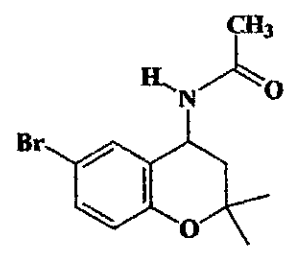
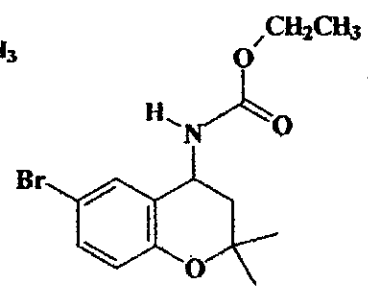
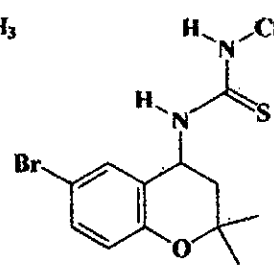
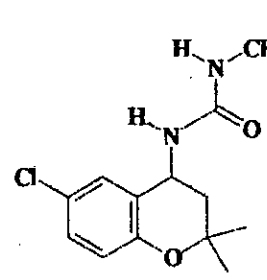
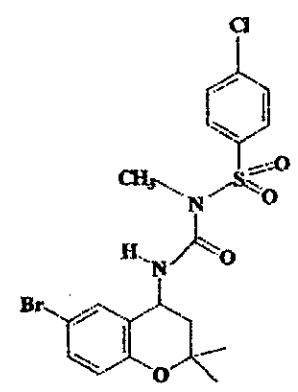
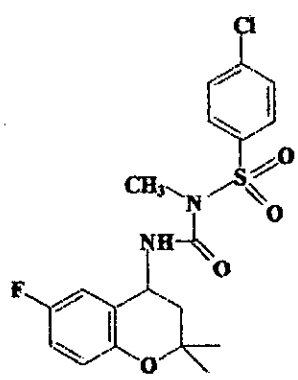
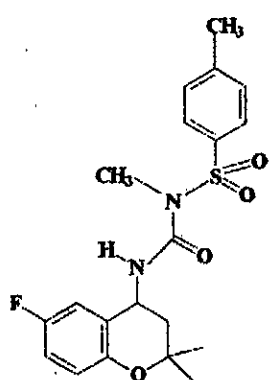
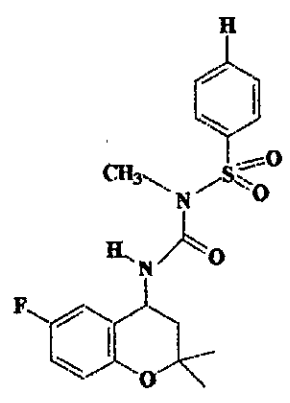


Fig. 7 : Structures chimiques de quelques benzopyranes analogues du Cromakalim [38].

IV.1.3. Les cyanoguanidines :

Le Pinacidil, est aussi un activateur des canaux potassiques liés à l'ATP, récemment introduit en Danemark et aux USA comme antihypertenseur (Fig. 8).

Cette pyridine substituée par une cyanoguanidine existe sous forme racémique, mais l'activité réside surtout dans l'énantiomère ((+), R).

En plus de son activité agoniste sur les canaux K_{ATP} , le Pinacidil possède une activité vasorelaxante à forte dose. Cette dernière propriété n'est pas liée à la stéréochimie. Des rapports récents indiquent que le Pinacidil racémique, à des concentrations supérieures à 1 μM , inhibe la libération des ions calcium de ses réserves intracellulaires ou empêche leur remplissage. Pour des concentrations supérieures à 10 μM , le Pinacidil agit directement par inhibition des concentrations induites par les ions calcium [39].

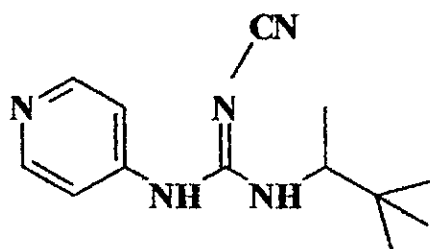
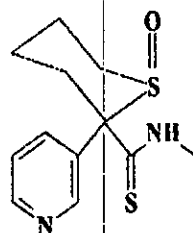


Fig. 8 : Structure chimique du Pinacidil [39].

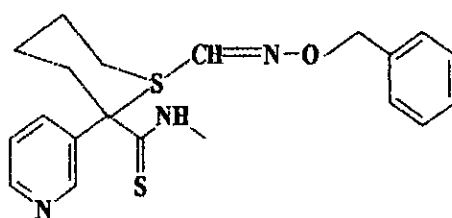
IV.1.4. Les thioformamides :

Récemment, une nouvelle classe d'activateurs de canaux K_{ATP} a été décrite les thioformamides (Fig. 9). Les études conduisant à la découverte du RP 49356 ont été publiées, en indiquant que l'état d'oxydation de l'atome de soufre et la stéréochimie (1, 2), sont des facteurs critiques pour l'activité [37].

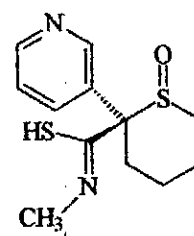
Le RP 52891, encore appelé Aprikalim possède une activité comparable à celle du Cromakalim.



RP49356



RP 61674



RP 52891

Fig. 9 : Exemples de thioformamides [37].

IV.1.5. Les 1, 2, 4-benzothiadiazine-1, 1-dioxydes :

Cette famille d'activateurs potassiques est illustrée par le Diazoxide (Fig.10), un antihypertenseur dont l'administration chronique a été exclue en raison de son effet hyperglycémiant.

Le Diazoxide ressemble par sa structure chimique aux diurétiques thiazidiques. Il est néanmoins dénué d'effets natriurétiques et ne diminue la pression artérielle que par ses propriétés vasodilatatrices [40].

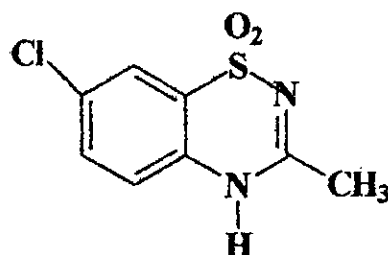
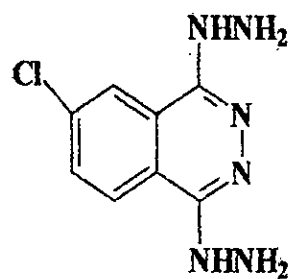


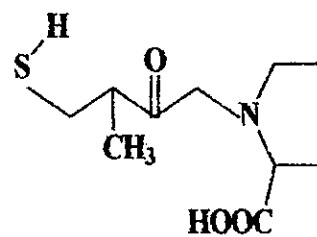
Fig. 10 : Exemple d'une 1, 2, 4- benzothiadiazine-1, 1-dioxyde : le Diazoxide [40].

Du point de vue chimique, le Diazoxide est une 1, 2, 4 benzothiadiazine -1,1-dioxydes, substituée par un chlore en position 7 du noyau benzénique, et par un groupe méthyle en position 3 de l'hétérocycle. Le Diazoxide a été longtemps utilisé dans le traitement de l'urgence hypertensive. Aujourd'hui, d'autres médicaments ont pris sa place dans cette indication (Nitroprussiate de sodium, le Dihydralazine et même le Captopril) (Fig. 11). Par voie orale, le Diazoxide est encore quelques fois prescrit dans le traitement des différentes formes d'hypoglycémie. Son absorption après administration orale est bonne.

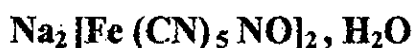
Néanmoins, le Diazoxide n'est encore utilisé aujourd'hui dans le traitement de l'hypertension artérielle que par voie intraveineuse (dans les hôpitaux) [41].



Dihydralazine



Captopril



Nitroprussiate de sodium

Fig. 11 : Structures chimiques de quelques antihypertenseurs musculotropes [40].

IV.1.6. Les pyridothiadiazines :

Les 2-alkyl-3-alkylamino-2H-pyridothiadiazine-1, 1-dioxydes (Fig. 12) figurent parmi cette classe d'ouvriers de canaux potassiques K_{ATP} [42]. Ces activateurs sont à double action : un effet vasodilatateur sur les muscles lisses vasculaires et utérin à partir desquels les tensions artérielles intra-utérine baissent par augmentation du calibre des vaisseaux sanguins, et dilatation de l'utérus, et un effet hyperglycémiant par inhibition de la sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques. Ces effets passent par l'activation des canaux K_{ATP} des tissus correspondants [43].

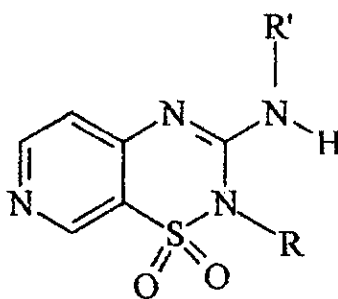


Fig. 12 : Structure chimique des 2-alkyl-3-alkylamino-2H-pyridothiadiazine-1, 1-dioxydes [42].

IV.2. Bloqueurs des canaux potassiques K_{ATP} :

IV.2.1. Les sulfonylurées :

La structure de base responsable de l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées (SU) est l'arylsulfonylurée (Fig. 13) [44].

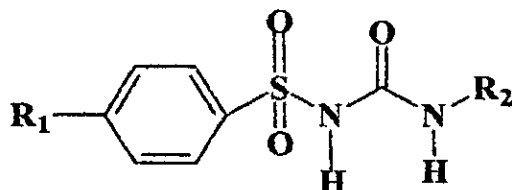
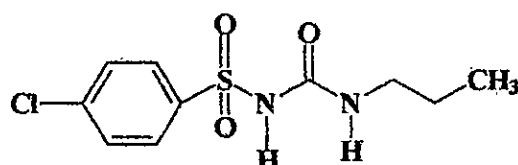


Fig. 13 : Structure chimique des sulfonylurées [44].

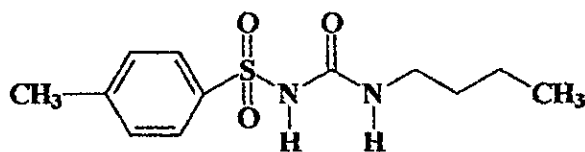
La substitution des deux radicaux R_1 et R_2 détermine respectivement leur puissance et leur durée d'action. Se sont des acides faibles solubles en milieu alcalin et précipitent en milieu acide. Les sulfonylurées représentent les antidiabétiques oraux les plus prescrits ; Elles diffèrent les unes des autres par leur activité et par leur durée d'action [45].

a. Sulfonylurées de première génération :

Les sulfonylurées de première génération, Tolbutamide et Chlorpropamide (Fig. 14) sont de moins en moins utilisés, car nécessitant des doses importantes pour une efficacité maximale [46-47]. Le Chlorpropamide a été utilisé dans le traitement du diabète insipide, car il potentialise l'effet de l'ADH sur le tubule rénal.



Chlorpropamide

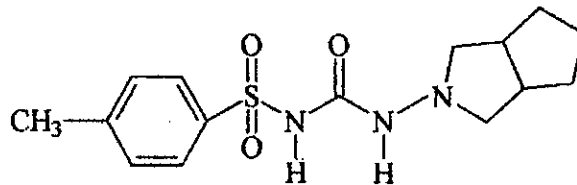


Tolbutamide

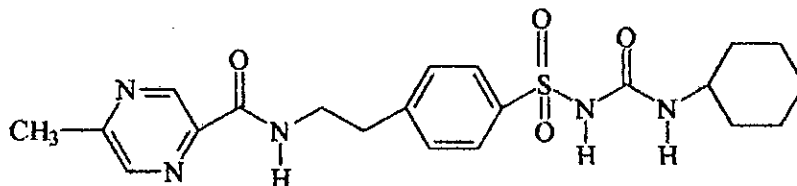
Fig. 14 : Structures chimiques de deux sulfonylurées de première génération [46-47].

b. Sulfonylurées de deuxième génération :

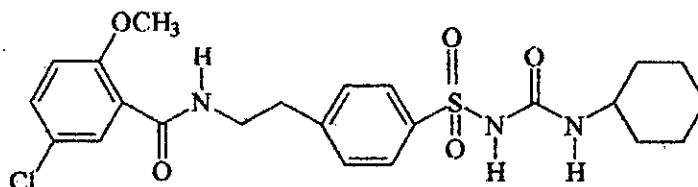
Les prototypes de ces sulfonylurées de deuxième génération sont le Gliclazide, le Glibornuride, le Glibenclamide, et le Glipizide (Fig.15), efficaces à des doses plus faibles diminuant ainsi les risques d'hypoglycémie [48]. Le Glibenclamide, environ 1000 fois plus puissant que les drogues de première génération telle que le Tolbutamide, est considéré aujourd'hui comme la sulfonylurée hypoglycémisante de référence [49].



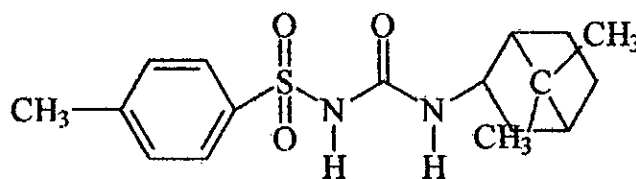
Gliclazide



Glipizide



Glibenclamide



Glibornuride

Fig. 15 : Structures chimiques de quelques sulfonylurées de deuxième génération [48].

c. Mécanisme d'action :

c.1. Intrapancréatique :

Les sulfonylurées ne peuvent exercer leur action que lorsque les cellules β sont fonctionnelles [50]. Leur action sur la stimulation de la sécrétion d'insuline a été démontrée aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. La stimulation de la sécrétion d'insuline est augmentée par l'administration concomitante de glucose [51].

Le mécanisme exact de la stimulation de la sécrétion d'insuline par les sulfonylurées reste encore partiellement inexplicé [52]. L'hypothèse la plus vraisemblable est celle de la modification de la concentration du calcium libre ionisé du cytosol [53], les sulfonylurées se liant à la structure phospholipidique de la membrane de la cellule β , site de fixation de leur récepteur, modifieraient ainsi le gradient transmembranaire du calcium [54].

c.2. Extrapancréatique :

Les sulfonylurées augmentent l'action périphérique de l'insuline [55], vraisemblablement par augmentation de la sensibilité des cellules à l'hormone hypoglycémiant [56-57]. Cette potentialisation de l'action d'insuline est principalement due à un effet post-récepteur [58-59].

d. Utilisation thérapeutique :

L'administration des sulfonylurées hypoglycémiantes est réservée exclusivement à des diabétiques non insulino-dépendants avec sécrétion endogène d'insuline partiellement conservée et uniquement après l'échec du régime seul [60]. Physiopathologiquement dans le diabète non insulino-dépendant, il existe une production hépatique excessive de glucose à jeûn, accompagnée d'une diminution de son utilisation périphérique (résistance à l'insuline). De plus la cellule β ne reconnaît que de manière imparfaite le stimulus glucosé et, en réponse à un repas, secrète l'insuline de manière appropriée, les sulfonylurées se lient à un récepteur situé sur la membrane plasmique appelé SUR (sulfonylurea receptor) [61-62], et inhibent l'efflux du potassium de la cellule β par la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants [63]. L'élévation de la concentration de potassium intracellulaire qui s'en suit crée une dépolarisation cellulaire suffisante pour déclencher l'ouverture des canaux calciques. C'est en définitive, l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire qui provoque la sécrétion d'insuline [64].

Les sulfonylurées s'administrent par voie orale; se fixent aux protéines plasmatiques, et ont des demi-vies plasmatiques allant de 5 à 10 heures, à l'exception du Chloropropamide et du Tolbutamide pour lesquels elles dépassent trente heures [65].

e. Effets indésirables :

Les sulfonylurées hypoglycémiantes peuvent avoir des effets indésirables :

- 1) hypoglycémie, surtout en cas de surdosage par posologie trop élevée ou par inhibition de leur catabolisme ou par suppression d'un repas à la suite d'un exercice physique inhabituel [66].
- 2) troubles digestifs (nausées, vomissements).
- 3) troubles sanguins (anémie hémolytique).
- 4) hyponatrémie par potentialisation de l'effet de l'hormone antidiurétique (ADH).

IV.2.2. Les sulfonylthiourées :

Les sulfonylthiourées (Fig. 16), bloqueurs des canaux potassiques K_{ATP} , agissent principalement sur les canaux cardiaques et virtuellement sur les canaux potassiques pancréatiques et vasculaires. Les sulfonylthiourées représentent une nouvelle classe thérapeutique pour la prévention contre les maladies arythmiques et la mort cardiaque soudaine des patients atteints d'anomalies au niveau des artères coronaires du cœur (ischémie) [67-68]. Ce sont des bioisostères des sulfonylurées.

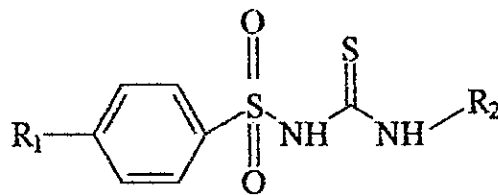
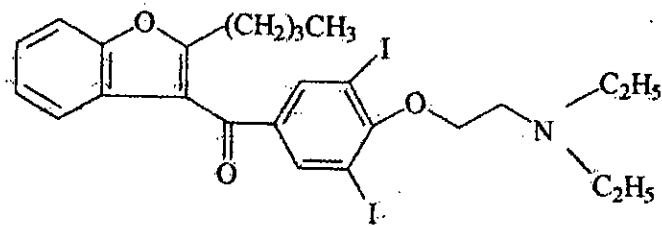


Fig. 16 : Structure chimique des sulfonylthiourées [67-68].

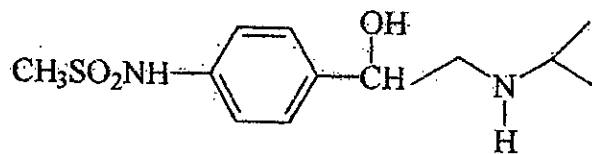
IV.2.3. Bloqueurs des canaux potassiques K_{ATP} à effet antiarythmique :

Les médicaments qui ont des effets antiarythmiques favorisant la fermeture des canaux potassiques constituent la classe III des antiarythmiques [69]. En favorisant la fermeture des canaux potassiques du tissu conducteur cardiaque, il freine la sortie du potassium et prolongent la durée du potentiel d'action et, par conséquent, la durée de la période réfractaire, sans modifier la vitesse de conduction [70-71].

Les deux médicaments qui, outre leurs autres propriétés, favorisent la fermeture des canaux potassiques sont l'Amiodarone et le Sotalol (Fig. 17) [72].



Amiodarone



Sotalol

Fig. 17 : Structures chimiques de quelques inhibiteurs des canaux K_{ATP} à effet antiarythmique [72].

V. Diurèse : définitions et rappels physiologiques :

Le corps dispose de différents mécanismes pour maintenir constants différents paramètres du milieu extérieur. Il peut adapter la formation d'urine selon la composition et la concentration des différents éléments présents dans le sang de sorte que l'urine produite pourra être très concentrée ou diluée selon les besoins. Ces mécanismes peuvent agir en synergie les uns avec les autres pour répondre à un besoin très spécifique [73].

V.1. Mécanismes d'excrétion rénale :

V.1.1. Filtration glomérulaire :

La filtration glomérulaire (125 ml/mn) représente environ 20 % du débit plasmatique rénal. La quantité de Na^+ filtré en 24 h correspond à près de 8 fois le pool échangeable total de cet ion [74]. Le processus d'ultrafiltration est déterminé, comme pour d'autres capillaires, par la pression nette d'ultrafiltration au niveau de chaque glomérule. Les capillaires glomérulaires sont cependant caractérisés par une valeur élevée du coefficient

d'ultrafiltration, permettant la formation d'un flux transcapillaire d'ultrafiltrat plus marqué que pour d'autres capillaires.

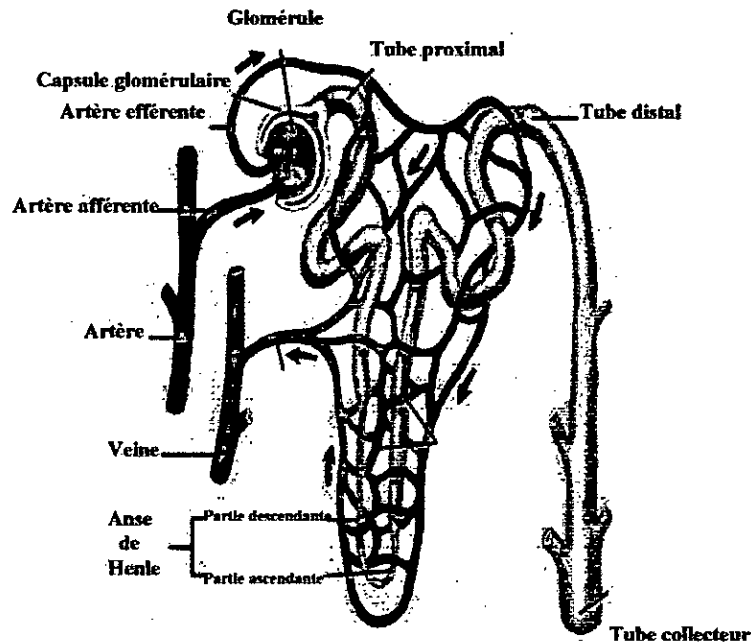


Fig. 18 : Anatomie macroscopique du néphron.

Tous les solutés du plasma de faible poids moléculaire sont ultrafiltrables, pour autant qu'ils ne soient pas liés à des protéines circulantes. L'homéostasie de la volémie constitue l'une des fonctions essentielles du rein. Il contrôle l'excrétion urinaire du sodium et de l'eau et assure ainsi un état d'équilibre entre l'apport digestif et l'élimination urinaire par le néphron (1 million par rein) [73] (Fig. 18).

V.1.2. Réabsorption et excrétion tubulaires :

En situation stable, la réabsorption concerne 99 % de l'eau filtrée et 99.5 % du sodium filtré. Elle est réalisée à près de 90 % pour le plupart des solutés dans le tube contourné proximal (TCP) et dans l'anse de Henlé (A H) [75].

V.1.3. Réabsorption du Sodium :

La réabsorption du sodium est la principale activité du rein, elle est responsable de 90 % de la consommation d'oxygène de la part de cet organe. Le sodium est le seul substrat que le rein peut récupérer sans connaître une saturation de ses mécanismes de transport. A l'exception de l'anse de Henlé, tous les segments du néphron sont capables de

réabsorber du sodium. Le tube proximal en récupère la plus grande partie, suivi du tube contourné distal et du tube collecteur. Ce dernier est le seul segment où l'activité de réabsorption de Na^+ est variable, car elle est réglée par l'aldostérone (Fig. 19).

Deux types de mécanismes sont responsables de la réabsorption du sel par les différents sites du néphron : le premier est un cotransporteur qui couple le Na^+ à une deuxième substance, tandis que le deuxième est un pore spécifique au Na^+ , dans les deux cas, cet ion est transféré dans l'espace intracellulaire au moyen des pompes Na^+/K^+ de la membrane basolatérale. Simultanément, des cotransporteurs et des pores spécifiques d'anions Cl^- et HCO_3^- vont se charger de maintenir l'électroneutralité du système [76].

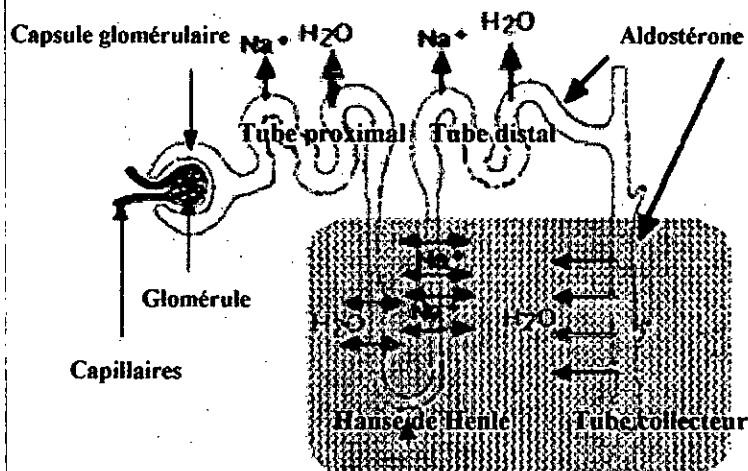


Fig. 19 : Réabsorption du sodium et du potassium dans les différents compartiments du néphron.

a. Tube contourné proximal :

60-70 % de l'ultrafiltrat, et donc de Na^+ et d'eau est réabsorbé le long du tube proximal. Le Na^+ , K^+ -ATPase située à la membrane basolatérale des cellules tubulaires, consommant de l'énergie pour transporter le Na^+ hors de la cellule en direction de l'espace interstitiel (et le K^+ en sens inverse), joue un rôle essentiel dans la création d'un gradient favorable à l'entrée de sodium dans la cellule au pôle apical (luminal) [77].

L'anion accompagnant le Na^+ est principalement les bicarbonates (HCO_3^-) dans les segments initiaux et les ions Cl^- dans les segments les plus éloignés du néphron. Près de 90 % de la quantité filtrée de ces ions est réabsorbée dans le tube proximal est réalisée essentiellement par l'intermédiaire d'une sécrétion de H^+ dans la lumière tubulaire, qui dépend de la réabsorption de Na^+ (antiport Na^+/H^+ à la membrane apicale) et mène à la formation d'acide carbonique, se dissociant ensuite en CO_2 et en H_2O [78]. Le rôle de

l'anhydrase carbonique intracellulaire et membranaire est essentiel dans ce processus. Le tube proximal est par ailleurs un site de réabsorption d'autres électrolytes ultrafiltrés (K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , PO_4^{2-}) (Fig. 19) [79- 80].

b. Anse de Henlé :

25 % environ de Na^+ filtré est réabsorbé dans le segment large, médullaire et cortical de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Cette fraction réabsorbée peut cependant augmenter notablement lorsque le débit d'urine tubulaire entrant dans ce segment est accru à la suite d'une inhibition de la réabsorption proximale induite [81]. Ce segment du néphron est caractérisé par une réabsorption transépithéliale importante de $NaCl$ mais une faible perméabilité à l'eau, ce qui conduit à une dilution progressive du liquide tubulaire. Le Na^+ pénètre dans les cellules de la branche ascendante large en suivant un gradient électrochimique transmembranaire favorable et une concentration cellulaire basse de sodium résultant de la Na^+ , K^+ -ATPase basolatérale [82]. L'entrée passive de Na^+ dans la cellule, médiée par un cotransport électriquement neutre associant un ion Na^+ avec un ion K^+ et 2 ions Cl^- , (cotransporteur $Na^+/K^+/2Cl^-$) est déterminée par le gradient de $NaCl$ entre la lumière tubulaire et l'intérieur de la cellule. Ces ions sont ensuite transportés ou diffusent hors de la cellule au niveau basolatéral [83].

c. Tube contourné distal-tube collecteur :

Les principales propriétés fonctionnelles concernant les transports d'électrolytes incluent une réabsorption de Na^+ et de Cl^- , une sécrétion de K^+ , de H^+ et de NH_3 et dans certaines conditions de HCO_3^- . L'entrée de Na^+ dans la cellule se fait passivement, à travers des canaux spécifiques, elle est rendue possible par le gradient électrochimique créé par l'activité de la Na^+ , K^+ -ATPase basolatérale. La réabsorption de Na^+ dans le tube distal terminal et le collecteur cortical est en partie contrôlée par les hormones minéralocorticoïdes [84]. La vasopressine contrôle la perméabilité à l'eau des épithéliums des tubes distaux terminaux et collecteurs. Tout comme la branche ascendante fine de l'anse de Henlé et la branche ascendante large de l'anse, le tube contourné distal est imperméable à l'eau et il possède des cotransporteurs Na^+/Cl^- . Ces segments sont responsables de diluer l'urine dans le cortex rénal jusqu'à ce qu'elle devienne hypotonique. Une fois arrivée dans le tube collecteur, l'urine peut se concentrer en fonction des besoins.

Cette activité est modulée par l'ADH. Lorsque l'organisme vivant ressent une surcharge hydrique, l'ADH cesse d'être sécrétée et le tube collecteur devient imperméable à l'eau [85].

Au contraire, si l'organisme ressent les effets d'une déshydratation, l'ADH est libérée, ce qui augmente la perméabilité du tube collecteur à l'eau. La réabsorption de l'eau dans le tube collecteur est réalisée par des pores spécifiques de la membrane apicale : les aquaporines. En absence d'ADH une variété de ces pores est contenue dans des vésicules à l'intérieur du cytoplasme des cellules de la portion du tube collecteur. Sous l'influence de l'ADH, les pores sont insérés dans la membrane plasmique pour récupérer l'eau de l'urine [86].

V.1.4. Excrétion du potassium :

Du fait d'une sécrétion dans le tube contourné distal (TCD) et le tube collecteur (CC) et l'excrétion fonctionnelle du potassium s'élève à environ 20% du potassium filtré (Fig.19) [87].

V.2. Diurétiques : Principe et classification. :

V.2.1. Principe :

Un diurétique, est à proprement parler un agent augmentant la production d'urine par unité de temps. Cependant la plupart des situations cliniques dans laquelle l'emploi d'un diurétique est indiqué sont caractérisées par une rétention du sodium Na^+ et secondairement d'eau. Une surcharge hydrique aigue peut naturellement produire à elle seule un effet diurétique, mais ne saurait entraîner la perte nette de sodium et d'eau qui est cliniquement désirable. Les diurétiques utiles et efficaces sont donc des agents principalement natriurétiques, à site d'action intrarénal et capable d'accélérer l'excrétion urinaire de sodium, qui sera toujours associée à un volume d'urine augmenté, cet effet résulte, pour la quasi totalité des diurétiques actuellement utilisés, d'une inhibition de la réabsorption tubulaire de sodium [88].

V.2.2. Classification des diurétiques :

Les diurétiques sont classés selon leur site d'action. Ces derniers sont représentés dans la figure 20.

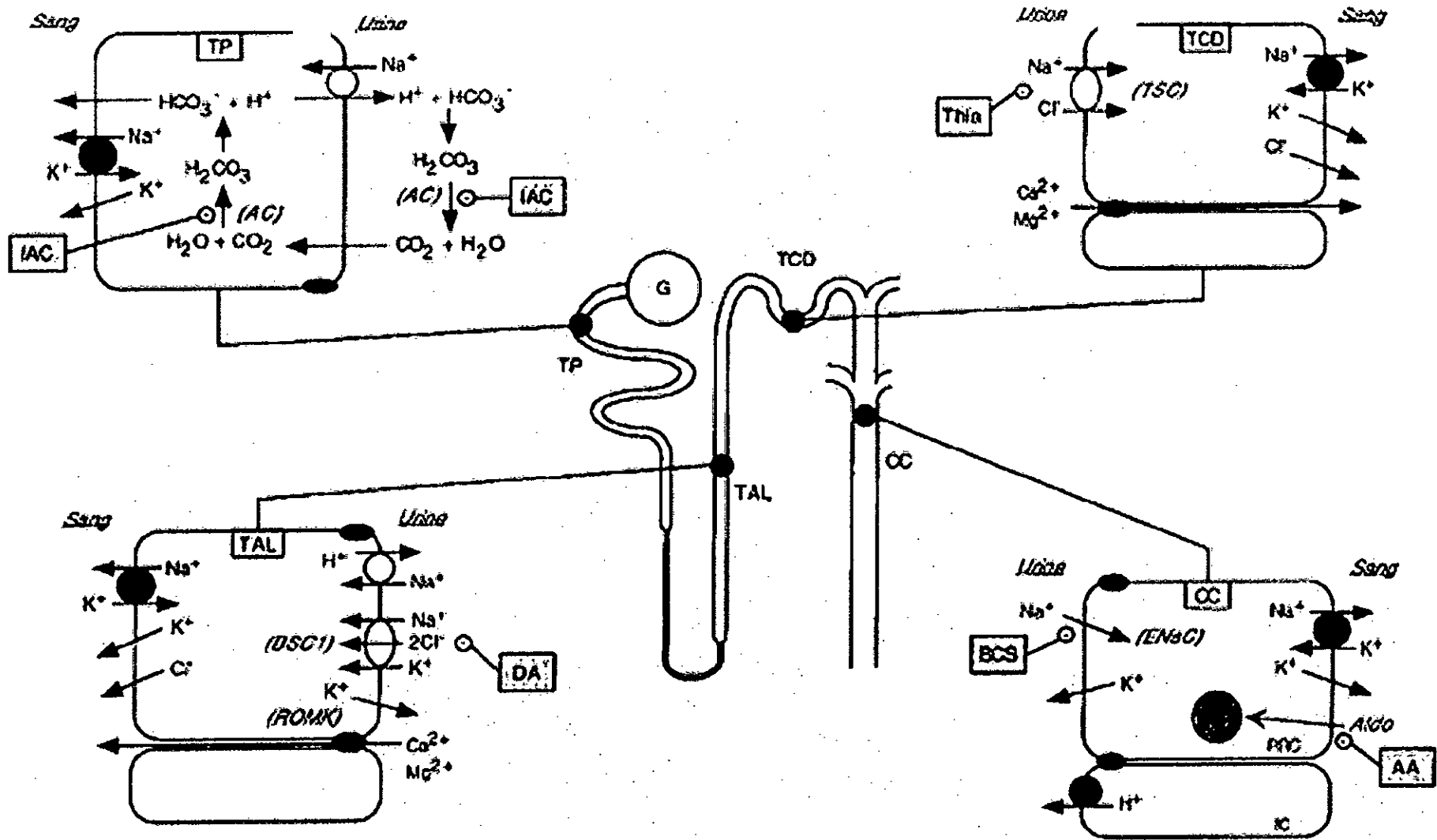


Fig. 20 : Sites et mécanismes d'action des principaux diurétiques.

V.2.2.1. Diurétiques agissant au niveau du tube proximal :

Le tiers de sodium et de l'eau filtrés sont réabsorbés au niveau du tube proximal. Un des mécanismes intervenant à ce niveau est l'échangeur Na^+/H^+ qui réabsorbe un Na^+ en échange d'un H^+ qui est secrété dans la lumière. Ce dernier en se couplant au HCO_3^- filtré va former de l'acide carbonique qui sera transformé en CO_2 et en H_2O sous l'action de l'anhydrase carbonique.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique I_{AC} (Acétazolamide, Dichlorphénamide, Méthazolamide) (Fig.21), inhibent l'échange Na^+/H^+ de la membrane apicale (Fig. 20). Le résultat de cette inhibition est une excrétion accrue de Na^+ , Cl^- et HCO_3^- (diurèse alcaline) [89].

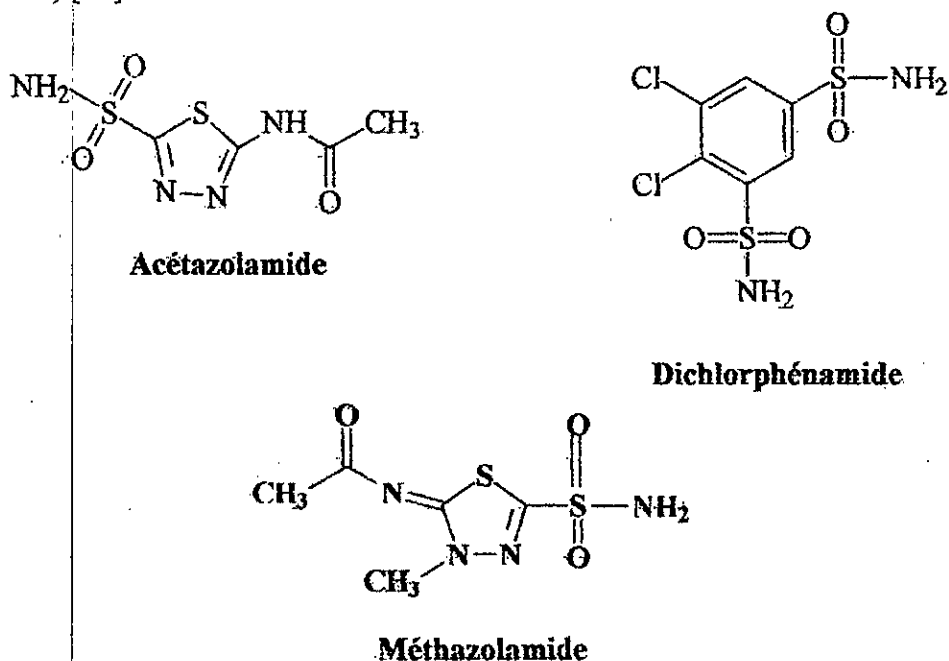


Fig. 21 : Structures chimiques de quelques diurétiques agissant au niveau du tube proximal [89].

V.2.2.2. Diurétiques agissant au niveau de l'anse de Henlé :

Environ 25 % du NaCl filtré est réabsorbé au niveau de l'anse de Henlé. La réabsorption de NaCl au niveau de la partie épaisse ascendante de l'anse est médiée par un cotransporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ situé sur la membrane apicale (Fig. 20). Le potassium réabsorbé par ce transporteur est rapidement recyclé grâce au canal potassique apical [90].

Le sodium et le chlore étant expulsés au niveau basolatéral, le recyclage de K^+ étant crucial, car il va générer une charge électrique positive dans la lumière tubulaire, charge

qui va favoriser la réabsorption paracellulaire des cations divalents, essentiellement, Ca^{2+} et Mg^{2+} . Les diurétiques de l'anse (Furosémide, Bumétanide, et Torasémide) (Fig. 22), inhibent directement le cotransporteur apical [91]. Ces diurétiques anioniques circulent couplés aux protéines, ce qui empêche leur filtration au niveau glomérulaire. En revanche ils sont sécrétés dans la lumière du tube proximal par un système de transport d'anions organiques, ils suivent ensuite le flux tubulaire pour atteindre leur cible au niveau de la partie épaisse ascendante de l'anse de Henlé. Les diurétiques de l'anse sont des diurétiques puissants qui entraînent l'excrétion urinaire de Na^+ , Cl^- , et K^+ (Fig. 20) [92].

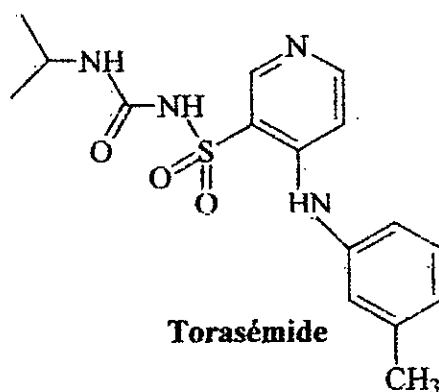
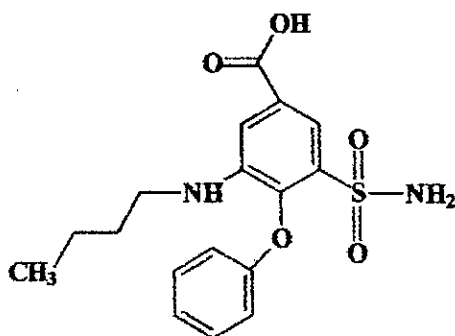
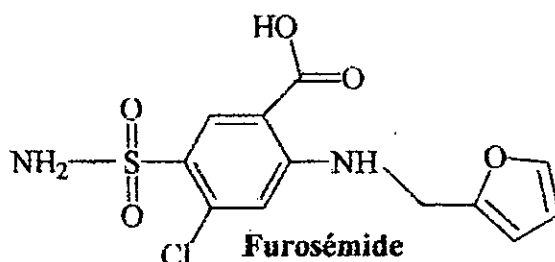


Fig. 22 : Structures chimiques de quelques diurétiques agissant au niveau de l'anse de Henlé [91].

V.2.2.3. Diurétiques agissant au niveau du tube contourné distal :

Le tube contourné distal réabsorbe 5 à 10 % du NaCl filtré. Cette réabsorption est médiée par un cotransporteur Na^+/Cl^- , localisée au niveau de la membrane apicale (Fig. 20) [93]. Ces diurétiques regroupés sous le nom des thiazides (Chlorothiazide, Hydrochlorothiazide, Trichlorméthiazide, Chlorthalidone) (Fig. 23), sont également des anions secrétés dans la lumière tubulaire proximale pour suivre le flux urinaire jusqu'au tube contourné distal [94]. En bloquant la réabsorption de sodium à ce niveau les thiazides entraînent une perte urinaire de Na^+ , sans effet sur le pouvoir de concentration urinaire en revanche, l'efflux de sodium au niveau du canal collecteur va entraîner une perte obligatoire de potassium et/ou de protons H^+ (Fig. 20). Les thiazides augmentent l'élimination urinaire de Mg^{2+} , mais contrairement aux diurétiques de l'anse ils diminuent l'excrétion urinaire de Ca^{2+} . Le mécanisme responsable de cette propriété reste inconnu [95].

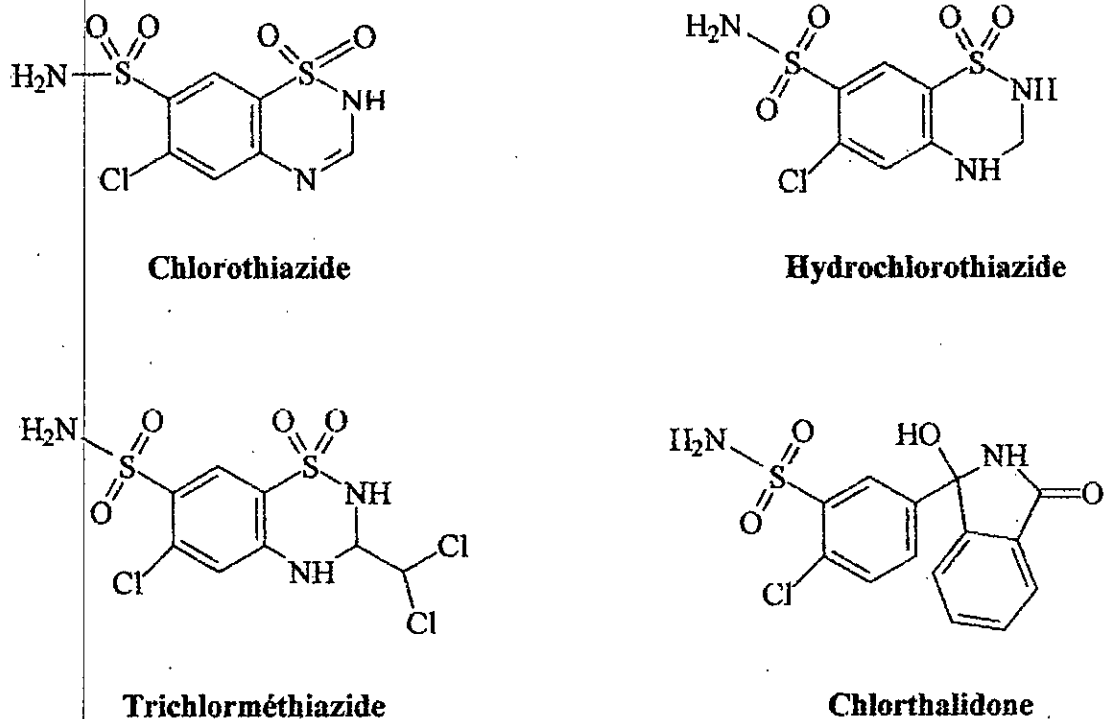
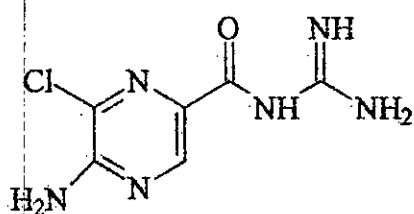


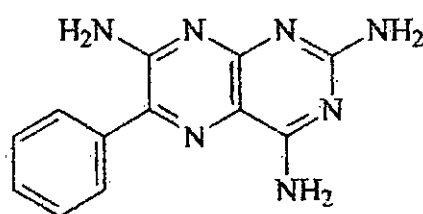
Fig. 23 : Structures chimiques de quelques diurétiques agissant au niveau du tube contourné distal [94].

V.2.2.4. Diurétiques agissant au niveau du canal collecteur :

3 à 5 % seulement du NaCl filtré est réabsorbé au niveau du tube collecteur. Cette réabsorption est médiée au niveau apical, par le canal sodique (Fig. 20). A ce niveau apical, la réabsorption d'un Na^+ entraîne automatiquement la perte d'un K^+ ou d'un H^+ dans les urines [96]. Cet échange de Na^+ contre un K^+ ou un H^+ explique le risque de déplétion potassique. Deux groupes de diurétiques agissent au niveau du canal collecteur. Les bloqueurs du canal sodique (Amiloride, Triamtérène) (Fig. 24) [97], agissant au niveau luminal pour bloquer le canal sodique. Ce faisant, ils inhibent la sécrétion urinaire de K^+ ; ce qui explique leur propriété d'épargne potassique.



Amiloride



Triamtérène

Fig. 24 : Structures chimiques de quelques diurétiques agissant au niveau du tube collecteur [97].

La seconde classe de diurétiques agissant sur le canal collecteur est représentée par les antagonistes compétitifs de l'aldostérone (Spironolactone, Canrénoate de K^+) [98], qui agissent sur les récepteurs minéralocorticoïdes présents dans les cellules principales. L'aldostérone est une hormone minéralocorticoïde sécrétée en réponse à la rénine ou une hyperkaliémie. Par action sélective sur les cellules principales du canal collecteur, l'aldostérone stimule la réabsorption de Na^+ et donc, la sécrétion de K^+ ou de H^+ dans l'urine. En inhibant l'action de l'aldostérone, ces diurétiques augmentent l'excrétion urinaire de Na^+ et réduisent celle de K^+ et de H^+ . La spironolactone (Fig. 25) est donc également un diurétique d'épargne potassique. Etant donné la faible quantité de Na^+ réabsorbé à ce niveau, les diurétiques du canal collecteur sont relativement peu puissants. L'usage le plus fréquent de ces diurétiques est néanmoins l'atténuation de la perte de K^+ [99].

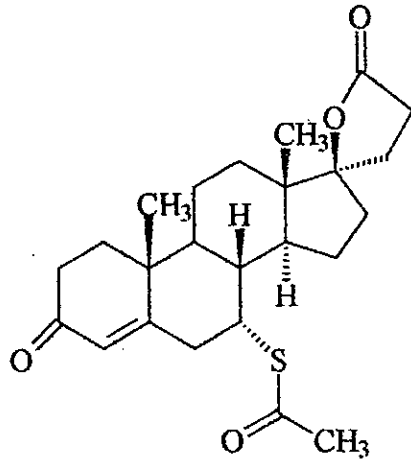


Fig. 25 : Structure chimique de la spironolactone [98].

B. Partie chimique

I. Méthodes de synthèse des amides :

Etant donné que les molécules cible sont des amides, il nous paraît naturel d'exposer quelques méthodes de synthèse de ce type de composés.

II. Généralités :

Les amides se préparent de diverses façons par réaction des amines avec des chlorures d'acyle, d'anhydrides, d'esters, ou pyrolyse de sel d'acides carboxyliques avec l'ammoniac. Toutes ces méthodes procèdent par des réactions d'addition-élimination par l'ammoniac ou une amine sur le groupe carbonyle des dérivés acyles. Comme nous pouvons s'y attendre, les chlorures d'acyle sont les plus réactifs, tandis que les anions carboxylates sont les moins réactifs.

III. Synthèse des amides à partir des chlorures d'acyle :

Les amines primaires et secondaires ainsi que l'ammoniac réagissent rapidement avec les chlorures d'acyle pour former les amides (schéma 01). Un excès d'ammoniac ou d'amine sert à neutraliser le HCl formé au cours du processus. Une amine tertiaire peut être utilisée dans ce but. Etant donné que les chlorures d'acyle sont faciles à préparer à partir des acides carboxyliques, ils sont utilisés très fréquemment en laboratoire pour synthétiser des amides.

Cette réaction entre un chlorure d'acyle et une amine (ou l'ammoniac) se déroule généralement à température ambiante et produit un amide avec un excellent rendement. Les chlorures d'acyle réagissent avec les amines tertiaires par addition-élimination. Cependant, l'ion acylammonium qui se forme est instable en présence d'eau ou d'un solvant protique [100].

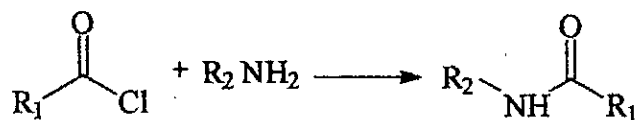


Schéma 01

Le mécanisme de cette réaction est donné par le schéma 02 ci-dessous.

Mécanisme :

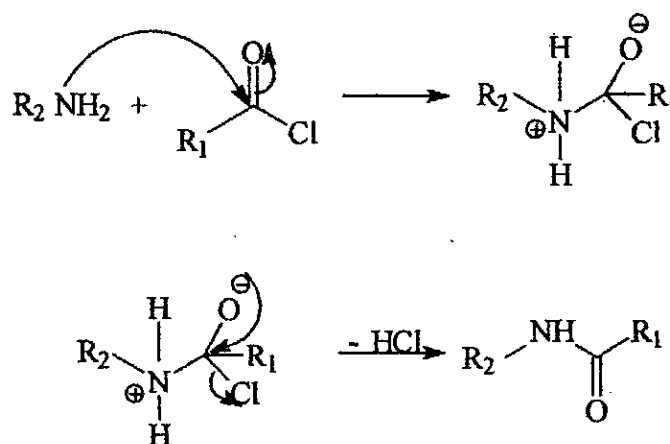


Schéma 02

IV. Synthèse des amides à partir des anhydrides d'acides :

Les anhydrides d'acides carboxyliques réagissent avec l'ammoniac et avec les amines primaires et secondaires pour former les amides. Ces réactions sont analogues à celles des chlorures d'acyle (schéma 03) [101].

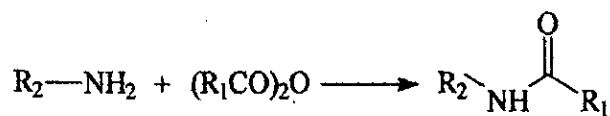


Schéma 03

Le mécanisme de la réaction est donné par le schéma 04 ci-dessous.

Mécanisme :

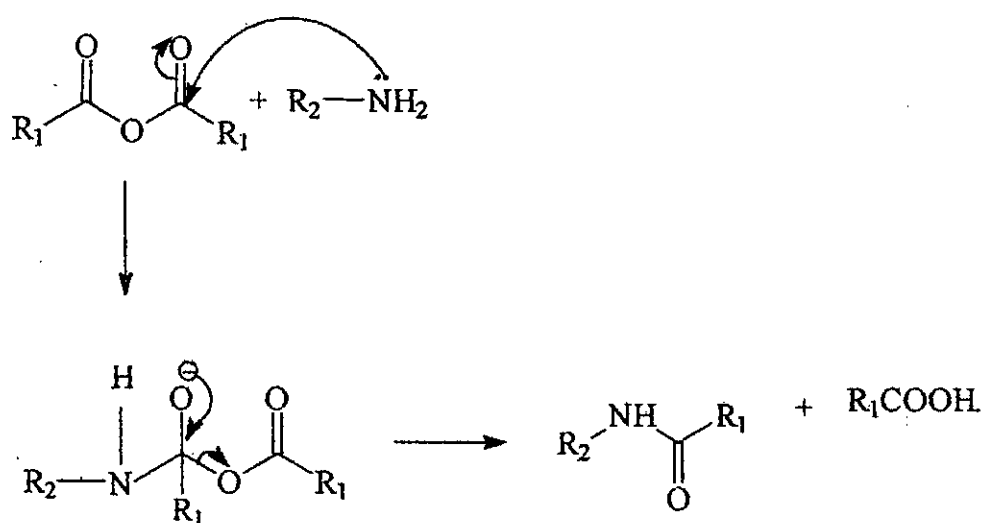


Schéma 04

En général, les anhydrides cycliques réagissent avec l'ammoniac ou une amine de la même manière que les anhydrides acycliques. Cependant, ces réactions donnent un produit qui est à la fois un amide et un sel d'ammonium.

L'acidification du sel d'ammonium produit un composé qui est à la fois amide et acide (schéma 05).

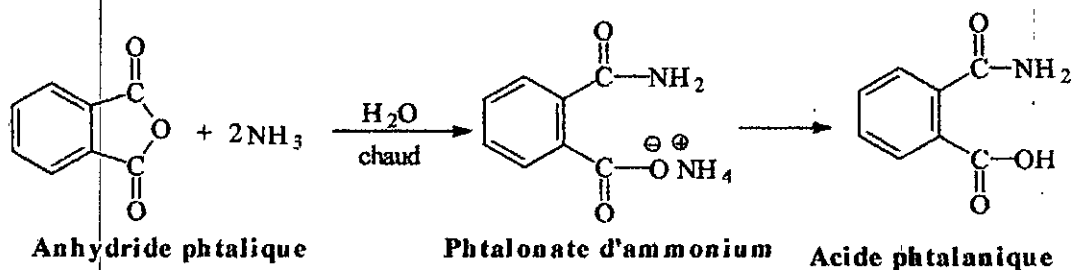


Schéma 05

La réaction peut continuer et donne lieu à un imide (schéma 06).

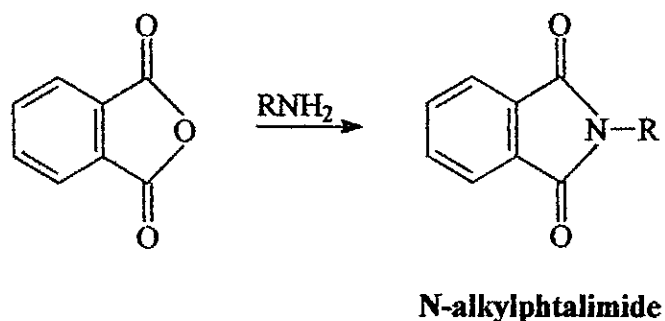


Schéma 06

V. Synthèse des amides à partir des esters :

Quand nous traitons les esters par une amine primaire ou secondaire, les esters subissent une réaction d'addition-élimination (appelé aminolyse) sur le carbonyle (schéma 07). Ces réactions sont plus lentes que celles de chlorures d'acyle, et des anhydrides, mais elles sont utiles en synthèse [102].

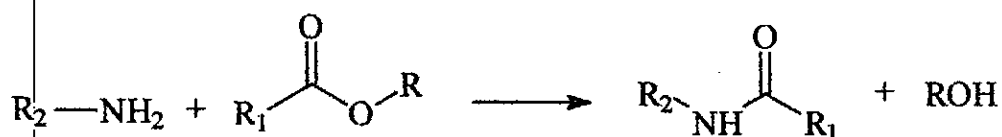


Schéma 07

Le mécanisme de la réaction est donné par le schéma 08 ci-dessous.

Mécanisme :

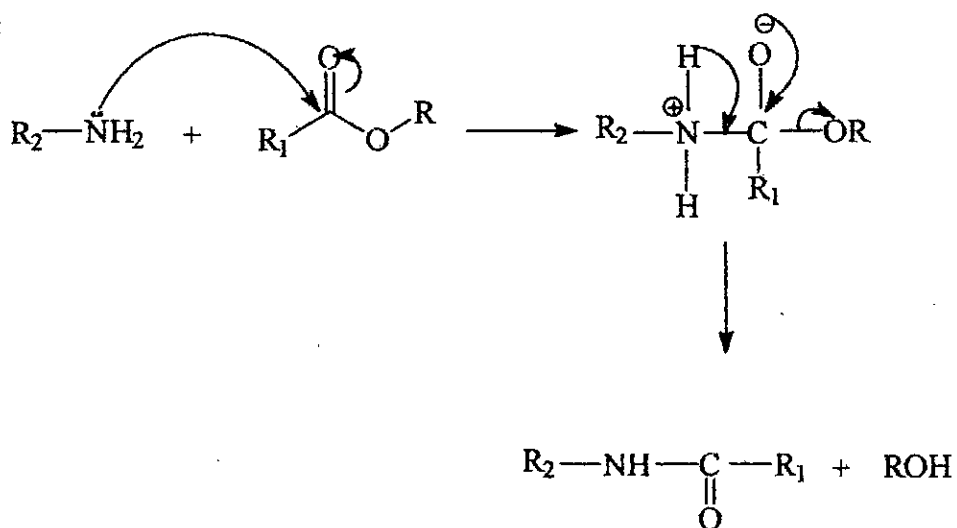


Schéma 08

VL Synthèse des amides à partir des acides carboxyliques et des carboxylates d'ammonium :

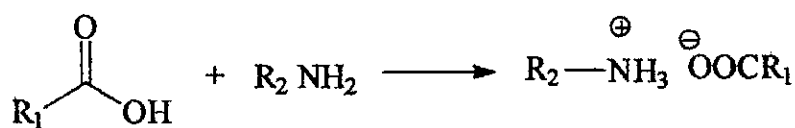


Schéma 09

A cause de la faible réactivité de l'ion carboxylate par rapport à l'addition-élimination, il ne se produit habituellement pas d'autres réactions dans une solution aqueuse. Cependant, si nous éliminons l'eau par évaporation et si nous chauffons ensuite le sel d'ammonium obtenu, une déshydratation produit un amide (schémas 09 et 10) [100].

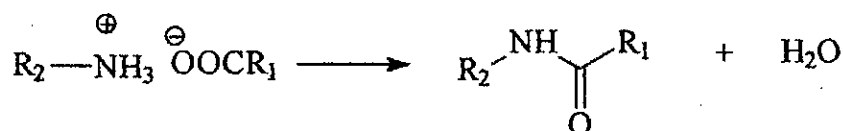


Schéma 10

Généralement, ce n'est pas une bonne méthode pour préparer les amides. La meilleure façon pour la synthèse des amides consiste à convertir les acides carboxyliques en chlorure d'acyle.

VII. Synthèse des amides à partir des α -cétonitriles :

Cette méthode de synthèse est l'acylation des amines sous l'action des α -cétonitriles avec formation des amides (schéma 11).

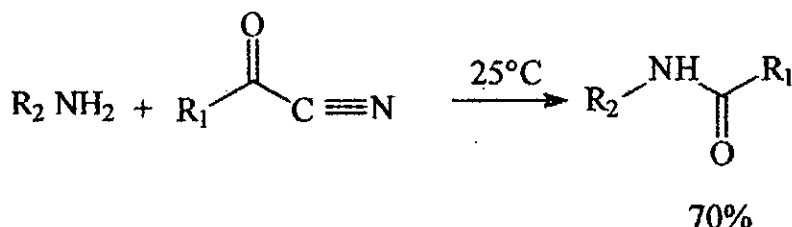


Schéma 11

Les amines secondaires sont acylés de la même façon. L'avantage de cette méthode est du à la possibilité d'acylation des amines instables en milieu aqueux, acide et alcalin [103]. Le mécanisme est donné par le schéma 12 ci-dessous.

Mécanisme :

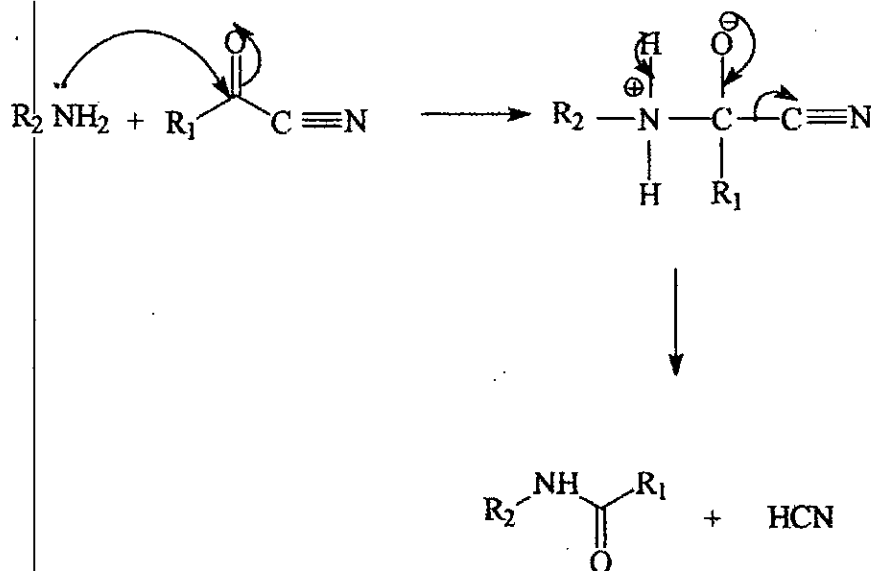


Schéma 12

Partie
Expérimentale

A. Synthèse des molécules cible

I. Partie expérimentale :

I.1. Produits et solvants utilisés :

Nous avons lancé la synthèse à partir de deux produits de départ qui sont :

- 2-méthoxybenzylamine.
- 2-éthoxybenzylamine.

Les solvants utilisés dans les différentes réactions, dans la recristallisation, et dans la chromatographie sur couche mince sont les suivants :

- Acétate d'éthyle : phase mobile et solvant de recristallisation.
- Heptane : phase mobile.
- Toluène : solvant de réaction.
- Deutérié DMSO-d₆ : solvant utilisé en spectroscopie de résonance magnétique (RMN).

Toutes ces réactions ont été régulièrement contrôlées par chromatographie sur couche mince de gel de silice (support en aluminium) MERCK 60 F₅₂₄. Les révélations sont effectuées avec une lampe UV à 254 nm.

I.2. Méthodes d'analyse et matériels :

Pour confirmer les structures des composés synthétisés nous avons utilisé les méthodes physico-chimiques suivantes : la spectrométrie infrarouge, la résonance magnétique nucléaire du proton, la mesure du point de fusion, la chromatographie liquide sur couche mince (CCM), et l'analyse élémentaire (microanalyse).

a. Spectrométrie infrarouge (IR) :

Les analyses ont été réalisées en phase solide, sur des pastilles contenant l'échantillon dilué à 2 % dans le KBr, avec un appareil (SHIMADZU) FTIR- 8400.

b. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire du proton :

Les spectres RMN du proton ont été réalisés à 500 MHz avec un appareil BURCKER ; les échantillons ont été préparés dans le DMSO deutérié (DMSO-d₆) car c'est le solvant qui solubilise mieux les produits. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (δ) et les constantes de couplage en Hz.

Les abréviations conventionnelles utilisées pour la description des spectres sont les suivantes :

s : singulet.

d : doublet.

t : triplet.

m : multiplet.

c. Analyse élémentaire :

L'analyse élémentaire (C, H, N, S) a été effectuée par un analyseur élémentaire Carlo-Erba EA 1108.

d. Point de fusion :

Ils sont pris par un banc KOFLER après étalonnage.

e. Chromatographie liquide sur couche mince :

Elle a été réalisée sur couche mince de gel de silice MERCK 60 F₅₂₄ pour contrôler la pureté des composés et déterminer les rapports frontaux R_f.

I.3. Désignation et nomenclature des composés synthétisés :

Les composés synthétisés sont nommés selon la nomenclature de IUPAC et sont désignés par des chiffres en gras et soulignés, (de 1 jusqu'à 17) par ordre croissant.

II. Synthèses des molécules cible :

II.1. Stratégie de synthèse :

La structure générale des molécules cible est donnée dans la (Fig. 26). Pour atteindre ces composés, nous avons lancé la synthèse à partir d'amines primaires commerciales : l'*o*-méthoxybenzylamine et l'*o*-éthoxybenzylamine, que nous avons acylé avec différents chlorures d'acyle aromatiques. A partir de là nous avons obtenu les molécules cible avec d'excellents rendements. C'est la meilleure méthode de synthèse due à la facilité d'isolement des produits, leur grande pureté, et leurs excellents rendements.

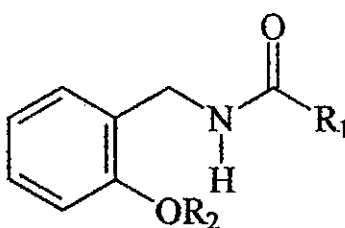


Fig. 26 : Structure chimique des molécules cible.

II.2. Schéma de synthèse :

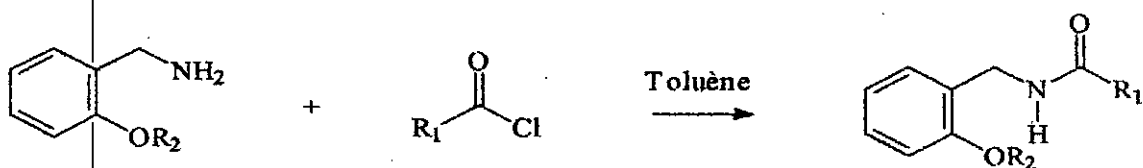


Schéma 13

La réaction est effectuée dans le toluène, les rendements de la réaction varient entre 92-98 %. La chromatographie sur couche mince de gel de silice permet de suivre de façon aisée l'état d'avancement de la réaction.

Les composés synthétisés sont donnés par le tableau 1 :

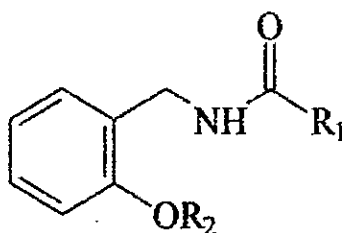


Tableau 1 : Composés finaux avec les différents groupes R₁ et R₂.

Composé	R ₁	R ₂
<u>1</u>	<i>m</i> -fluorophényl	CH ₃
<u>2</u>	<i>o</i> -iodophényl	CH ₃
<u>3</u>	<i>p</i> -nitrophényl	CH ₃
<u>4</u>	<i>o</i> -nitrophényl	CH ₃
<u>5</u>	Benzyl	CH ₃
<u>6</u>	<i>o</i> -chlorophényl	CH ₃
<u>7</u>	2-thienyl	CH ₃
<u>8</u>	<i>m</i> -nitrophényl	CH ₃
<u>9</u>	2-furoyl	CH ₃
<u>10</u>	<i>m</i> -fluorophényl	CH ₂ CH ₃
<u>11</u>	<i>o</i> -iodophényl	CH ₂ CH ₃
<u>12</u>	<i>p</i> -nitrophényl	CH ₂ CH ₃
<u>13</u>	<i>o</i> -nitrophenyl	CH ₂ CH ₃
<u>14</u>	Benzyl	CH ₂ CH ₃
<u>15</u>	<i>o</i> -chlorophényl	CH ₂ CH ₃
<u>16</u>	2-thienyl	CH ₂ CH ₃
<u>17</u>	<i>m</i> -nitrophenyl	CH ₂ CH ₃

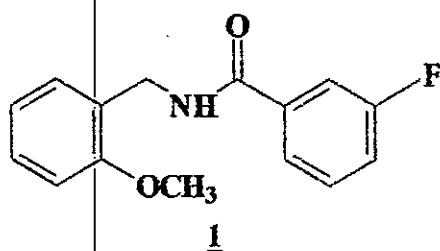
III. Mode opératoire général relatif aux composés synthétisés :

Dans 20 ml de toluène, est placé 1ml d'alcoxybenzylamine et 1.1 éq de chlorure d'acyle. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux avec agitation pendant 4 heures. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est lavé par un minimum d'éther de pétrole (60/40), et séché dans l'étuve.

1. N-(*m*-fluorobenzénecarbonyl)-*o*-méthoxybenzylamine 1 :

Réactifs : 1 ml d'*o*-méthoxybenzylamine, 1,34 g de chlorure de *m*-fluorobenzoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.



Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 114° C.

R_f : 0,63.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane
(50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

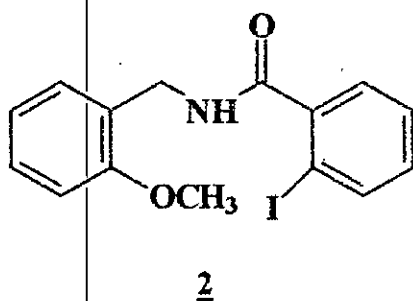
C ₁₅ H ₁₄ FNO ₂ , M = 259 g	C (%)	H (%)	N (%)
Calculé	69,49	5,44	5,40
Trouvé	69,51	5,42	5,38

IR : (KBr 2%, ν cm⁻¹) : ν (NH) = 3281 ; ν (CH_{aro}) = 3083-3084 ; ν (CH_{ali}) = 2956 ; ν (C-OCH₃) = 2837 ; ν (C=O) = 1670 ; ν (C=C) = 1645 ; ν (C-O) = 1241 ; ν (C-F) = 749.

2. N-(*o*-iodobenzénecarbonyl)-*o*-méthoxybenzylamine 2 :

Réactifs : 1 ml d'*o*-méthoxybenzylamine, 2,26 g de chlorure d'*o*-Iodobenzoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.



Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 151° C.

R_f : 0,5.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane
(50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

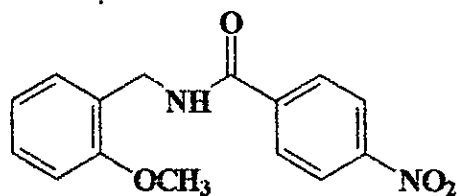
$C_{15}H_{14}INO_2$, M = 366,9 g	C (%)	H (%)	N (%)
Calculé	49,07	3,84	3,81
Trouvé	49,04	3,81	3,80

IR : (KBr 2%, ν cm^{-1}) : ν (NH) = 3281 ; ν (CH_{aro}) = 3084 ; ν (CH_{ali}) = 2961 ; ν (C-OCH₃) = 2893 ; ν (C=O) = 1672 ; ν (C=C) = 1646 ; ν (C-O) = 1243 ; ν (C-I) = 748.

3. N-(*p*-nitrobenzénecarbonyl)-*o*-méthoxybenzylamine 3 :

Réactifs : 1 ml d'*o*-méthoxybenzylamine, 1,56 g de chlorure de *p*-nitrobenzoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.

3

Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 135° C.

R_f : 0,45.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane (50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

$C_{15}H_{14}N_2O_4$, M = 286 g	C (%)	H (%)	N (%)
Calculé	62,93	4,93	9,79
Trouvé	62,90	4,92	9,80

IR : (KBr 2%, ν cm^{-1}) : ν (NH) = 3349 ; ν (CH_{aro}) = 3084 ; ν (CH_{ali}) = 2975 ; ν (C-OCH₃) = 2830 ; ν (C=O) = 1650 ; ν (C=C) = 1606 ; ν (C-O) = 1246 ; ν (C-NO₂) = 1600 ; ν (N-O) = 1450.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) :

9,20 (1s, 1H, NH) ; 8,80-8,60 (1m, 4H, CH_{aro}) ; 7,00-8,00 (1m, 4H, CH_{aro}) ; 4,50 (1s, 2H, CH_2) ; 3,65 (1s, 3H, CH_3).

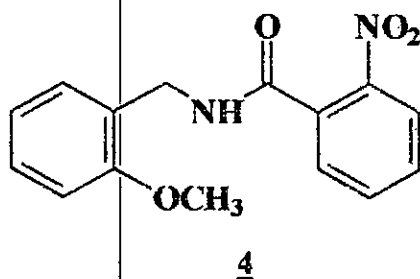
RMN ¹H 2D (500 MHz, DMSO-d₆), spectre COSY (couplage homonucléaire H-H) :

(CH_2 -NH) ; (H₁-H₂) ; (H₃-H₄) ; (H₄-H₅) ; (H₅-H₆).

4. N-(*o*-nitrobenzénecarbonyl)-*o*-méthoxybenzylamine 4 :

Réactifs : 1 ml d'*o*-méthoxybenzylamine, 1,56 g de chlorure d'*o*-nitrobenzoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.



Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 188° C.

R_f : 0,38.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane
(50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ , M = 286 g	C (%)	H (%)	N (%)
Calculé	62,93	4,93	9,79
Trouvé	62,91	4,90	9,78

IR : (KBr 2%, ν cm⁻¹) : ν (NH) = 3291 ; ν (CH_{aro}) = 3093 ; ν (CH_{ali}) = 2946 ;
 ν (C-OCH₃) = 2847 ; ν (C=O) = 1651 ; ν (C=C) = 1556 ; ν (C-O) = 1250 ;
 ν (C-NO₂) = 1600 ; ν (N-O) = 1480.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) :

9,00 (1s, 1H, NH) ; 7,60-8,00 (1m, 4H, CH_{aro}) ; 6,90-7,30 (1m, 4H, CH_{aro}) ;
4,40 (1s, 2H, CH₂) ; 3,70 (1s, 3H, CH₃).

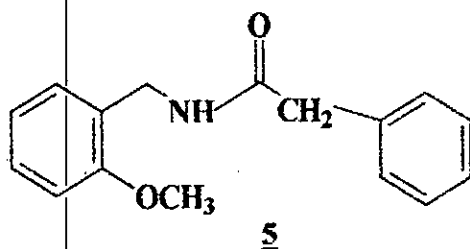
RMN ¹H 2D (500 MHz, DMSO-d₆), spectre COSY (couplage homonucléaire H-H) :

(CH₂-NH) ; (H₁-H₂) ; (H₂-H₃) ; (H₃-H₄) ; (H₅-H₆) ; (H₆-H₇) ; (H₇-H₈).

5. N-benzylcarbonyl-*o*-méthoxybenzylamine 5 :

Réactifs : 1 ml d'*o*-méthoxybenzylamine, 1,30 g de chlorure de phényléthanoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.



Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 137° C.

R_f : 0,36.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane
(50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

C ₁₆ H ₁₇ NO ₂ , M = 255 g	C (%)	H (%)	N (%)
Calculé	75,27	6,71	5,49
Trouvé	75,26	6,70	5,50

IR : (KBr 2%, v cm⁻¹) : v (NH) = 3271 ; v (CH_{aro}) = 3084 ; v (CH_{ali}) = 2946 ;
v (C-OCH₃) = 2837 ; v (C=O) = 1650 ; v (C=C) = 1547 ; v (C-O) = 1251.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) :

8,30 (1s, 1H, NH) ; 7,10-7,60 (1m, 4H, CH_{aro}) ; 6,80-7,20 (1m, 4H, CH_{aro}) ;
4,20 (1s, 2H, CH₂) ; 3,80 (1s, 3H, CH₃).

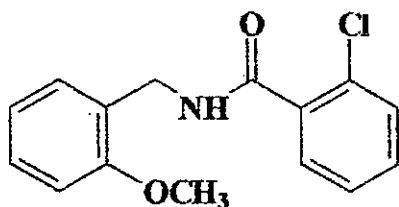
RMN ¹H 2D (500 MHz, DMSO-d₆), spectre COSY (couplage homonucléaire H-H) :

(CH₂-NH) ; (H₁-H₂) ; (H₂-H₃) ; (H₄-H₅) ; (H₅-H₆) ; (H₆-H₇).

6. N-(*o*-chlorobenzéncarbonyl)-*o*-méthoxybenzylamine 6 :

Réactifs : 1 ml d'*o*-méthoxybenzylamine, 1,47 g de chlorure d'*o*-chlorobenzoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.



6

Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 106° C.

R_f : 0,36.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane
(50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

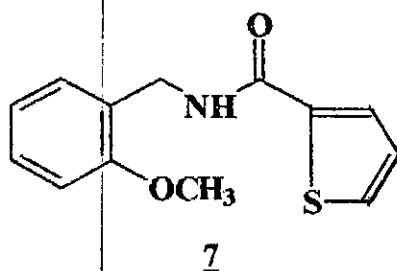
C ₁₅ H ₁₄ ClNO ₂ , M = 275,45 g	C (%)	H (%)	N (%)
Calculé	65,34	5,12	5,08
Trouvé	65,32	5,10	5,07

IR : (KBr 2%, v cm⁻¹) : v (NH) = 3290 ; v (CH_{aro}) = 3074 ; v (CH_{ali}) = 2955 ;
v (C-OCH₃) = 2837 ; v (C=O) = 1650 ; v (C=C) = 1606 ; v (C-O) = 1246 ; v (C-Cl) = 754.

7. N-(2-thiénylecarbonyl)-*o*-méthoxybenzylamine 7 :

Réactifs : 1 ml d'*o*-méthoxybenzylamine, 1,23 g de chlorure de 2-thiénoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.



Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 157° C.

R_f : 0,32.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane
(50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ S, M = 247 g	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
Calculé	63,13	5,30	5,66	12,97
Trouvé	63,10	5,29	5,65	12,98

IR : (KBr 2%, ν cm⁻¹) : ν (NH) = 3320 ; ν (CH_{aro}) = 3093 ; ν (CH_{ali}) = 2975 ;
 ν (C-OCH₃) = 2830 ; ν (C=O) = 1651 ; ν (C=C) = 1561 ; ν (C-O) = 1246 ; ν (C-S) = 760.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) :

8,85 (1s, 1H, NH) ; 7,20-7,85 (1m, 3H, CH_{thiényl}) ; 6,90-7,15 (1m, 4H, CH_{aro}) ;
4,40 (1s, 2H, CH₂) ; 3,70 (1s, 3H, CH₃).

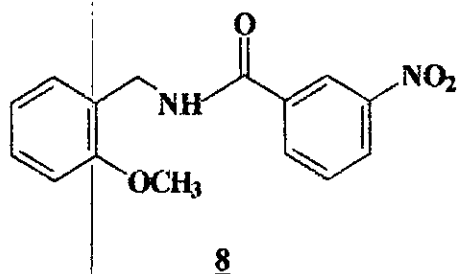
RMN ¹H 2D (500 MHz, DMSO-d₆), spectre COSY (couplage homonucléaire H-H) :

(CH₂-NH) ; (H₁-H₂) ; (H₂-H₃) ; (H₄-H₅) ; (H₅-H₆) ; (H₆-H₇).

8. N-(*m*-nitrobenzénecarbonyl)-*o*-méthoxybenzylamine 8 :

Réactifs : 1 ml d'*o*-méthoxybenzylamine, 1,56 g de chlorure de *m*-nitrobenzoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.



Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 149° C.

R_f : 0,37.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane
(50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

$C_{15}H_{14}N_2O_4$, M = 286 g	C (%)	H (%)	N (%)
Calculé	62,93	4,93	9,79
Trouvé	62,90	4,94	9,77

IR : (KBr 2%, ν cm^{-1}) : ν (NH) = 3350 ; ν (CH_{aro}) = 3093 ; ν (CH_{ali}) = 2985 ;
 ν (C-OCH₃) = 2837 ; ν (C=O) = 1650 ; ν (C=C) = 1580 ; ν (C-O) = 1246 ;
 ν (C-NO₂) = 1600 ; ν (N-O) = 1450.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) :

9,20 (1s, 1H, NH) ; 7,75-8,40 (1m, 4H, CH_{aro}) ; 6,90-7,30 (1m, 4H, CH_{aro}) ;
 4,50 (1s, 2H, CH_2) ; 3,75 (1s, 3H, CH_3).

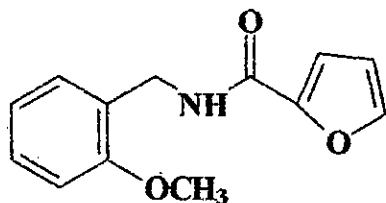
RMN ¹H 2D (500 MHz, DMSO-d₆), spectre COSY (couplage homonucléaire H-H) :

(CH_2 -NH) ; (H₂-H₃) ; (H₃-H₄) ; (H₅-H₆) ; (H₆-H₇) ; (H₇-H₈).

9. N-(3-furoylcarbonyl)-*o*-méthoxybenzylamine 9 :

Réactifs : 1 ml d'*o*-méthoxybenzylamine, 1,10 g de chlorure de 2-furoylméthanoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.



9

Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 104° C.

R_f : 0,43.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane
(50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

$C_{13}H_{13}NO_3$, M = 231 g	C (%)	H (%)	N (%)
Calculé	67,52	5,67	6,06
Trouvé	67,50	5,70	6,04

IR : (KBr 2%, ν cm^{-1}) : ν (NH) = 3261 ; ν (CH_{aro}) = 3113 ; ν (CH_{ali}) = 2965 ;
 ν (C-OCH₃) = 2847 ; ν (C=O) = 1650 ; ν (C=C) = 1580 ; ν (C-O) = 1246.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) :

8,70 (1s, 1H, NH) ; 7,35-7,93 (1m, 3H, CH_{aroyl}) ; 6,90-7,25 (1m, 4H, CH_{aro}) ;
4,40 (1s, 2H, CH₂) ; 3,70 (1s, 3H, CH₃).

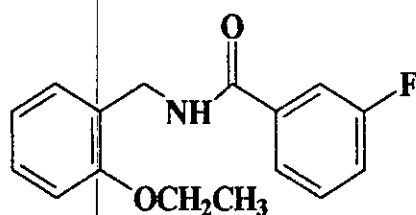
RMN ¹H 2D (500 MHz, DMSO-d₆), spectre COSY (couplage homonucléaire H-H) :

(CH₂-NH) ; (H₁-H₂) ; (H₄-H₅) ; (H₅-H₆) ; (H₆-H₇).

10. N-(*m*-fluorobenzénecarbonyl)-*o*-éthoxybenzylamine 10 :

Réactifs : 1 ml d'*o*-éthoxybenzylamine, 1,17 g de chlorure de *m*-fluorobenzoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.



10

Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 132° C.

R_f : 0,37.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane
(50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

C ₁₆ H ₁₆ FNO ₂ , M = 273 g	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
Calculé	70,31	5,90	5,12	6,95
Trouvé	70,32	5,91	5,10	6,94

IR : (KBr 2%, ν cm⁻¹) : ν (NH) = 3304 ; ν (CH_{aro}) = 3078 ; ν (CH_{ali}) = 2990 ;
ν (C-OC₂H₅) = 2915 ; ν (C=O) = 1650 ; ν (C=C) = 1592 ; ν (C-O) = 1248 ;
ν (C-F) = 750.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) :

8,95 (1s, 1H, NH) ; 7,40-7,80 (1m, 4H, CH_{aroyl}) ; 6,90-7,25 (1m, 4H, CH_{aro}) ;
4,45 (1s, 2H, CH₂) ; 4,08 (1q, 2H, CH₂) ; 1,35 (1t, 3H, CH₃).

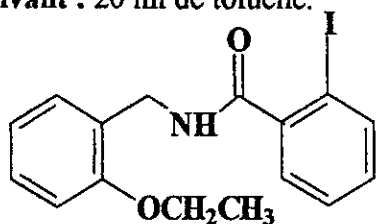
RMN ¹H 2D (500 MHz, DMSO-d₆), spectre COSY (couplage homonucléaire H-H) :

(CH₂-NH) ; (OCH₂-CH₃) ; (H₁-H₂) ; (H₂-H₃) ; (H₅-H₆) ; (H₆-H₇) ; (H₇-H₈).

11. N-(*o*-iodobenzénecarbonyl)-*o*-éthoxybenzylamine 11 :

Réactifs : 1 ml d'*o*-éthoxybenzylamine, 1,98 g de chlorure d' *o*-iodobenzoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.



11

Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 130° C.

R_f : 0,45.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane
(50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

C ₁₆ H ₁₆ INO ₂ , M = 380,9 g	C (%)	H (%)	N (%)	I (%)
Calculé	50,41	4,23	3,67	33,31
Trouvé	50,39	4,21	3,65	33,29

IR : (KBr 2%, ν cm⁻¹) : ν (NH) = 3310 ; ν (CH_{aro}) = 3073 ; ν (CH_{ali}) = 2985 ; ν (C-OC₂H₅) = 2916 ; ν (C=O) = 1650 ; ν (C=C) = 1581 ; ν (C-O) = 1246 ; ν (C-I) = 749.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) :

8,75 (1s, 1H, NH) ; 7,40-7,90 (1m, 4H, CH_{aro}) ; 6,90-7,30 (1m, 4H, CH_{aro}) ; 4,40 (1s, 2H, CH₂) ; 4,05 (1q, 2H, CH₂) ; 1,35 (1t, 3H, CH₃).

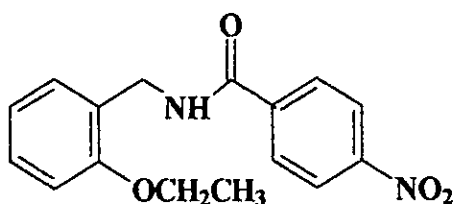
RMN ¹H 2D (500 MHz, DMSO-d₆), spectre COSY (couplage homonucléaire H-H) :

(CH₂-NH) ; (OCH₂-CH₃) ; (H₁-H₂) ; (H₂-H₃) ; (H₃-H₄) ; (H₅-H₆) ; (H₆-H₇) ; (H₇-H₈).

12. N-(*p*-nitrobenzénecarbonyl)-*o*-éthoxybenzylamine 12 :

Réactifs : 1ml d'*o*-éthoxybenzylamine, 1,37 g de chlorure de *p*-nitrobenzoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.



12

Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 158° C.

R_f : 0,50.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane
(50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

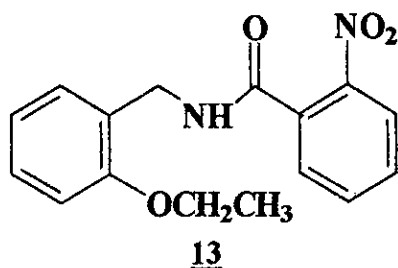
$C_{16}H_{16}N_2O_4$, M = 300 g	C (%)	H (%)	N (%)
Calculé	63,99	5,37	9,33
Trouvé	64,00	5,38	9,30

IR : (KBr 2%, ν cm^{-1}) : ν (NH) = 3330 ; ν (CH_{aro}) = 3083 ; ν (CH_{ali}) = 2995 ; ν (C-OC₂H₅) = 2886 ; ν (C=O) = 1645 ; ν (C=C) = 1606 ; ν (C-O) = 1246 ; ν (C-NO₂) = 1600 ; ν (N-O) = 1430.

13. N-(*o*-nitrobenzénecarbonyl)-*o*-éthoxybenzylamine 13 :

Réactifs : 1 ml d'*o*-éthoxybenzylamine, 1,37 g de chlorure d' *o*-nitrobenzoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.



Rendement : 92-98 %

Point de fusion : 142° C.

R_f : 0,37.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane
(50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

$C_{16}H_{16}N_2O_4$, M = 300 g	C (%)	H (%)	N (%)
Calculé	63,99	5,37	9,33
Trouvé	63,98	5,39	9,31

IR : (KBr 2%, ν cm^{-1}) : ν (NH) = 3284 ; ν (CH_{aro}) = 3107 ; ν (CH_{ali}) = 2990 ; ν (C-OC₂H₅) = 2850 ; ν (C=O) = 1651 ; ν (C=C) = 1606 ; ν (C-O) = 1244 ; ν (C-NO₂) = 1600 ; ν (N-O) = 1480.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) :

9,00 (1s, 1H, NH) ; 7,65-8,05 (1m, 4H, CH_{aro}) ; 6,90-7,30 (1m, 4H, CH_{aro}) ;
4,40 (1s, 2H, CH_2) ; 4,05 (1q, 2H, CH_2) ; 1,35 (1t, 3H, CH_3).

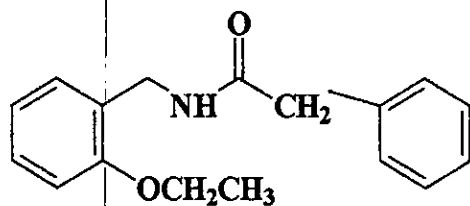
RMN ¹H 2D (500 MHz, DMSO-d₆), spectre COSY (couplage homonucléaire H-H) :

(CH_2 -NH) ; (OCH₂-CH₃) ; (H₁-H₂) ; (H₂-H₃) ; (H₃-H₄) ; (H₅-H₆) ; (H₆-H₇) ; (H₇-H₈).

14. N-(benzylcarbonyl)-*o*-éthoxybenzylamine 14 :

Réactifs : 1 ml d'*o*-éthoxybenzylamine, 1,14 g de chlorure de phényléthanoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.



14

Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 137° C.

R_f : 0,53.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane
(50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ , M = 269 g	C (%)	H (%)	N (%)
Calculé	75,81	7,11	5,20
Trouvé	75,79	7,09	5,21

IR : (KBr 2%, ν cm⁻¹) : ν (NH) = 3294 ; ν (CH_{aro}) = 3078 ; ν (CH_{ali}) = 2990 ;
 ν (C-OC₂H₅) = 2863 ; ν (C=O) = 1651 ; ν (C=C) = 1602 ; ν (C-O) = 1244 .

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) :

8,30 (1s, 1H, NH) ; 7,05-7,25 (1m, 4H, CH_{aro}) ; 6,65-6,95 (1m, 4H, CH_{aro}) ;
4,25 (1s, 2H, CH₂) ; 4,03 (1q, 2H, CH₂) ; 1,30 (1t, 3H, CH₃).

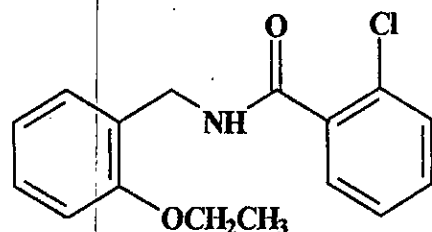
RMN ¹H 2D (500 MHz, DMSO-d₆), spectre COSY (couplage homonucléaire H-H) :

(CH₂-NH) ; (OCH₂-CH₃) ; (H₁-H₂) ; (H₂-H₃) ; (H₄-H₅) ; (H₅-H₆) ; (H₆-H₇).

15. N-(*o*-chlorobenzèncarbonyl)-*o*-éthoxybenzylamine 15 :

Réactifs : 1 ml d'*o*-éthoxybenzylamine, 1,28 g de chlorure d' *o*-chlorobenzoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.



15

Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 149° C.

R_f : 0,39.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane
(50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

$C_{16}H_{16}ClNO_2$, M = 289.45 g	C (%)	H (%)	N (%)
Calculé	66,32	5,57	4,83
Trouvé	66,30	5,55	4,82

IR : (KBr 2%, ν cm^{-1}) : ν (NH) = 3294 ; ν (CH_{aro}) = 3068 ; ν (CH_{ali}) = 2989 ; ν (C-OC₂H₅) = 2850 ; ν (C=O) = 1649 ; ν (C=C) = 1598 ; ν (C-O) = 1247 ; ν (C-Cl) = 760.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) :

8,75 (1s, 1H, NH) ; 7,20-7,50 (1m, 4H, CH_{aro}) ; 6,90-7,30 (1m, 4H, CH_{aro}) ; 4,40 (1s, 2H, CH_2) ; 4,05 (1q, 2H, CH_2) ; 1,35 (1t, 3H, CH_3).

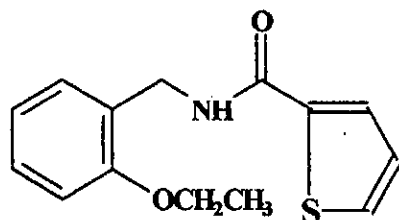
RMN ¹H 2D (500 MHz, DMSO-d₆), spectre COSY (couplage homonucléaire H-H) :

(CH_2 -NH) ; (OCH₂-CH₃) ; (H₁-H₂) ; (H₂-H₃) ; (H₃-H₄) ; (H₅-H₆) ; (H₆-H₇) ; (H₇-H₈).

16. N-(2-thiénylcarbonyl)-o-éthoxybenzylamine 16 :

Réactifs : 1 ml d'o-éthoxybenzylamine, 1,08 g de chlorure de 2-thiényole.

Solvant : 20 ml de toluène.

**16**

Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 133° C.

R_f : 0,56.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane (50 %/50 %).

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

$C_{14}H_{15}NO_2S$, M = 261 g	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
Calculé	64,34	5,79	5,36	12,27
Trouvé	64,35	5,80	5,37	12,28

IR : (KBr 2%, ν cm^{-1}) : ν (NH) = 3323 ; ν (CH_{aro}) = 3078 ; ν (CH_{ali}) = 2980 ; ν (C-OC₂H₅) = 2865 ; ν (C=O) = 1666 ; ν (C=C) = 1548 ; ν (C-O) = 1244 ; ν (C-S) = 755.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) :

8,80 (1s, 1H, NH) ; 7,20-7,90 (1m, 3H, CH_{thiényl}) ; 6,90-7,30 (1m, 4H, CH_{aro}) ;
4,45 (1s, 2H, CH₂) ; 4,05 (1q, 2H, CH₂) ; 1,35 (1t, 3H, CH₃).

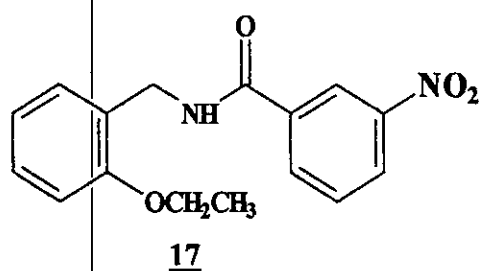
RMN ¹H 2D (500 MHz, DMSO-d₆), spectre COSY (couplage homonucléaire H-H) :

(CH₂-NH) ; (OCH₂-CH₃) ; (H₁-H₂) ; (H₂-H₃) ; (H₄-H₅) ; (H₅-H₆) ; (H₆-H₇).

17. N-(*m*-nitrobenzénecarbonyl)-*o*-éthoxybenzylamine 17 :

Réactifs : 1 ml d'*o*-éthoxybenzylamine, 1,37 g de chlorure de *m*-nitrobenzoyle.

Solvant : 20 ml de toluène.



Rendement : 92-98 %.

Point de fusion : 172° C.

R_f : 0,41.

Phase mobile : Acétate d'éthyle/Heptane
(50 %/50 %)

Phase stationnaire : gel de silice.

Analyse élémentaire :

C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ , M = 300 g	C (%)	H (%)	N (%)
Calculé	63,99	5,37	9,33
Trouvé	64,01	5,38	9,30

IR : (KBr 2%, ν cm⁻¹) : ν (NH) = 3294 ; ν (CH_{aro}) = 3098 ; ν (CH_{ali}) = 2990 ;
ν (C-OC₂H₅) = 2892 ; ν (C=O) = 1667 ; ν (C=C) = 1563 ; ν (C-O) = 1249 ;
ν (C-NO₂) = 1600 ; ν (N-O) = 1450.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) :

9,20 (1s, 1H, NH) ; 7,80 -8,40 (1m, 4H, CH_{aro}) ; 6,90-7,25 (1m, 4H, CH_{aro}) ;
4,50 (1s, 2H, CH₂) ; 4,05 (1q, 2H, CH₂) ; 1,35 (1t, 3H, CH₃).

RMN ¹H 2D (500 MHz, DMSO-d₆), spectre COSY (couplage homonucléaire H-H) :

(CH₂-NH) ; (OCH₂-CH₃) ; (H₂-H₃) ; (H₃-H₄) ; (H₅-H₆) ; (H₆-H₇) ; (H₇-H₈).

IV. Etude spectrale des composés synthétisés :

Après la synthèse des molécules cible, nous avons utilisé quelques méthodes d'analyse spectrale pour confirmer leurs structures, tels que l'infrarouge et la résonance magnétique nucléaire ^1H .

L'analyse élémentaire sert à confirmer la formule brute. Cette dernière a donné des pourcentages en carbone, hydrogène, et azote similaires à ceux calculés théoriquement. Les spectres infrarouge ont montré des bandes de vibrations caractéristiques des groupements fonctionnels communs entre les différents produits synthétisés et qui sont présentés comme suit :

- Vibrations d'élongation de la liaison (N-H) localisée entre 3270 et 3350 cm^{-1} .
- Vibrations d'élongation de la liaison (C=O) localisée entre 1645 et 1670 cm^{-1} .
- Vibrations d'élongation de la liaison (C-O) localisée entre 1240 et 1250 cm^{-1} .

L'analyse spectrale par la RMN du proton ($^1\text{HRMN}$) a permis de localiser trois types de protons H, les protons aromatiques (CH_{aro}), les protons aliphatiques (CH_{ali}), et les protons du groupement (NH).

Les signaux des protons aromatiques apparaissent entre 6,6 et 8,4 ppm, alors que les protons NH présentent des signaux entre 8,60 et 9,30 ppm. Les signaux du groupe méthylène lié à NH apparaissent entre 4,35 et 4,45 ppm, tandis que les signaux du radical CH_2 de l'éthoxy apparaissent entre 3,90 et 4,10 ppm.

Les signaux du méthoxy apparaissent entre 3,7 et 3,8 ppm, et les signaux du radical méthyle de l'éthoxy apparaissent entre 1,3 et 1,4 ppm.

Les agrandissements des spectres RMN du proton ont permis de déterminer avec précision les déplacements chimiques concernant les protons de chaque composé. Ces déplacements sont exposés comme suit :

Composé 3 :

Un doublet apparaît à 8,20 ppm dû au couplage entre le proton C_2H et C_1H liés au cycle aromatique portant le groupe nitro. De même, à 8,13 ppm apparaît un signal d'un doublet dû au couplage $\text{C}_1\text{H}-\text{C}_2\text{H}$ (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$). Plusieurs signaux apparaissent entre 7,266 et 6,900 ppm, dont un triplet apparaît à 7,250 ppm causé par le couplage entre le proton du carbone 5 et les protons portés par les carbones 4 et 6.

Un doublet apparaît à 7,215 ppm résultant du couplage entre le proton du carbone 3 et le proton porté par le carbone 4. Un autre doublet causé par le couplage entre le proton du carbone 6 et le proton porté par le carbone 5 apparaît à 7,00 ppm. En dernier, un triplet dû au couplage entre le proton du carbone 4 et les protons portés par les carbones 3 et 5 apparaît en 6,10 ppm (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$). Entre le proton de l'atome d'azote et les protons du radical CH_2 il y'a eu un couplage dont il apparaît un triplet du proton NH à 9,18 ppm et un doublet des protons méthylène à 4,44 ppm (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$).

Composé 4 :

Un triplet apparaît à 9,00 ppm dû au couplage entre le proton porté par l'atome d'azote NH et les deux protons portés par le méthylène CH_2 (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$). En revanche, il apparaît un doublet causé par le couplage des protons CH_2 et le proton NH à 4,42 ppm (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$). Entre 8,04 et 7,65 ppm apparaissent plusieurs signaux parmi lesquels un doublet à 8,02 ppm dû au couplage entre le proton porté par le carbone 4 et le proton du carbone 3 du cycle aromatique. Un triplet apparaît à 7,78 ppm dû au couplage entre le proton du carbone 3 et les protons portés par les carbones 2 et 4. De même un autre doublet apparaît à 7,70 ppm causé par le couplage entre le proton du carbone 1 et le proton porté par le carbone 2 ; et enfin, un triplet apparaît à 7,66 ppm causé par le couplage du proton du carbone 2 et les protons portés par les carbones 1 et 3 (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$).

Entre 7,32 et 7,25 ppm nous observons deux signaux, un doublet à 7,32 ppm dû au couplage entre le proton du carbone 5 et le proton du carbone 6, et un triplet dû au couplage entre le proton du carbone 7 et les deux protons portés par les carbones 6 et 8.

Un doublet apparaît à 7,00 ppm causé par le couplage du proton du carbone 8 et le proton voisin porté par le carbone 7. Un autre signal qui apparaît sous forme d'un triplet à 6,93 ppm sous l'influence d'un couplage du proton porté par le carbone 6 et les protons des carbones 5 et 7 (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$).

Composé 5 :

Comme il a été cité ultérieurement un triplet apparaît à 8,32 ppm et un doublet à 4,22 ppm (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$). Plusieurs signaux apparaissent entre 7,22 et 6,86 ppm. Un triplet apparaît à 7,23 ppm dû au couplage entre le proton du carbone 7 et les

protons des carbones 6 et 8. Un doublet à 7,10 ppm résultant du couplage du proton porté par le carbone 5 et le proton voisin porté par le carbone 6. Un autre doublet à 6,96 ppm causé par le couplage entre le C₈H et le C₇H. Un triplet apparaît à 6,86 ppm dû au couplage entre C₆H et les protons C₅H et C₇H (voir annexe des spectres IR et ¹HRMN).

Composé 7 :

Comme il a été décrit précédemment le signal du proton NH apparaît sous forme d'un triplet à 8,85 et le signal des protons CH₂ apparaît sous forme d'un doublet à 4,42 ppm (voir annexe des spectres IR et ¹HRMN). Un doublet apparaît à 7,84 ppm qui est le résultat du couplage entre C₃H et C₂H, un autre doublet apparaît à 7,76 ppm causé par le couplage entre le proton du carbone 1 et le proton porté par le carbone 2. Par conséquent, un triplet apparaît à 7,23 ppm dû au couplage entre le proton du carbone 2 et les protons portés par les carbones 1 et 3 (voir annexe des spectres IR et ¹HRMN). A 7,18 ppm apparaît un doublet causé par le couplage entre le proton C₄H et le proton C₅H, un tripler à 7,15 ppm résultat du couplage entre C₆H et les protons C₅H et C₇H. Un dernier doublet apparaît à 7,00 ppm et qui met en évidence le couplage entre le proton C₇H et le proton C₆H. Un signal apparaît sous forme d'un triplet à 6,900 ppm dû au couplage entre le proton porté par le carbone 5 et les protons voisins portés par les carbones 4 et 6 (voir annexe des spectres IR et ¹HRMN).

Composé 8 :

Le couplage du proton NH avec les protons du radical CH₂ est représenté par un triplet à 9,22 ppm (voir annexe des spectres IR et ¹HRMN) tandis que celui des protons CH₂ apparaît sous forme d'un doublet à 4,45 ppm (voir annexe des spectres IR et ¹HRMN). Le couplage des protons portés par les carbones 2 et 4 avec le carbone adjacent apparaissent sous forme de deux doublets à 8,40 et à 8,35 ppm. Automatiquement, le signal du proton porté par le carbone 3 apparaît sous forme d'un triplet à 7,79 ppm sous l'influence de C₂H et C₄H (voir annexe des spectres IR et ¹HRMN). De même les protons du cycle aromatique lié au groupement méthylène, montrent entre 9,26 et 6,91 ppm, parmi lesquels un doublet à 7,26 ppm résultant du couplage entre le proton C₅H et le proton C₆H, un triplet apparaît à 7,23 ppm dû au couplage du proton C₇H et les protons portés par les carbones adjacents. Même aspect pour les protons portés par les carbones 6 et 8, dont nous observons un doublet à 7,00 ppm résultant du couplage entre C₈H et C₇H. Un signal apparaît sous forme

d'un triplet à 6,91 ppm sous l'influence des protons C₅H et C₇H (voir annexe des spectres IR et ¹HRMN).

Composé 9 :

Sous l'influence des protons CH₂, le proton porté par l'azote présente un signal à 8,70 ppm (voir annexe des spectres IR et ¹HRMN) et en revanche les protons du méthylène couplés au proton NH présentent un doublet à 4,40 ppm (voir annexe des spectres IR et ¹HRMN). Les protons du cycle aromatique présentent plusieurs dédoublements, citons l'échange entre le proton C₄H et C₅H établi par un doublet à 7,14 ppm, de même un doublet dû au couplage entre C₇H et C₆H apparaît à 6,99 ppm. Deux signaux apparaissent sous forme de triplet à 7,23 ppm résultant de l'échange entre C₆H et les protons des carbones voisins C₅ et C₇, et à 6,90 ppm dû au couplage entre les protons portés par le carbone 5 et les deux protons portés par les carbones 4 et 6 (voir annexe des spectres IR et ¹HRMN).

Composé 10 :

Les signaux du produit 10 sont identiques à ceux du produit 1 à la différence des protons éthoxy dont l'échange entre les protons CH₂ et CH₃ conduit à un quadruplet à 4,07 ppm et un triplet à 1,35 ppm (voir annexe des spectres IR et ¹HRMN).

Composé 11 :

La structure du composé 11 est identique à celle du produit 2 à la différence du groupement méthoxyle qui a été substitué par le groupement éthoxyle, forcément, les protons des deux composés présenteront globalement les mêmes signaux à l'exception des protons éthoxy qui présentent un quadruplet à 4,07 ppm causé par l'échange entre les protons CH₂ et les 3 protons portés par le carbone voisin (voir annexe des spectres IR et ¹HRMN). Un triplet apparaît à 1,35 ppm dû au couplage entre les protons CH₃ et les protons du carbone adjacent (voir annexe des spectres IR et ¹HRMN).

Composé 13 :

Les protons du composé 13 sont dédoublés de la même manière que les protons du composé 4 à la différence du dédoublement des protons éthoxy qui sont responsables de

l'apparition d'un quadruplet à 4,07 ppm (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$) et d'un triplet à 1,35 ppm (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$).

Composé 14 :

Le spectre HRMN du composé 14 est modérément similaire à celui du composé 5 à la différence des deux signaux qui apparaissent à 4,02 ppm et à 1,30 ppm qui est dû au couplage entre les différents protons éthoxy (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$).

Composé 15 :

Les échanges entre les différents protons du composé 15 provoquent des signaux semblables à ceux du produit 6, sauf que la substitution du méthoxyle par l'éthoxyle conduit à deux signaux qui résultent premièrement de l'échange entre les protons CH_2 et les protons portés par le carbone voisin, ce qui mène à un quadruplet à 4,07 ppm (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$) et secondairement de l'échange entre les protons CH_3 et les protons portés par le carbone adjacent ce qui mène à un triplet à 1,35 ppm (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$).

Composé 16 :

En spectroscopie RMN du proton la multiplicité des pics revient aux échanges qui existent entre les différents protons du composé, à savoir le nombre de protons portés par les carbones adjacents ainsi que le type d'atome qui entoure le proton lui-même et son influence sur le couplage. Etant donné que la structure du composé 16 est identique à celle du composé 7 les signaux qui apparaissent sont globalement similaires sauf que les protons de l'éthoxyle conduisent à deux signaux qui sont un quadruplet à 4,07 ppm (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$) et un triplet à 1,35 ppm (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$).

Composé 17 :

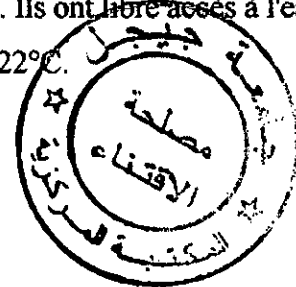
Les signaux du composé 17 possèdent le même aspect que ceux du produit 8 à la différence du groupement éthoxyle qui présentent comme il a été expliqué auparavant un quadruplet à 4,07 ppm et un triplet à 1,35 ppm (voir annexe des spectres IR et $^1\text{HRMN}$).

B. Etude
pharmacologique

I. Etude pharmacologique *in vivo* :

I.1. Matériels et méthodes :

L'étude a été réalisée sur des rats Wistar albinos femelles (Institut Pasteur d'Alger, Algérie), pesant en moyenne 250 grammes. Les animaux sont répartis en plusieurs groupes de 3 rats chacun, dans des cages métalliques ou en plastiques. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture. La température de l'animalerie est maintenue à 22°C.



I.2. Préparation des solutions administrées :

I.2.1. Préparation des solutions des composés synthétisés :

La préparation des solutions des composés synthétisés se fait en solubilisant 50 mg/kg du produit qui est l'amide dans un minimum de DMSO (200 µl environs). Comme le DMSO est un solvant qui a une certaine toxicité, nous avons réduit son volume au maximum possible, les amides étant insolubles dans l'eau [104].

I.2.2. Préparation des solutions administrées aux rats témoins :

Pour le test de diurèse, nous avons utilisé un diurétique qui est l'hydrochlorothiazide comme produit de référence à une dose de 50 mg/kg [104]. Pour la glycémie, les témoins blancs n'ont reçus aucune drogue, sauf qu'ils ont pris 200 µl de DMSO. Le deuxième lot de rats témoins reçoit une dose de 25 mg/kg de Diazoxide (dose thérapeutique) pour chaque rat [105].

I.3. Evaluation de l'effet diurétique :

L'évaluation de l'effet diurétique des composés synthétisés consiste à suivre la variation de l'excrétion urinaire chez le rat qui est en surcharge hydrique en fonction du temps. Après administration du produit, nous mesurons le volume des urines après chaque heure, la durée de ce suivi est de quatre heures.

Les animaux sont répartis en quatre groupes de 3 rats chacun et sont regroupés dans des cages à métabolisme. Les urines sont recueillies dans le bocal en verre ou en plexiglas de la cage à métabolisme [104].

I.3.1. Administration par voie orale :

Les composés sont administrés en solution par gavage avec une sonde métallique d'un volume égal à 200 µl pour chaque animal.

Groupe 1 : animaux recevant uniquement 40 ml/kg d'eau physiologique de NaCl à 0,9 % par voie orale.

Groupe 2 : animaux recevant 40 ml/kg d'eau physiologique à 0,9 % NaCl suivi directement, de 200 µl de DMSO, par voie orale.

Groupe 3 : animaux recevant 40 ml/kg de la solution de NaCl 0,9 %, suivi directement, d'une solution d'hydrochlorothiazide à une dose de 50 mg/kg, par voie orale.

Groupe 4 : animaux recevant 40 ml/kg de la solution de NaCl 0,9 % suivi directement, d'une solution du produit synthétisé à une dose de 50 mg/kg, par voie orale.

I.3.2. Administration par voie intrapéritonéale :

Les solutions préparées sont administrées par voie intrapéritonéale, par contre l'eau physiologique est administrée par voie orale, les animaux sont répartis en 4 groupes tels que :

Groupe 1 : animaux recevant uniquement 40 ml/kg d'eau physiologique de NaCl 0,9 % par voie orale.

Groupe 2 : animaux recevant 40 ml/kg d'eau physiologique à 0,9 % NaCl par voie orale, suivi directement, de 200 µl de DMSO, par voie intrapéritonéale.

Groupe 3 : animaux recevant 40 ml/kg de la solution de NaCl 0,9 % par voie orale, suivi directement, d'une solution d'hydrochlorothiazide à une dose de 50 mg/kg, par voie intrapéritonéale.

Groupe 4 : animaux recevant 40 ml/kg de la solution de NaCl 0,9 % par voie orale, suivi directement, d'une solution de l'amide synthétisé à une dose de 50 mg/kg, par voie intrapéritonéale.

I.4. Evaluation de l'effet des composés sur la glycémie :

Les rats sont répartis en trois groupes, dont chacun contient 3 rats. Avant le test, ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture que nous supprimons après administration de la solution.

Le premier prélèvement sanguin se fait avant administration, contrairement aux trois autres qui se font après administration du produit, les prélèvements s'effectuent chaque heure, la durée du test de la glycémie étant de trois heures [105].

Pour la technique du prélèvement sanguin, un hématocrite enfoncé dans l'angle antérieur de l'œil perce la paroi du sinus caverneux, le sang monte par capillarité dans le tube capillaire, et nous pouvons recueillir ainsi jusqu'à 1,5 ml de sang. La lecture de la glycémie se fait directement sur glucomètre Accu Check active ; les résultats sont exprimés en g/l.

I.4.1. Administration par voie orale :

Les composés sont administrés par gavage à l'aide d'une sonde métallique. Les animaux sont répartis en trois groupes comme suit :

Groupe 1 : animaux témoins recevant 200 µl de DMSO, par voie orale.

Groupe 2 : animaux témoins recevant une solution de Diazoxide à une dose de 25 mg/kg, par voie orale.

Groupe 3 : animaux recevant une solution du produit à tester à une dose de 50 mg/kg, toujours par voie orale.

I.4.2. Administration par voie intrapéritonéale :

Les composés sont administrés par voie intrapéritonéale, leur dose est de 50 mg/kg pour chaque animal. La répartition des groupes se fait comme suit :

Groupe 1 : animaux témoins recevant 200µl de DMSO, par voie intrapéritonéale.

Groupe 2 : animaux témoins recevant une solution de Diazoxide à une dose de 25 mg/kg, par voie intrapéritonéale.

Groupe 3 : animaux recevant une solution du produit à tester à une dose de 50 mg/kg, par voie intrapéritonéale.

I.5. Etude de l'effet des composés sur les taux urinaires du sodium, du potassium et d'acide urique :

Après récupération des urines résultantes des deux tests précédemment décrits (tests de diurèse par voie orale et intrapéritonéale), nous effectuons différents dosages tel que le dosage du sodium et du potassium ainsi que le dosage de l'acide urique [105].

II. Les dosages :

II.1. Dosage de l'acide urique :

L'acide urique est dosé par une méthode enzymatique colorimétrique, le dosage des urines se fait après dilution au 1/10 dans NaOH (0,01).

a. Principe du dosage :

L'acide urique présent dans l'échantillon est dosé selon le schéma réactionnel suivant :



Schéma 14

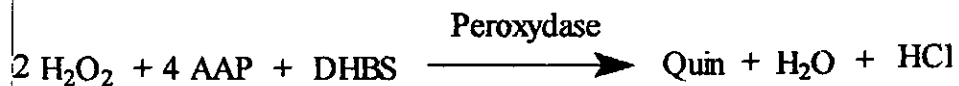


Schéma 15

DHBS : Acide 3, 5-Dichloro-2- Hydroxybenzènesulfonique.

Quin : Quinonéimine.

4 AAP : 4-Aminoantipyrine.

b. Mode opératoire :

Dans des tubes à essai, nous préparons les solutions suivantes :

	Blanc	Etalon	Dosage
Etalon	—	20 µl	—
Echantillon	—	—	20 µl
Solution de travail	1 ml	1 ml	1 ml

La lecture se fait après incubation de 10 mn à 25°C à partir d'un spectrophotomètre UV à une longueur d'onde égale à 520 nm. Les concentrations sont exprimées en mg/l.

II.2. Dosage du sodium et du potassium :

Le sodium et le potassium sont dosés par photométrie de flamme. Le dosage de la kaliurie et de la natriurie s'effectue sur des urines diluées au 1/10 dans de l'eau distillée. Les valeurs sont exprimées en mmol/l.

Principe de la méthode :

La spectrophotométrie de flamme repose sur la mesure de la radiation émise par l'élément à doser, lorsque nous vaporisons sa solution par une flamme, cette dernière prend une coloration caractéristique qui dépend de la nature des atomes par lesquels elle est émise, et dont l'intensité est proportionnelle à la concentration.

III. Etude pharmacologique *in vitro* :

Les îlots pancréatiques ont été isolés à partir des rats wistar (180-220 g). Groupes de 10 îlots chacun, dérivant de la même lignée d'îlots, étaient préincubés pendant 30 mn à 37°C dans 1 ml d'eau physiologique (NaCl 115 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2,56 mM, MgCl 1 mM, NaHCO₃ 24 mM) avec 2,8 mM de glucose et 0,5 % (w/v) d'albumine dialysée (Sigma), équilibré contre un mélange de 95 % de O₂ et 5 % de CO₂. Les îlots ont été alors incubés à 37°C pendant 90 mn dans 1 ml du même mélange contenant 16,7 mM de glucose en présence du composé de référence ou un des dérivés à tester [106].

Le taux de sécrétion d'insuline résiduelle en présence de 50 µM de drogue est mesuré radioimmunologiquement en utilisant l'insuline de rat comme standard. Ce test a été effectué au laboratoire de pharmacodynamie et de thérapeutique à l'université libre de Bruxelles.

L'insuline résiduelle est exprimée en pourcentage par rapport à la valeur enregistrée en l'absence de drogue et en présence de 16,7 mM de glucose (100 %). Une valeur de pourcentage inférieure à 100 signifie que la drogue a un effet inhibiteur de la sécrétion d'insuline. Dans le cas contraire elle a un effet stimulant cette sécrétion

Résultats

&

Discussion

1. Variation de la glycémie en fonction du temps après administration par voie orale :

Les résultats de l'étude de la variation de la glycémie en fonction du temps après administration par voie orale, montrent que les produits synthétisés sont généralement peu actifs (tableau 2 et 3). Autrement dit, ces produits ne sont ni hypo ni hyperglycémiant, quelque soit la nature du substituant sur le cycle aromatique lié au groupement carbonyle, et quelque soit sa position (ortho, méta, ou para). En revanche, il existe quelques produits qui ont marqué un effet assez significatif, tel que le produit **1** qui a engendré une diminution marquée de la glycémie pendant les trois heures qui ont succédé l'administration. Contrairement au produit **14**, par exemple, qui a montré une augmentation assez importante de la glycémie tout au long des trois heures qui ont suivi le traitement.

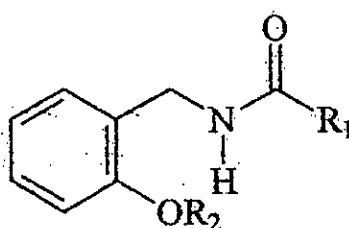
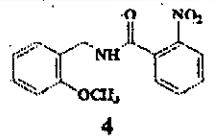
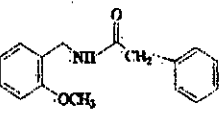
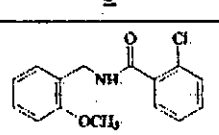
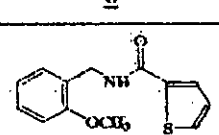
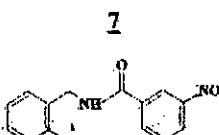
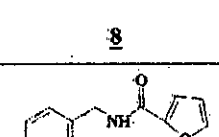


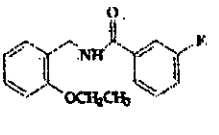
Tableau 2 : variation de la glycémie en fonction du temps après traitement par voie orale à une dose de 50mg/kg des composés **1-9** et des témoins.

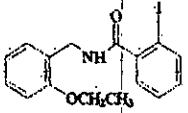
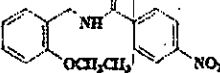
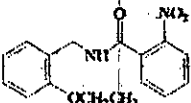
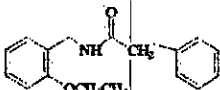
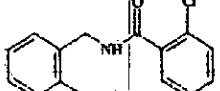
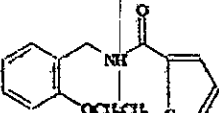
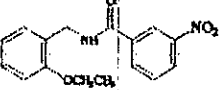
Produit	Glycémie avant administration (g/l)	Glycémie après administration (g/l)		
		1h	2h	3h
DMSO	1.10 ± 0.04	0.99 ± 0.07	1.08 ± 0.05	1.12 ± 0.03
Diazoxyde	1.11 ± 0.02 ^{***}	1.22 ± 0.02 ^{***}	1.41 ± 0.18 ^{**}	1.99 ± 0.01 ^{***}
 1	1.32 ± 0.31 ^{ns}	1.04 ± 0.04 ^{ns}	0.98 ± 0.07 ^{ns}	0.91 ± 0.07 ^{**}
 2	1.02 ± 0.09 ^{ns}	1.05 ± 0.05 ^{ns}	0.97 ± 0.10 ^{ns}	1.00 ± 0.17 ^{ns}
 3	0.90 ± 0.18 ^{ns}	1.00 ± 0.24 ^{ns}	1.02 ± 0.04 ^{ns}	1.03 ± 0.15 ^{ns}

 4	0.76 ± 0.05 ***	0.93 ± 0.03 ^{ns}	0.92 ± 0.04 *	0.85 ± 0.03 ***
 5	1.02 ± 0.12 ^{ns}	1.31 ± 0.13 *	1.22 ± 0.15 ^{ns}	1.08 ± 0.16 ^{ns}
 6	1.18 ± 0.09 ^{ns}	1.29 ± 0.15 *	1.15 ± 0.27 ^{ns}	1.01 ± 0.01 **
 7	0.93 ± 0.05 **	0.95 ± 0.14 ^{ns}	0.98 ± 0.08 ^{ns}	0.88 ± 0.05 **
 8	0.81 ± 0.05 **	1.06 ± 0.007 ^{ns}	0.96 ± 0.10 ^{ns}	1.04 ± 0.16 ^{ns}
 9	1.01 ± 0.43 ^{ns}	1.01 ± 0.09 ^{ns}	1.08 ± 0.03 ^{ns}	0.97 ± 0.10 *

ns lorsque $p > 0.05$; * lorsque $p < 0.02$; ** lorsque $p < 0.01$; *** lorsque $p < 0.001$.

Tableau 3 : Variation de la glycémie en fonction du temps après traitement par voie orale à une dose de 50 mg/kg des composés 10-17 et des témoins.

Produit	Glycémie avant administration (g/l)	Glycémie après administration (g/l)		
		1h	2h	3h
DMSO	1.10 ± 0.04	0.99 ± 0.07	1.08 ± 0.05	1.12 ± 0.03
Diazoxyde	1.11 ± 0.02 ***	1.22 ± 0.02 ***	1.41 ± 0.18 **	1.99 ± 0.01 ***
 10	0.62 ± 0.07 ***	0.79 ± 0.12 ^{ns}	0.93 ± 0.03 **	0.90 ± 0.03 **

 11	1.09 ± 0.20^{ns}	0.99 ± 0.13^{ns}	1.09 ± 0.16^{ns}	1.00 ± 0.13^{ns}
 12	$0.94 \pm 0.06^*$	0.91 ± 0.06^{ns}	0.94 ± 0.03^{ns}	0.75 ± 0.13^{ns}
 13	1.09 ± 0.07^{ns}	1.12 ± 0.08^{ns}	$1.06 \pm 0.02^*$	$1.09 \pm 0.14^{***}$
 14	$0.94 \pm 0.08^*$	$1.39 \pm 0.08^{**}$	1.17 ± 0.08^{ns}	1.31 ± 0.16^{ns}
 15	$0.82 \pm 0.02^{***}$	0.95 ± 0.03^{ns}	$0.92 \pm 0.04^*$	$0.90 \pm 0.01^{***}$
 16	1.08 ± 0.13^{ns}	0.94 ± 0.21^{ns}	0.99 ± 0.23^{ns}	0.89 ± 0.19^{ns}
 17	1.18 ± 0.19^{ns}	1.18 ± 0.28^{ns}	1.09 ± 0.34^{ns}	1.12 ± 0.25^{ns}

ns lorsque $p > 0.05$; * lorsque $p < 0.02$; ** lorsque $p < 0.01$; *** lorsque $p < 0.001$.

Donc, comparés au Diazoxide qui a donné un effet hyperglycémiant très significatif qui fait atteindre la glycémie des rats à environ 2 g/l, nos produits semblent n'avoir aucun effet significatif ni comme hyperglycémiant ni comme hypoglycémiant (Fig. 27 et 28)

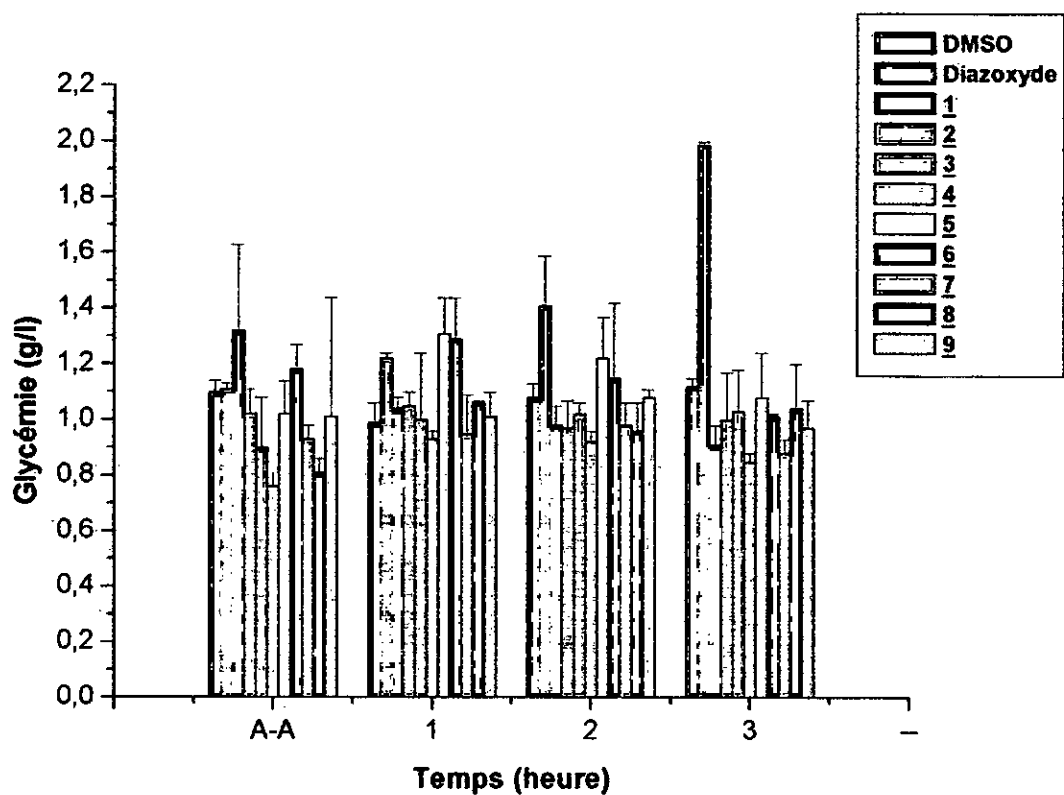


Fig. 27 : Variation de la glycémie en fonction du temps après traitement par voie orale à une dose de 50 mg/kg des composés 1-9 et des témoins.

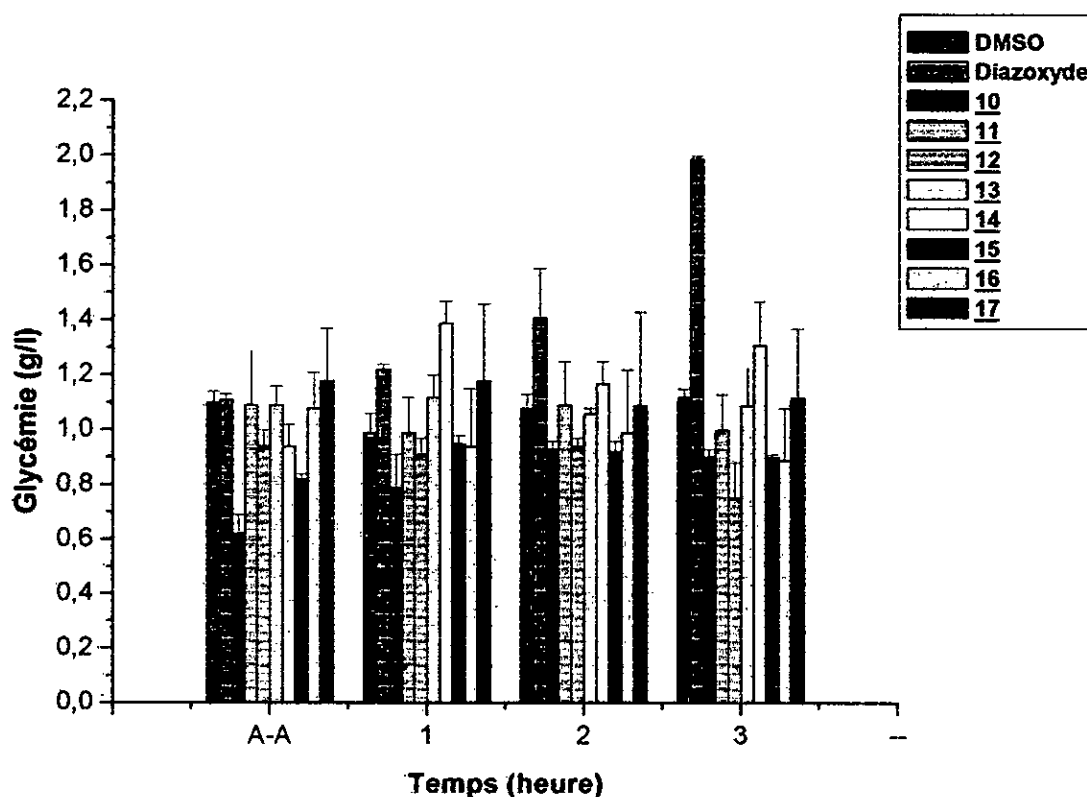
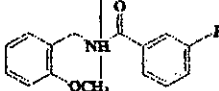
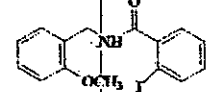
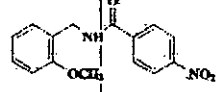
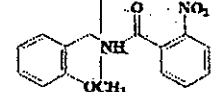
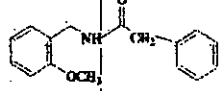
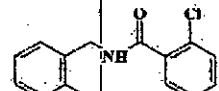
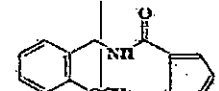
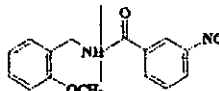


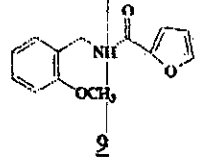
Fig. 28 : Variation de la glycémie en fonction du temps après administration par voie orale à une dose de 50 mg/kg des composés 10-17 et des témoins.

2. Variation de la glycémie en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale :

Les résultats de la variation de la glycémie en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale étalés dans les tableaux 4 et 5, montrent que ces produits ne présentent globalement aucun effet sur celle-ci. Les fluctuations observées avec certains dérivés (composés 1, 4, etc) sont comparables aux fluctuations qu'on peut observer habituellement. A l'opposé du Diadoxyde pour lequel l'effet est très significatif dès la première heure et reste relativement soutenu après.

Tableau 4 : variation de la glycémie en fonction du temps après traitement par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg des composés 1-9 et des témoins.

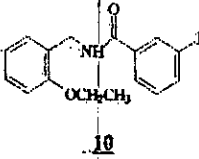
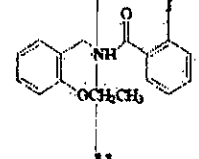
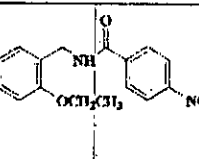
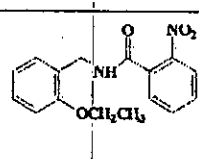
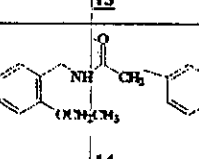
Produit	Glycémie avant administration (g/l)	Glycémie après administration (g/l)		
		1h	2h	3h
DMSO	0.88 ± 0.02	0.78 ± 0.03	0.84 ± 0.02	0.86 ± 0.01
Diazoxyde	1.07 ± 0.01 ^{***}	2.14 ± 0.06 ^{***}	1.54 ± 0.03 ^{***}	1.61 ± 0.12 ^{***}
 1	0.61 ± 0.01 ^{***}	1.02 ± 0.09 ^{**}	1.07 ± 0.09 ^{**}	1.08 ± 0.08 ^{**}
 2	0.88 ± 0.04 ^{ns}	0.97 ± 0.06 ^{ns}	0.93 ± 0.03 [*]	0.99 ± 0.01 ^{***}
 3	0.91 ± 0.03 ^{ns}	0.91 ± 0.12 ^{ns}	0.90 ± 0.05 ^{ns}	0.83 ± 0.12 ^{ns}
 4	1.21 ± 0.02 ^{***}	1.02 ± 0.03 ^{***}	1.09 ± 0.03 [*]	1.11 ± 0.04 ^{***}
 5	1.13 ± 0.15 [*]	1.27 ± 0.09 ^{***}	1.31 ± 0.08 ^{***}	1.32 ± 0.01 ^{***}
 6	0.90 ± 0.09 ^{ns}	0.92 ± 0.06 [*]	0.93 ± 0.07 ^{ns}	0.87 ± 0.04 ^{ns}
 7	0.86 ± 0.07 ^{ns}	0.80 ± 0.06 ^{ns}	0.78 ± 0.11 ^{ns}	0.77 ± 0.007 ^{***}
 8	1.14 ± 0.03 ^{***}	1.17 ± 0.01 ^{***}	1.02 ± 0.05 ^{**}	1.05 ± 0.09 [*]

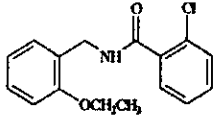
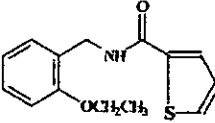
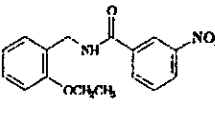
 9	1.03 ± 0.15 ^{ns}	1.33 ± 0.06 ^{***}	1.17 ± 0.03 ^{***}	1.08 ± 0.11 [*]
---	---------------------------	----------------------------	----------------------------	--------------------------

ns lorsque $p > 0.05$; * lorsque $p < 0.02$; ** lorsque $p < 0.01$; *** lorsque $p < 0.001$.

Le tableau 5 regroupe les résultats de la variation de la glycémie en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale des composés synthétisés 10-17.

Tableau 5 : Variation de la glycémie en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg des composés 10-17 et des témoins.

Produit	Glycémie avant administration (g/l)	Glycémie après administration (g/l)		
		1h	2h	3h
DMSO	0.88 ± 0.02	0.78 ± 0.03	0.84 ± 0.02	0.86 ± 0.01
Diazoxyde	1.07 ± 0.01 ^{***}	2.14 ± 0.06 ^{***}	1.54 ± 0.03 ^{***}	1.61 ± 0.12 ^{***}
 10	0.97 ± 0.06 ^{ns}	0.99 ± 0.10 [*]	1.00 ± 0.09 [*]	1.07 ± 0.05 ^{**}
 11	1.04 ± 0.02 ^{***}	1.16 ± 0.12 ^{**}	1.11 ± 0.03 ^{***}	0.94 ± 0.007 ^{***}
 12	1.08 ± 0.04 ^{**}	1.20 ± 0.08 ^{***}	1.11 ± 0.07 ^{**}	1.11 ± 0.06 ^{**}
 13	1.12 ± 0.09 ^{**}	1.13 ± 0.14 [*]	1.15 ± 0.16 [*]	1.11 ± 0.07 ^{**}
 14	1.07 ± 0.12 ^{ns}	1.16 ± 0.08 ^{**}	1.09 ± 0.09 [*]	1.01 ± 0.04 [*]

 15	1.05 ± 0.11 ^{ns}	1.00 ± 0.12 *	1.04 ± 0.07 **	1.03 ± 0.12 ^{ns}
 16	0.92 ± 0.05 ^{ns}	0.96 ± 0.09 *	0.85 ± 0.09 ^{ns}	0.88 ± 0.06 ^{ns}
 17	1.08 ± 0.04 **	1.12 ± 0.15 *	1.09 ± 0.08 **	1.06 ± 0.25 ***

ns lorsque $p > 0.05$; * lorsque $p < 0.02$; ** lorsque $p < 0.01$; *** lorsque $p < 0.001$.

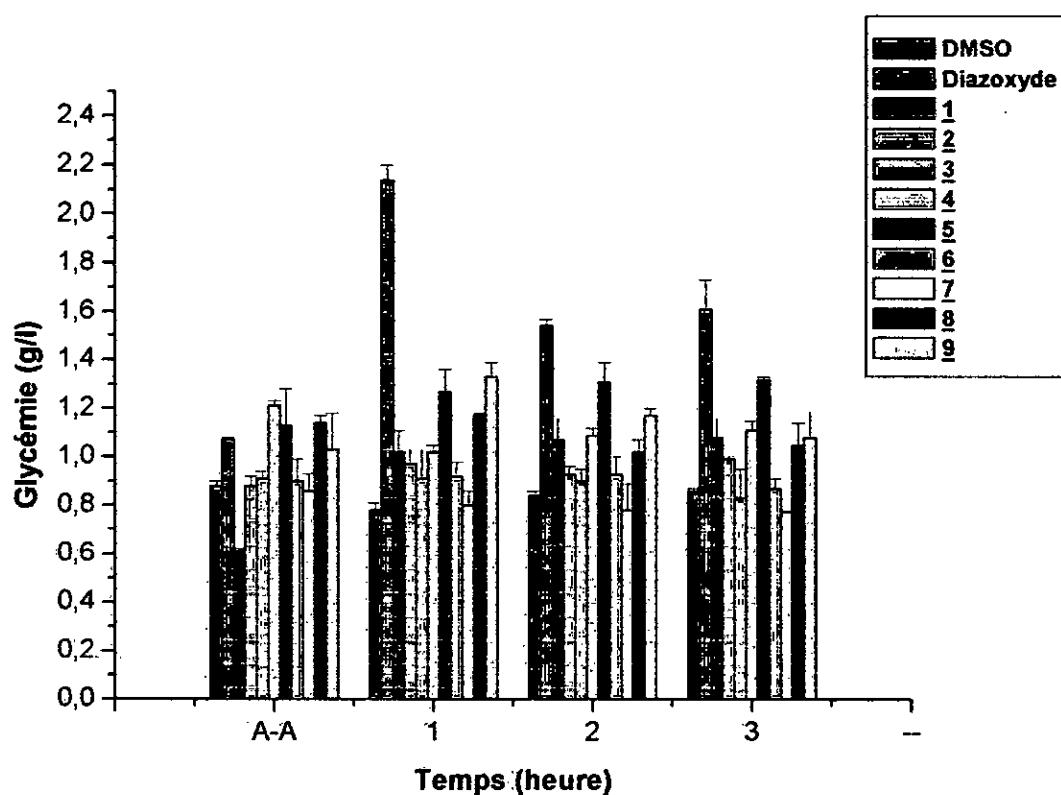


Fig. 29 : Variation de la glycémie en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 50 ml/kg des composés 1-9 et des témoins.

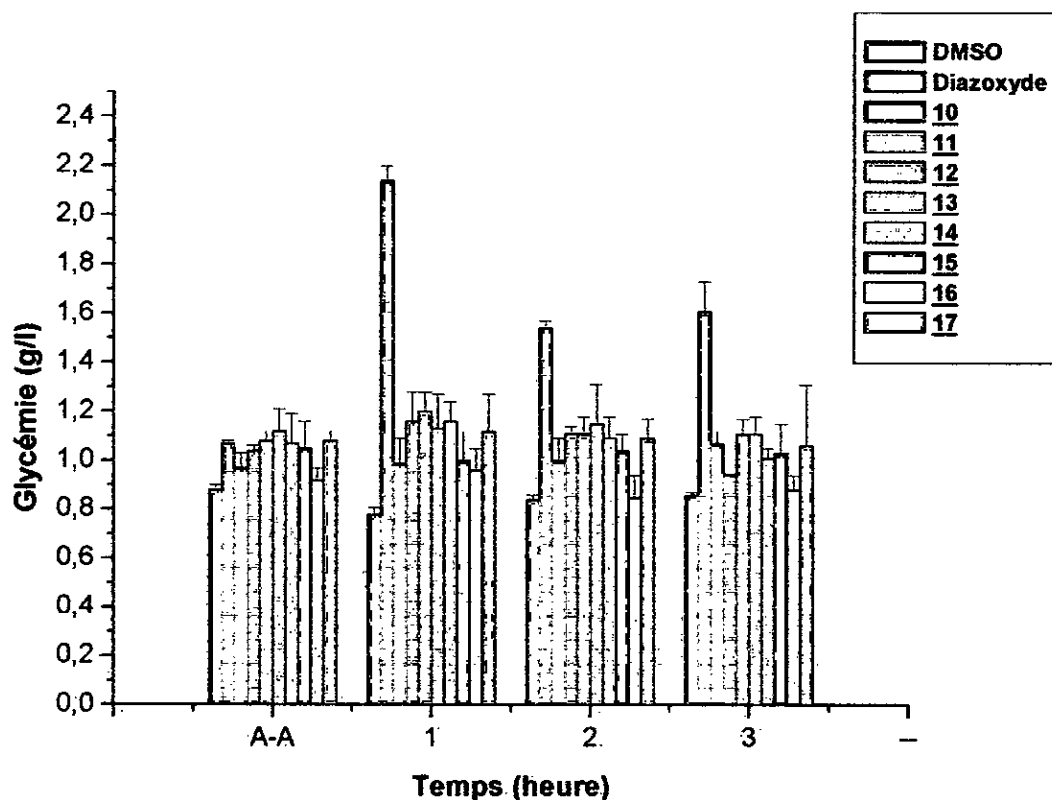


Fig. 30 : Variation de la glycémie en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 50 ml/kg des composés 10-17 et des témoins.

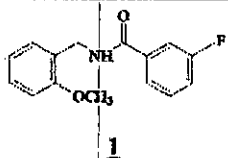
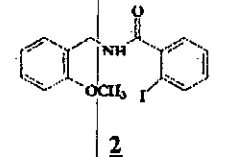
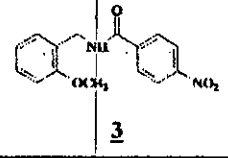
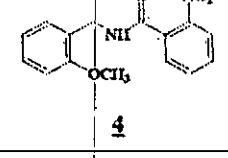
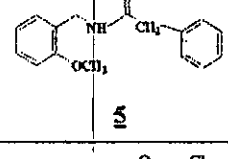
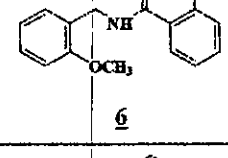
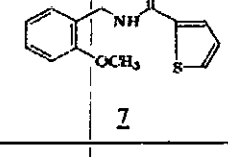
En conclusion, les produits testés ne montrent pas d'effet significatif sur la glycémie. Les résultats des huit autres produits étalés dans le tableau 4 certifient ce qui a été mentionné antérieurement (Fig. 29 et 30). Les résultats sont pratiquement identiques par les deux voies d'administration.

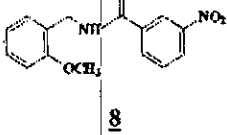
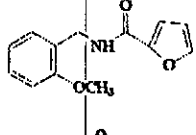
3. Variation de la diurèse en fonction du temps après administration par voie orale :

L'étude de la variation de la diurèse en fonction du temps après administration par voie orale, a mis en évidence l'efficacité de la majeure partie des drogues synthétisées à l'exception des composés 1, 4, 5, 10 et 17 dont l'effet diurétique est nettement plus faible que celui du composé de référence qui est l'hydrochlorothiazide (tableau 6 et 7). De façon générale, l'introduction d'un substituant sur le cycle aromatique R₁ favorise l'effet diurétique (composés 2, 3, 6, 8, 11, 12 et 13). Cet effet est maximal dans le cas où R₁ est

un hétérocycle (composé 9). Le rôle du groupe R₂ par contre, est plus difficile à situer (Fig. 31 et 33).

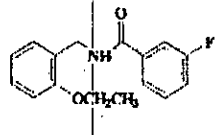
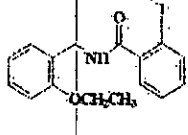
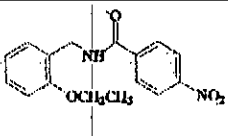
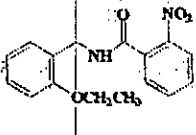
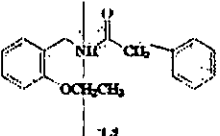
Tableau 6 : Variation de la diurèse en fonction du temps après traitement par voie orale à une dose de 50 mg/kg des composés 1-9 et des témoins.

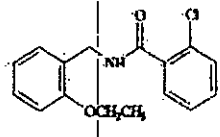
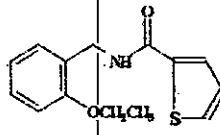
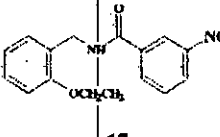
Produit	Diurèse après administration (ml/kg)			
	1h	2h	3h	4h
Eau physiologique	4.00 ± 0.97	13.00 ± 1.05	19.50 ± 0.68	21.20 ± 0.78
DMSO	3.80 ± 0.28	12.50 ± 0.85	20.00 ± 0.58	21.80 ± 0.73
Hydrochlorothiazide	9.00 ± 0.58 ^{***}	13.40 ± 0.92 ^{ns}	29.80 ± 1.33 ^{***}	43.20 ± 0.98 ^{***}
 1	7.46 ± 0.76 ^{**}	14.22 ± 0.57 [*]	19.32 ± 2.83 ^{ns}	23.77 ± 0.32 ^{**}
 2	13.63 ± 0.42 ^{***}	25.84 ± 0.73 ^{***}	35.14 ± 3.09 ^{**}	40.25 ± 0.34 ^{***}
 3	11.84 ± 2.73 ^{**}	24.27 ± 6.83 [*]	29.50 ± 6.70 ^{ns}	34.40 ± 3.10 ^{**}
 4	5.48 ± 0.72 ^{**}	15.17 ± 2.60 ^{ns}	20.47 ± 0.66 ^{ns}	25.05 ± 3.22 ^{ns}
 5	8.85 ± 7.43 ^{ns}	19.33 ± 6.60 ^{ns}	24.55 ± 4.54 ^{ns}	25.78 ± 3.46 ^{ns}
 6	13.18 ± 1.04 ^{***}	25.47 ± 1.83 ^{***}	34.98 ± 5.03 ^{**}	40.70 ± 0.57 ^{***}
 7	6.51 ± 2.14 ^{ns}	21.21 ± 0.28 ^{***}	27.70 ± 2.46 ^{**}	30.88 ± 1.73 ^{**}

 8	14.27 ± 0.05 ^{***}	30.33 ± 0.10 ^{***}	37.21 ± 6.80 [*]	41.95 ± 3.90 ^{***}
 9	9.18 ± 8.19 ^{ns}	26.55 ± 8.73 [*]	48.05 ± 3.10 ^{***}	61.10 ± 4.88 ^{***}

ns lorsque $p > 0.05$; * lorsque $p < 0.02$; ** lorsque $p < 0.01$; *** lorsque $p < 0.001$.

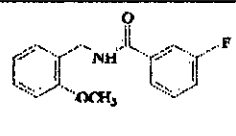
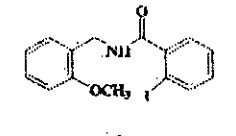
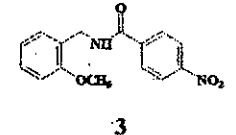
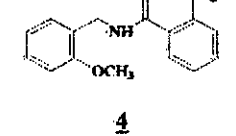
Tableau 7 : Variation de la diurèse en fonction du temps après traitement par voie orale à une dose 50 mg/kg des composés 10-17 et des témoins.

Produit	Diurèse après administration (ml/kg)			
	1h	2h	3h	4h
Eau physiologique	4.00 ± 0.97	13.00 ± 1.05	19.50 ± 0.68	21.20 ± 0.78
DMSO	3.80 ± 0.28	12.50 ± 0.85	20.00 ± 0.58	21.80 ± 0.73
Eau physiologique	9.00 ± 0.58 ^{***}	13.40 ± 0.92 ^{ns}	29.80 ± 1.33 ^{***}	43.20 ± 0.98 ^{***}
 10	3.29 ± 1.71 ^{ns}	10.80 ± 1.73 ^{ns}	15.15 ± 1.51 ^{**}	17.77 ± 0.16 ^{***}
 11	9.38 ± 2.32 [*]	25.01 ± 3.65 ^{**}	29.70 ± 0.39 ^{***}	32.99 ± 0.16 ^{***}
 12	10.42 ± 1.09 ^{***}	20.52 ± 5.81 ^{ns}	24.76 ± 7.72 ^{ns}	31.83 ± 4.07 [*]
 13	5.99 ± 0.08 ^{***}	16.15 ± 1.43 [*]	25.86 ± 3.27 [*]	34.09 ± 0.63 ^{***}
 14	8.63 ± 2.07 [*]	26.31 ± 2.83 ^{**}	30.80 ± 1.94 ^{***}	33.62 ± 0.50 ^{***}

 15	11.27 ± 6.23 ^{ns}	26.06 ± 6.52 [*]	32.74 ± 3.84 ^{**}	37.75 ± 0.61 ^{***}
 16	10.55 ± 5.03 ^{ns}	23.91 ± 4.13 ^{**}	31.15 ± 0.87 ^{***}	33.26 ± 3.86 [*]
 17	4.69 ± 6.64 ^{ns}	13.64 ± 7.27 ^{ns}	18.53 ± 3.20 ^{ns}	22.42 ± 2.30 ^{ns}

ns lorsque $p > 0.05$; * lorsque $p < 0.02$; ** lorsque $p < 0.01$; *** lorsque $p < 0.001$

Tableau 8 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie orale à une dose de 50 mg/kg des composés **1-9** et des témoins

Produit	Diurèse après administration (ml/kg)			
	1h	2h	3h	4h
Eau physiologique	4.00	9.00	6.50	1.70
DMSO	3.80	8.70	7.50	1.80
Hydrochlorothiazide	9.00	4.40	16.40	13.40
 1	7.46	6.76	5.10	4.45
 2	13.63	12.21	9.30	5.11
 3	11.84	12.43	5.23	4.90
 4	5.48	9.69	5.30	4.58

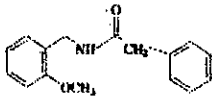
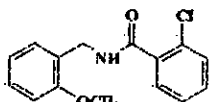
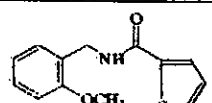
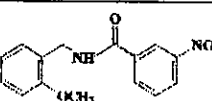
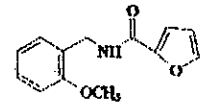
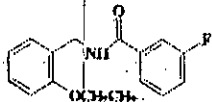
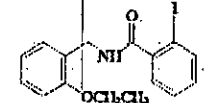
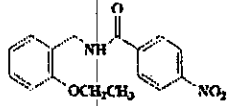
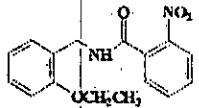
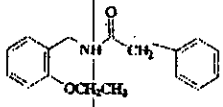
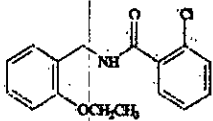
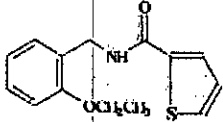
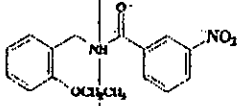
 5	8.85	10.48	5.22	1.23
 6	13.18	12.29	9.51	5.72
 7	6.51	14.70	6.49	3.18
 8	14.27	16.06	6.88	4.74
 9	9.18	17.37	21.5	13.05

Tableau 9 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie orale à une dose de 50-mg/kg des composés **10-17** et des témoins

Produit	Diurèse après administration (ml/kg)			
	1h	2h	3h	4h
Eau physiologique	4.00	9.00	6.50	1.70
DMSO	3.80	8.70	7.50	1.80
Eau physiologique	9.00	4.40	16.40	13.40
 10	3.29	7.51	4.35	2.62
 11	9.38	15.63	4.69	3.29

 12	10.42	10.10	4.24	7.07
 13	5.99	10.16	9.71	8.23
 14	8.63	17.68	4.49	2.82
 15	11.27	14.79	6.68	5.01
 16	10.55	13.36	7.24	2.11
 17	4.69	8.95	4.89	3.89

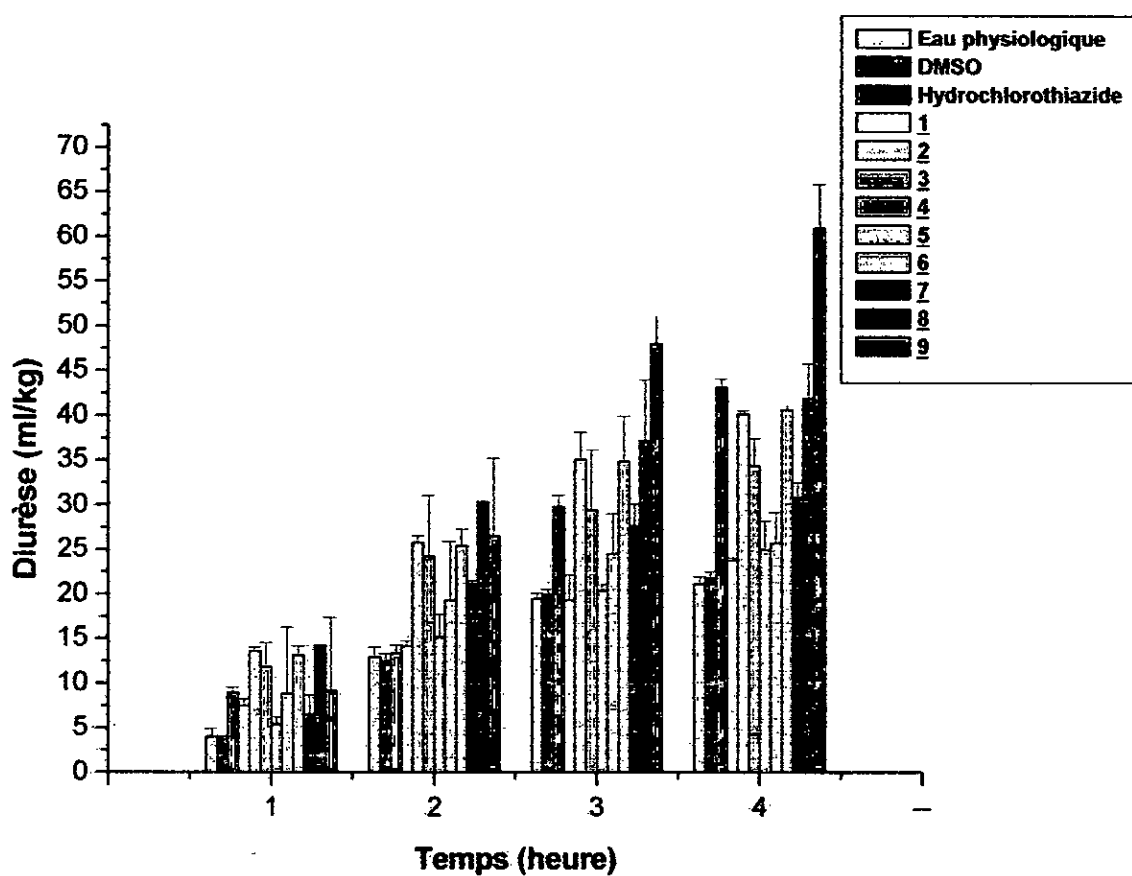


Fig. 31 : Variation de la diurèse en fonction du temps après administration par voie orale à une dose de 50 mg/kg des composés 1-9 et des témoins.

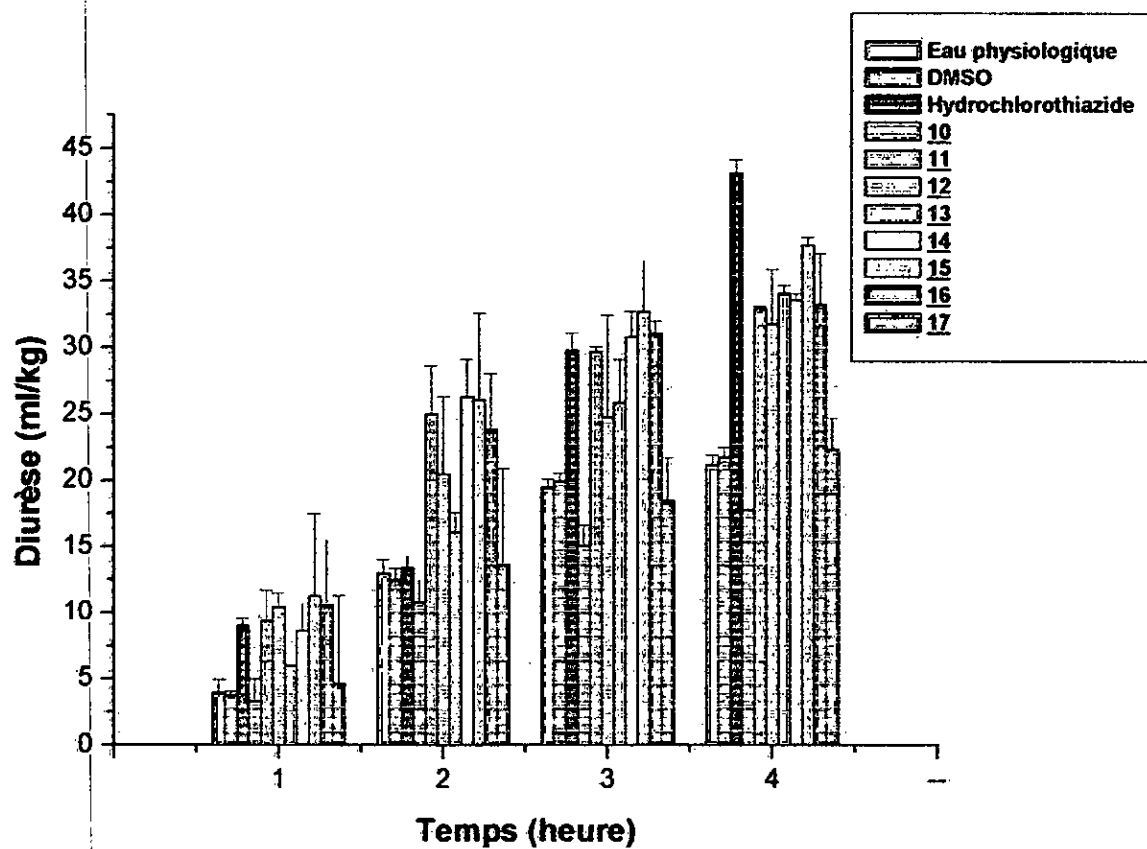


Fig. 32 : Variation de la diurèse en fonction du temps après administration par voie orale à une dose de 50 mg/kg des composés 10-17 et des témoins.

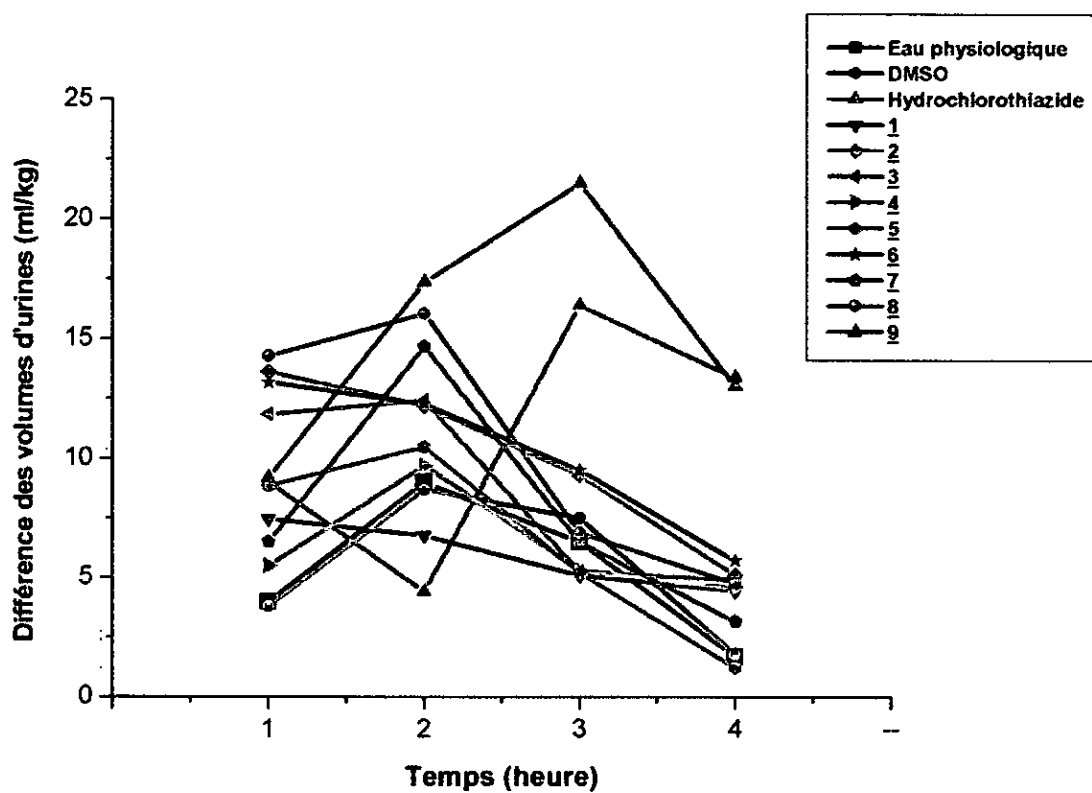


Fig. 33 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie orale à une dose de 50 mg/kg des composés 1-9 et des témoins

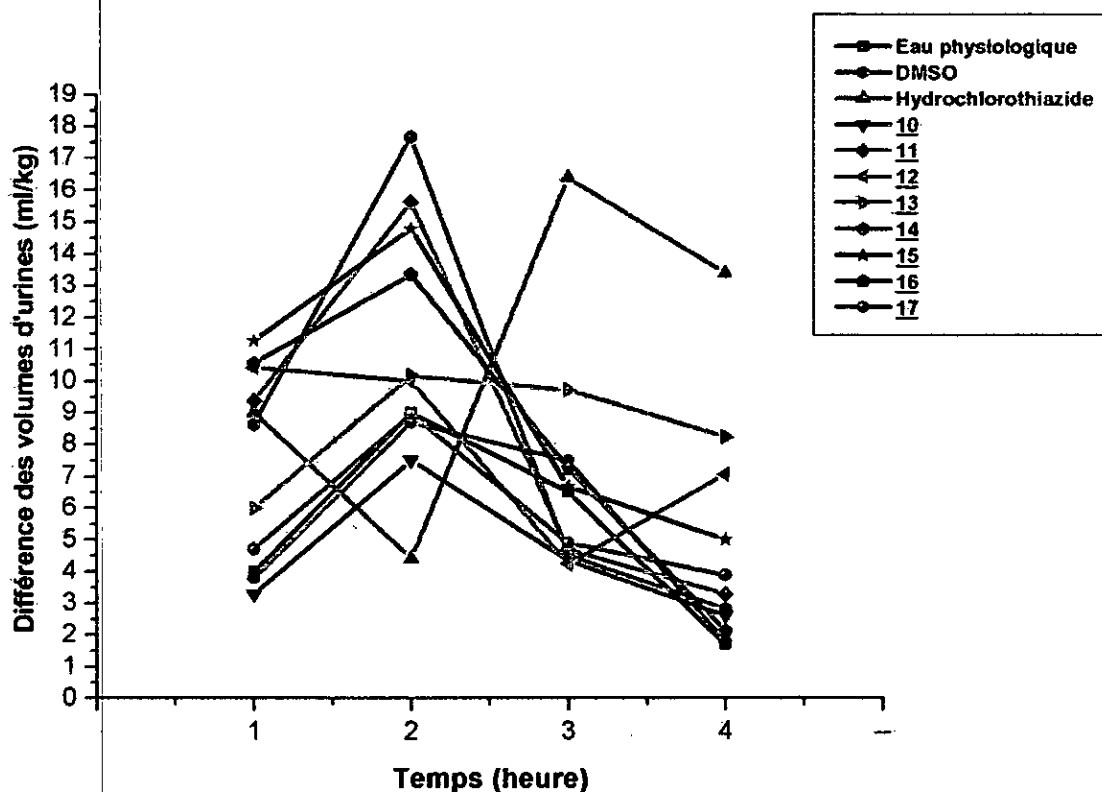


Fig. 34 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie orale à une dose de 50 mg/kg des composés 10-17 et des témoins.

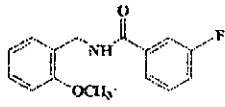
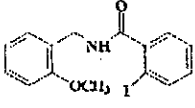
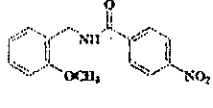
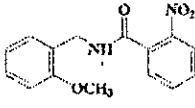
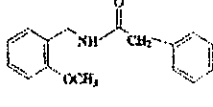
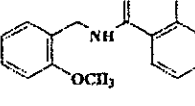
D'après les tableaux 8 et 9 et les figures 33 et 34, la majorité de nos produits présentent un effet maximal à la deuxième heure puis il chute de façon plus ou moins rapide selon les composés. Le seul composé qui ne cadre pas avec cette tendance est le composé 9. En effet, il atteint le maximum de son effet diurétique à la troisième heure comme l'hydrochlorothiazide, puis il chute à la quatrième heure en restant à un niveau comparable à celui atteint par les autres composés à la deuxième heure.

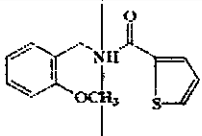
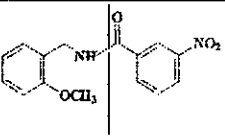
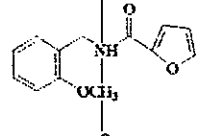
4. Variation de la diurèse en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale :

La majorité des produits chimiques synthétisés, présente une faible activité vis-à-vis de la diurèse après traitement par voie intrapéritonéale, et cela quelque soit les modifications apportées à la structure des molécules. En particulier, les composés 2, 3, 7, et 13 dont l'effet diurétique est très faible (15.70-11.45 ml/kg) par rapport à celui du composé de référence qui est l'Hydrochlorothiazide (37.06 ml/kg), nous pouvons même dire qu'ils sont

inactifs par comparaison à ce dernier. Les résultats de la variation de la diurèse en fonction du temps sont exposés dans le tableau 10 et 11 et les figures 35 et 36. Ces résultats suggèrent que nos produits agissent sous de formes différentes de celles sous lesquelles ils ont été administrés. Ceci est à confirmer par d'autres études plus poussées.

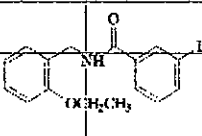
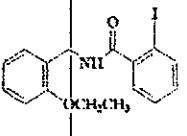
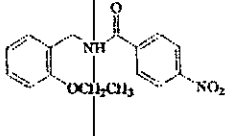
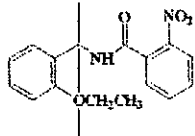
Tableau 10 : Variation de la diurèse en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg des composés **1-9** et des témoins.

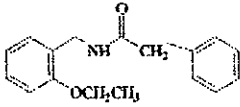
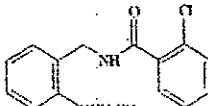
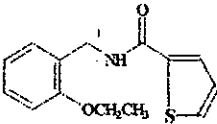
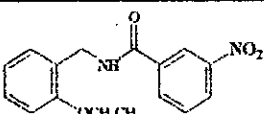
Produit	Diurèse après administration (g/l)			
	1h	2h	3h	4h
Eau physiologique	4.00 ± 0.97	13.00 ± 1.05	19.50 ± 0.68	21.20 ± 0.78
DMSO	2.44 ± 0.31	7.85 ± 2.08	11.16 ± 4.00	12.55 ± 2.03
Hydrochlorothiazide	8.94 ± 1.86 **	14.23 ± 0.97 **	24.37 ± 5.76 *	37.06 ± 6.95 **
 1	8.04 ± 4.67 ^{ns}	16.69 ± 2.28 **	19.06 ± 4.11 ^{ns}	21.76 ± 1.84 **
 2	2.22 ± 1.72 ^{ns}	6.90 ± 2.12 ^{ns}	11.08 ± 2.70 ^{ns}	14.71 ± 2.23 ^{ns}
 3	1.36 ± 1.64 ^{ns}	3.13 ± 4.14 ^{ns}	3.97 ± 4.20 ^{ns}	11.47 ± 3.01 ^{ns}
 4	4.53 ± 3.63 ^{ns}	11.83 ± 2.87 ^{ns}	14.38 ± 0.73 ^{ns}	20.17 ± 0.59 **
 5	1.08 ± 1.53 ^{ns}	6.89 ± 0.72 ^{ns}	12.92 ± 2.94 ^{ns}	17.95 ± 1.93 *
 6	2.10 ± 2.96 ^{ns}	12.15 ± 4.20 ^{ns}	16.96 ± 5.43 ^{ns}	22.13 ± 3.47 *

 7	5.31 ± 2.03 ^{ns}	10.16 ± 0.68 ^{ns}	13.45 ± 1.23 ^{ns}	15.72 ± 0.34 ^{ns}
 8	16.09 ± 1.33 ^{***}	23.44 ± 2.35 ^{***}	24.39 ± 1.01 ^{**}	26.71 ± 0.26 ^{***}
 9	8.18 ± 3.46 [*]	16.00 ± 5.84 ^{ns}	21.12 ± 2.36 [*]	26.09 ± 0.70 ^{***}

ns lorsque $p > 0.05$; * lorsque $p < 0.02$; ** lorsque $p < 0.01$; *** lorsque $p < 0.001$

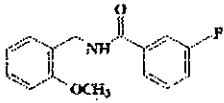
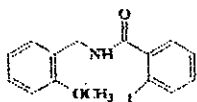
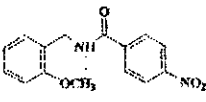
Tableau 11 : Variation de la diurèse en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg des composés 10-17 et des témoins.

Produit	Diurèse après administration (ml/kg)			
	1h	2h	3h	4h
Eau physiologique	4.00 ± 0.97	13.00 ± 1.05	19.50 ± 0.68	21.20 ± 0.78
DMSO	2.44 ± 0.31	7.85 ± 2.08	11.16 ± 4.00	12.55 ± 2.03
Hydrochlorothiazide	8.94 ± 1.86 ^{**}	14.23 ± 0.97 ^{**}	24.37 ± 5.76 [*]	37.06 ± 6.95 ^{***}
 10	7.50 ± 10.60 ^{ns}	16.60 ± 4.29 [*]	18.84 ± 5.16 ^{ns}	22.81 ± 1.56 ^{**}
 11	5.59 ± 5.17 ^{ns}	16.05 ± 8.72 ^{ns}	19.96 ± 6.85 ^{ns}	23.25 ± 2.82 ^{**}
 12	12.83 ± 4.49 [*]	20.11 ± 5.23 [*]	22.23 ± 4.14 [*]	28.26 ± 0.46 ^{***}
 13	3.18 ± 4.01 ^{ns}	7.55 ± 2.10 ^{ns}	11.37 ± 0.41 ^{ns}	15.40 ± 2.19 ^{ns}

 14	2.75 ± 3.88^{ns}	7.75 ± 0.48^{ns}	13.33 ± 0.54^{ns}	$18.51 \pm 0.99^*$
 15	$6.26 \pm 0.84^{**}$	$16.75 \pm 1.23^{**}$	$23.07 \pm 4.10^*$	$27.46 \pm 0.51^{***}$
 16	$11.49 \pm 5.60^*$	15.10 ± 5.37^{ns}	17.84 ± 3.93^{ns}	$19.89 \pm 1.50^{**}$
 17	7.13 ± 3.33^{ns}	$20.88 \pm 6.59^*$	$27.86 \pm 7.03^*$	$36.33 \pm 2.81^{***}$

ns lorsque $p > 0.05$; * lorsque $p < 0.02$; ** lorsque $p < 0.01$; *** lorsque $p < 0.001$.

Tableau 12 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg des composés **1-3** et des témoins.

Produit	Diurèse après administration (g/l)			
	1h	2h	3h	4h
Eau physiologique	4.00	9.00	6.50	1.70
DMSO	2.44	5.41	3.31	1.39
Hydrochlorothiazide	8.94	5.29	10.14	12.69
 1	8.04	8.65	2.37	2.70
 2	2.22	4.68	4.18	3.63
 3	1.36	1.77	0.84	7.50

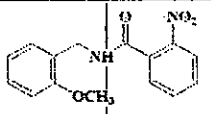
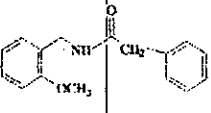
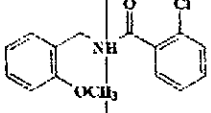
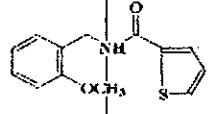
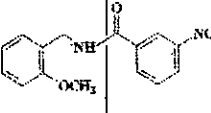
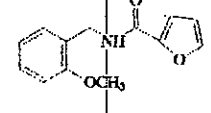
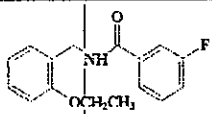
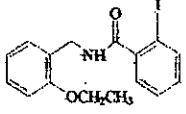
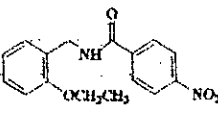
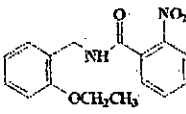
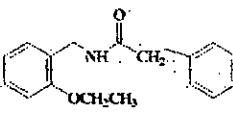
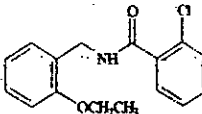
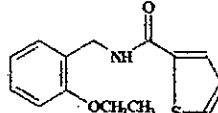
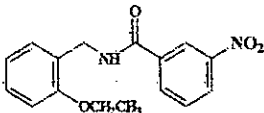
 4	4.53	7.30	2.55	5.79
 5	1.08	5.81	6.03	5.03
 6	2.10	10.05	4.81	5.17
 7	5.31	4.85	3.29	2.27
 8	16.09	7.35	0.95	2.32
 9	8.18	7.82	5.12	4.97

Tableau 13 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg des composés 10-17 et des témoins.

Produit	Diurèse après administration (ml/kg)			
	1h	2h	3h	4h
Eau physiologique	4.00	9.00	6.50	1.70
DMSO	2.44	5.41	3.31	1.39
Hydrochlorothiazide	8.94	5.29	10.14	12.69
 10	7.50	9.10	2.24	3.97

 <p style="text-align: center;">11</p>	5.59	10.46	3.91	3.29
 <p style="text-align: center;">12</p>	12.83	7.28	2.12	6.03
 <p style="text-align: center;">13</p>	3.18	4.37	3.82	4.03
 <p style="text-align: center;">14</p>	2.75	5.00	5.58	5.18
 <p style="text-align: center;">15</p>	6.26	10.49	6.32	4.39
 <p style="text-align: center;">16</p>	11.49	3.61	2.74	2.05
 <p style="text-align: center;">17</p>	7.13	13.75	6.98	8.47

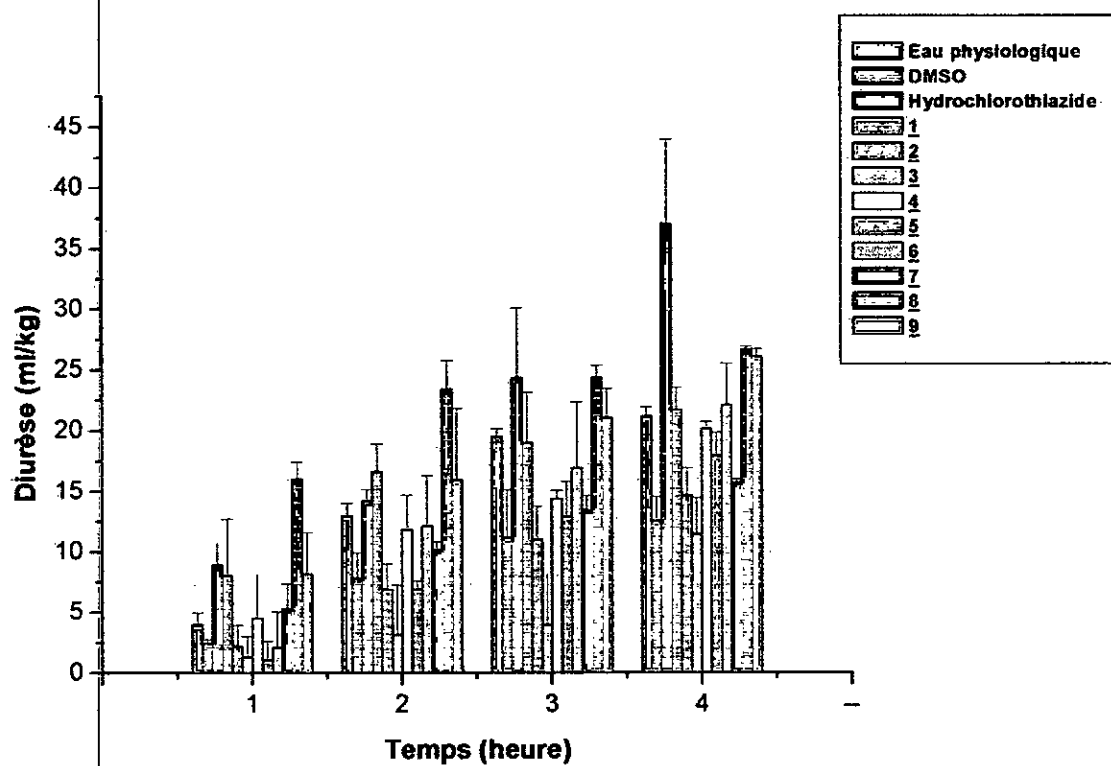


Fig. 35 : Variation de la diurèse en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg des composés 1-9 et des témoins.

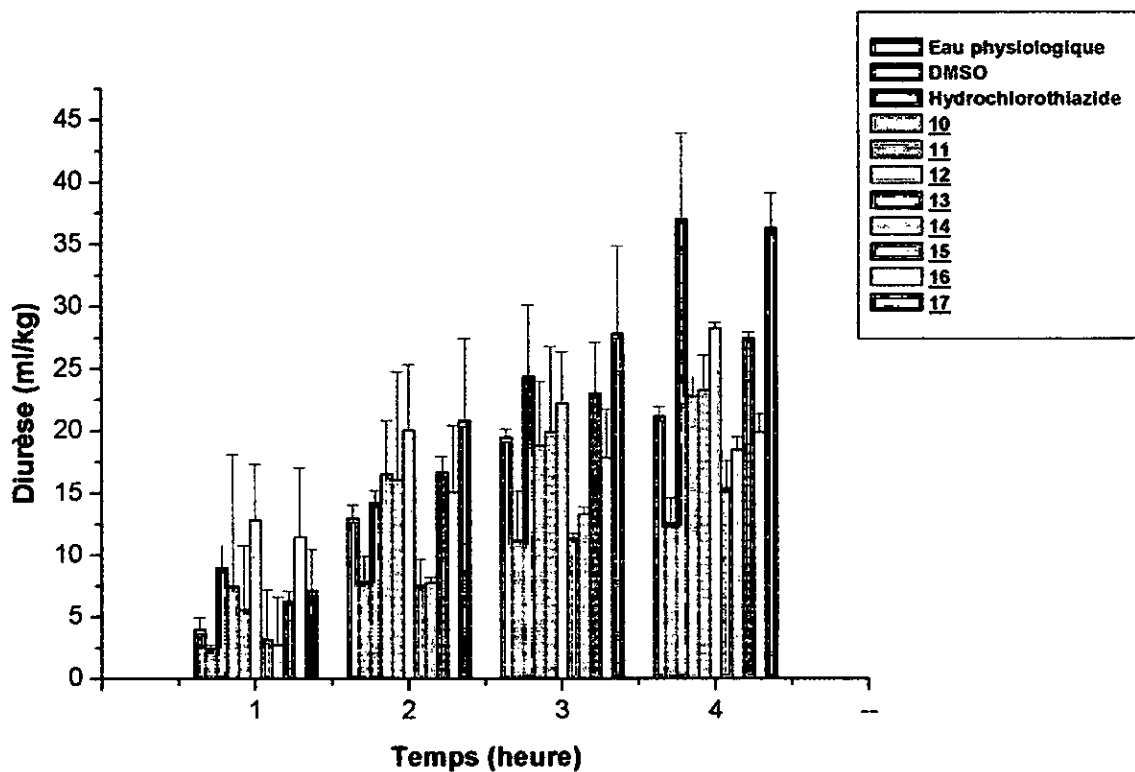


Fig. 36 : Variation de la diurèse en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg des composés 10-17 et des témoins.

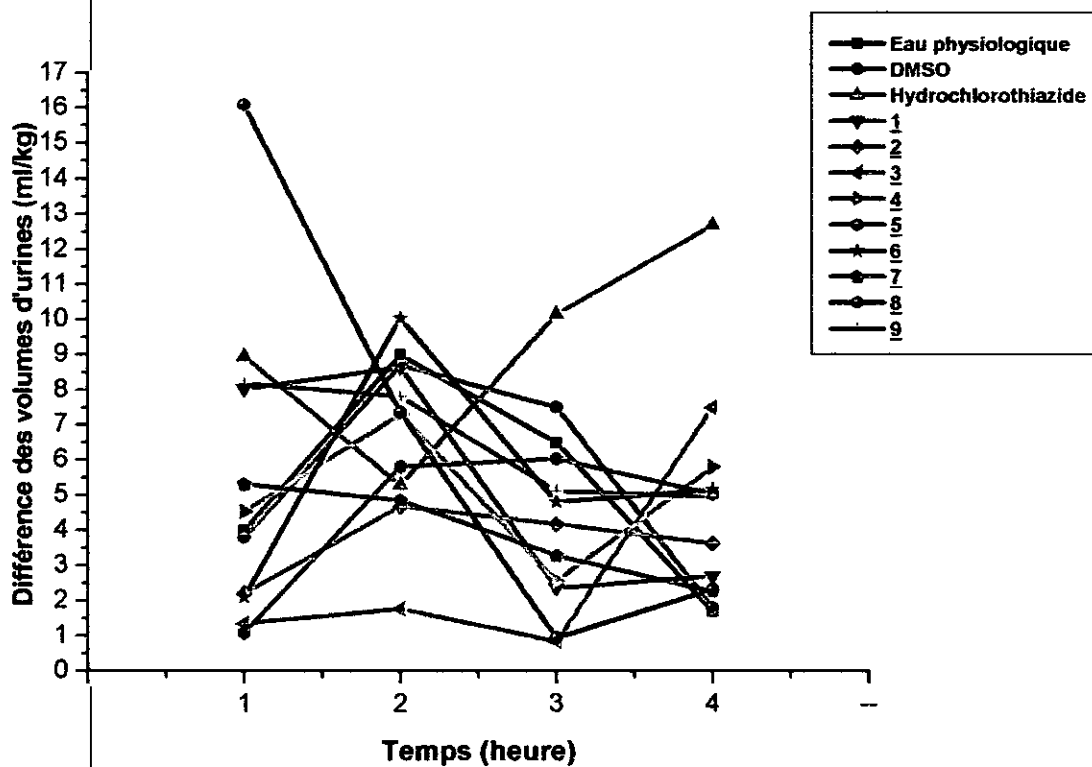


Fig. 37 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg des composés 1-9 et des témoins.

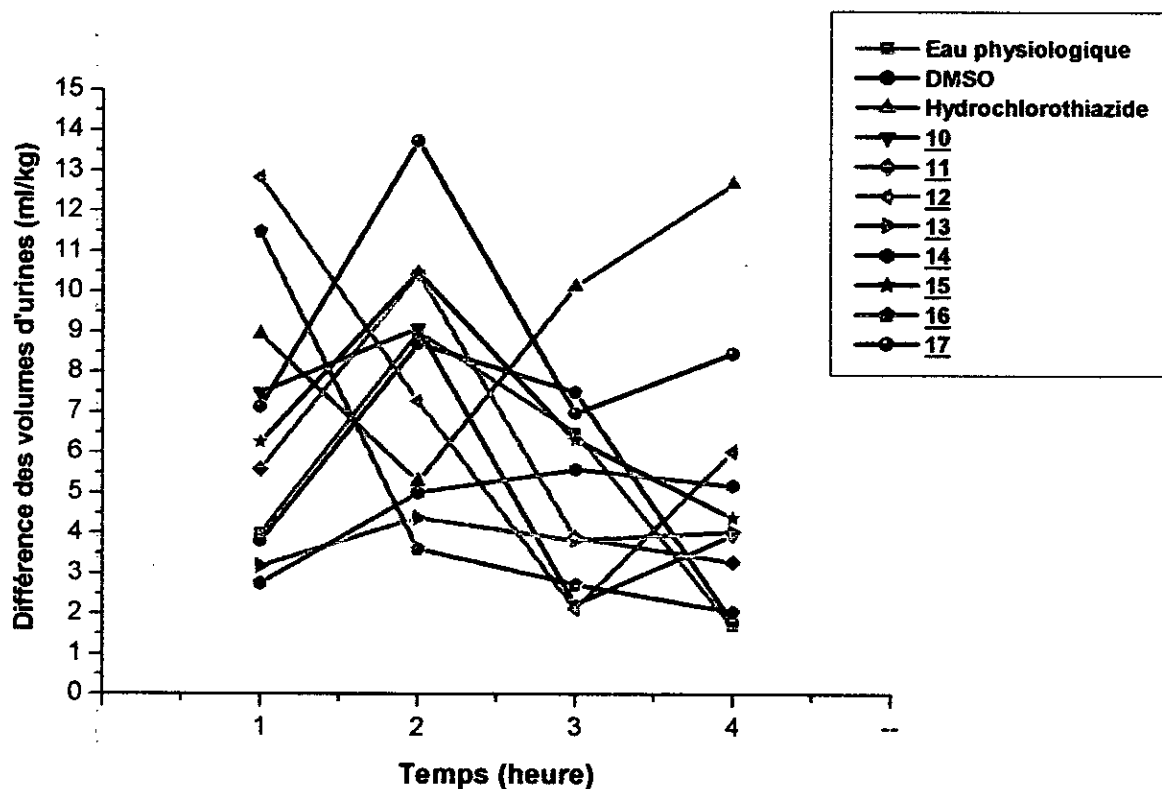


Fig. 38 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg des composés 10-17 et des témoins.

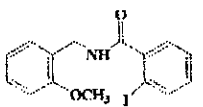
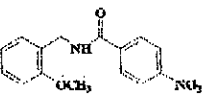
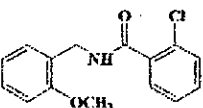
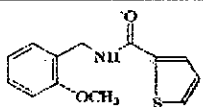
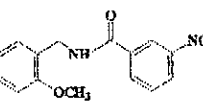
A partir des figures 33, 34, 37 et 38 nous distinguons que toutes les molécules synthétisées présentent un pic maximal d'activité deux heures après traitement que se soit par voie orale ou bien par voie intrapéritonéale. Contrairement au produit de référence (l'hydrochlorothiazide) qui atteint son pic maximal d'activité trois heures après administration par voie orale et indéterminé par voie intrapéritonéale. Cette fois le composé 9 est très actif dès la première heure (16.09 ml/kg) puis son effet chute rapidement. En outre nous remarquons qu'il a changé de profil et a rejoint les autres produits puisqu'il a un effet maximal dès la première heure qui dure jusqu'à la deuxième heure puis il chute.

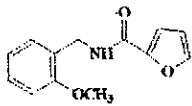
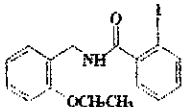
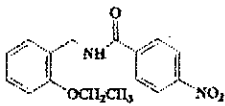
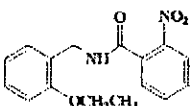
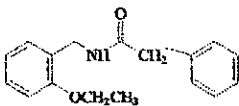
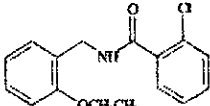
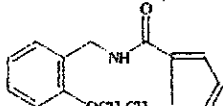
5. Taux de sodium-potassium dans les urines après traitement par voie orale :

Pour le dosage du sodium et du potassium nous avons testé les composés les plus actifs par voie orale et le dosage a été effectué à partir des urines collectées après les quatre

heures de test. A la suite des résultats étalés dans le tableau 14, nous remarquons que l'Hydrochlorothiazide montre une augmentation de l'excrétion urinaire en sodium et un taux assez important en potassium. Les produits actifs, provoquent en générale une augmentation de l'excrétion urinaire en sodium mais un degré relativement plus faible que l'Hydrochlorothiazide (Fig.39). Les composés 3, 7, et 13, par contre, ont un effet natriurétique relativement proche de celui de l'Hydrochlorothiazide, tout en préservant le potassium sauf le composé 7 qui a un présente un effet kaliurétique plus important que celui du composé de référence.

Tableau 14 : Taux urinaire de sodium-potassium après traitement par voie orale à une dose de 50 mg/kg des composés les plus actifs et des témoins.

Produit	Na ⁺ (mmol/l)	K ⁺ (mmol/l)
Eau physiologique (T1)	41.62 ± 2.05	34.50 ± 0.13
DMSO (T2)	70.50 ± 1.10	62.00 ± 1.80
Hydrochlorothiazide (T3)	121.55 ± 5.05 ^{***}	74.45 ± 0.69 ^{***}
 <u>2</u>	72.60 ± 14.28 ^{***}	74.00 ± 28.99 ^{**}
 <u>3</u>	117.90 ± 9.05 ^{***}	62.10 ± 15.69 ^{***}
 <u>6</u>	81.80 ± 4.52 ^{***}	57.40 ± 7.07 ^{***}
 <u>7</u>	108.55 ± 12.37 ^{**}	86.75 ± 4.60 ^{***}
 <u>8</u>	82.50 ± 7.92 ^{***}	49.35 ± 1.48 ^{***}

 <u>9</u>	88.75 ± 5.44 ***	47.80 ± 12.72 ^{ns}
 <u>11</u>	95.65 ± 2.75 ***	87.75 ± 4.17 ***
 <u>12</u>	63.40 ± 13.29 ^{ns}	87.75 ± 4.17 ***
 <u>13</u>	105.75 ± 13.93 *	57.95 ± 0.35 *
 <u>14</u>	81.75 ± 1.48 ***	89.00 ± 3.25 ***
 <u>15</u>	79.09 ± 23.12 ^{ns}	52.80 ± 0.85 **
 <u>16</u>	75.40 ± 14.00 ^{ns}	45.75 ± 12.09 ^{ns}

ns lorsque $p > 0.05$; * lorsque $p < 0.02$; ** lorsque $p < 0.01$; *** lorsque $p < 0.001$

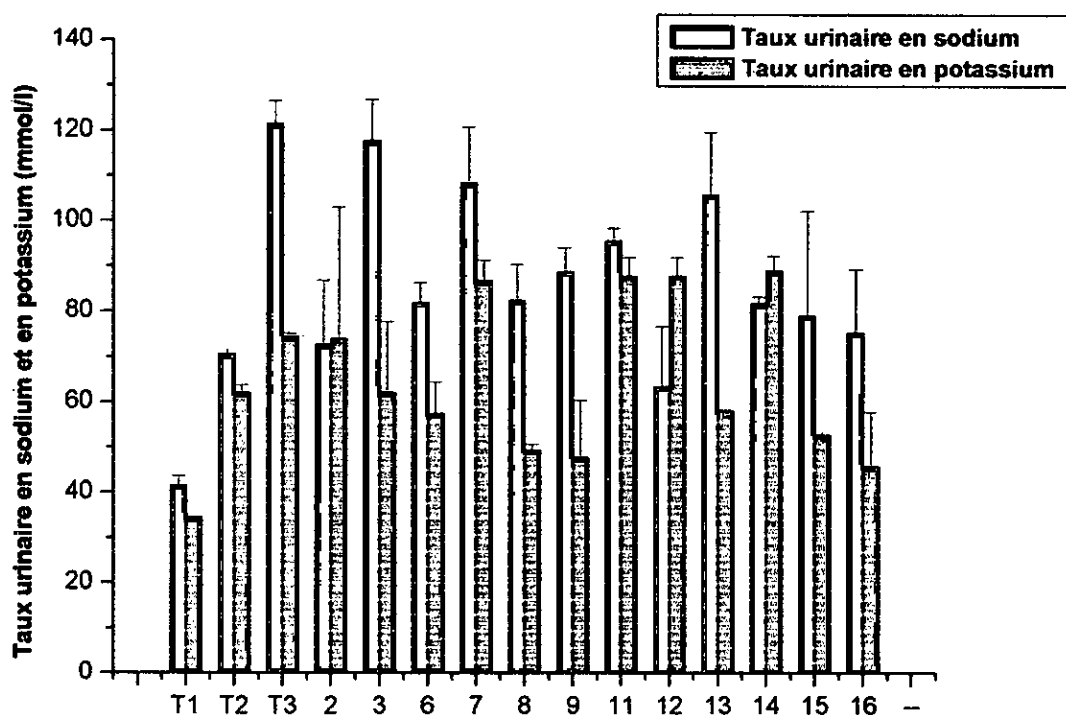
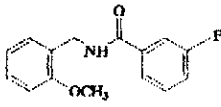
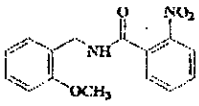
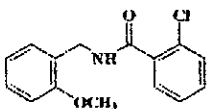
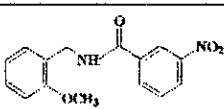
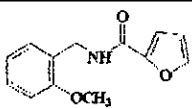
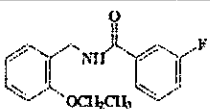
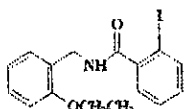
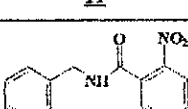


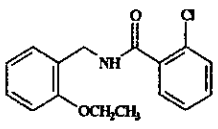
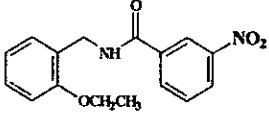
Fig. 39 : Taux urinaire de sodium-potassium après administration par voie orale à une dose de 50 mg/kg des composés les plus actifs et des témoins.

6. Taux urinaire de sodium-potassium après traitement par voie intrapéritonéale :

Les résultats exposés dans le tableau 15 et la figure 40 confirme de façon générale les résultats de la diurèse par voie intrapéritonéale : c'est-à-dire, nous assistons à un effet natriurétique et kaliurétique faibles comparés à celui de l'Hydrochlorothiazide. Pour le dosage du sodium-potassium nous avons sélectionné les composés les plus actifs par voie intrapéritonéale. Le dosage a été effectué sur des urines collectées après les quatre heures de test.

Tableau 15 : Taux urinaire de sodium-potassium après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg des composés les plus actifs et des témoins.

Produit	Na ⁺ (mmol/l)	K ⁺ (mmol/l)
Eau physiologique (T1)	41.62 ± 2.05	34.50 ± 0.13
DMSO (T2)	70.50 ± 1.10	62.00 ± 1.80
Hydrochlorothiazide (T3)	110.60 ± 4.20 ^{***}	93.65 ± 4.35 ^{***}
 1	65.50 ± 3.53 ^{ns}	71.25 ± 3.32 [*]
 4	55.30 ± 2.12 ^{***}	53.13 ± 8.13 ^{ns}
 6	58.85 ± 7.14 [*]	46.00 ± 9.75 [*]
 8	77.90 ± 5.65 ^{ns}	65.40 ± 6.93 ^{ns}
 9	60.30 ± 0.99 ^{***}	63.05 ± 17.46 ^{ns}
 10	77.50 ± 4.35 ^{ns}	56.40 ± 1.70 [*]
 11	77.80 ± 5.65 ^{ns}	77.00 ± 0.14 ^{***}
 13	70.75 ± 7.70 ^{ns}	101.15 ± 3.04 ^{***}

 15	74.25 ± 12.37 ^{ns}	53.45 ± 7.99 ^{ns}
 17	85.60 ± 3.45 ^{**}	49.65 ± 2.33 ^{**}

ns lorsque $p > 0.05$; * lorsque $p < 0.02$; ** lorsque $p < 0.01$; *** lorsque $p < 0.001$.

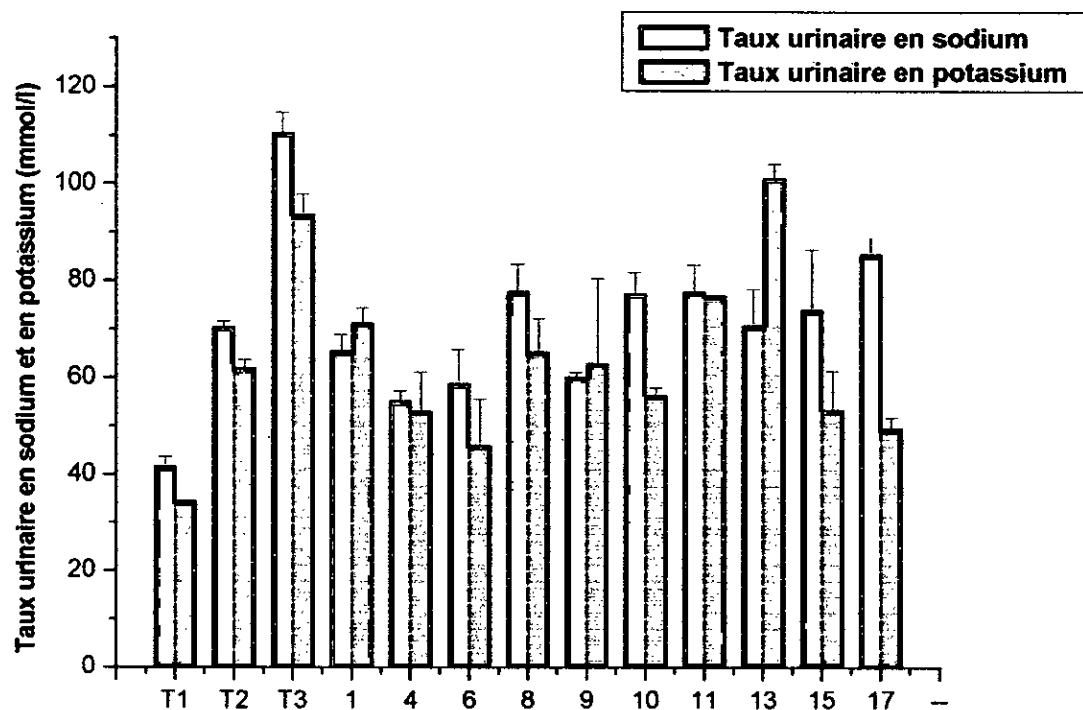
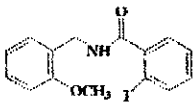
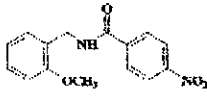
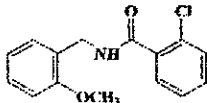
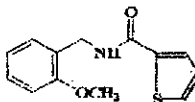
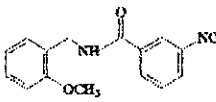


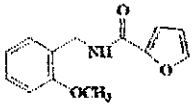
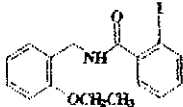
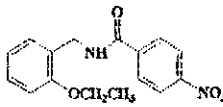
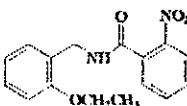
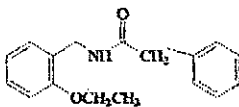
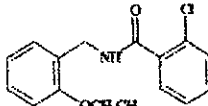
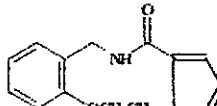
Fig. 40 : Taux urinaire de sodium-potassium après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg des composés les plus actifs et des témoins.

7. Taux de l'acide urique dans les urines après traitement par voie orale :

Conformément aux données de la littérature, l'Hydrochlorothiazide abaisse l'élimination de l'acide urique dans les urines (tableau 16, Fig. 41). Les composés 2, 3, 6, 11, 12 et 16 par contre stimulent cette élimination de manière beaucoup plus importante que l'Hydrochlorothiazide. Les autres composés donnent soit un effet comparable à celui de ce dernier (composés 8 et 15), soit provoquent une rétention beaucoup plus importante de l'acide urique (composés 7, 9, 13 et 14). Le dosage a été effectué à partir des urines collectées après quatre heures de test.

Tableau 16 : Taux d'acide urique dans les urines après traitement par voie orale à une dose de 50 mg/kg des composés les plus actifs et des témoins.

Produit	Acide urique (mmol/l)
Eau physiologique (T1)	86.70 ± 4.72
DMSO (T2)	95.45 ± 3.87
Hydrochlorothiazide (T3)	51.45 ± 8.68 *
 2	71.70 ± 10.66 *
 3	77.95 ± 1.80 **
 6	74.42 ± 7.60 *
 7	11.50 ± 2.35 ***
 8	48.99 ± 1.01 ***

 9	24.99 ± 4.10 ***
 11	76.80 ± 10.63 ns
 12	89.15 ± 8.75 ns
 13	23.92 ± 3.79 ***
 14	23.72 ± 0.50 ***
 15	46.33 ± 4.08 ***
 16	66.42 ± 9.72 **

ns lorsque $p > 0.05$; * lorsque $p < 0.02$; ** lorsque $p < 0.01$; *** lorsque $p < 0.001$.

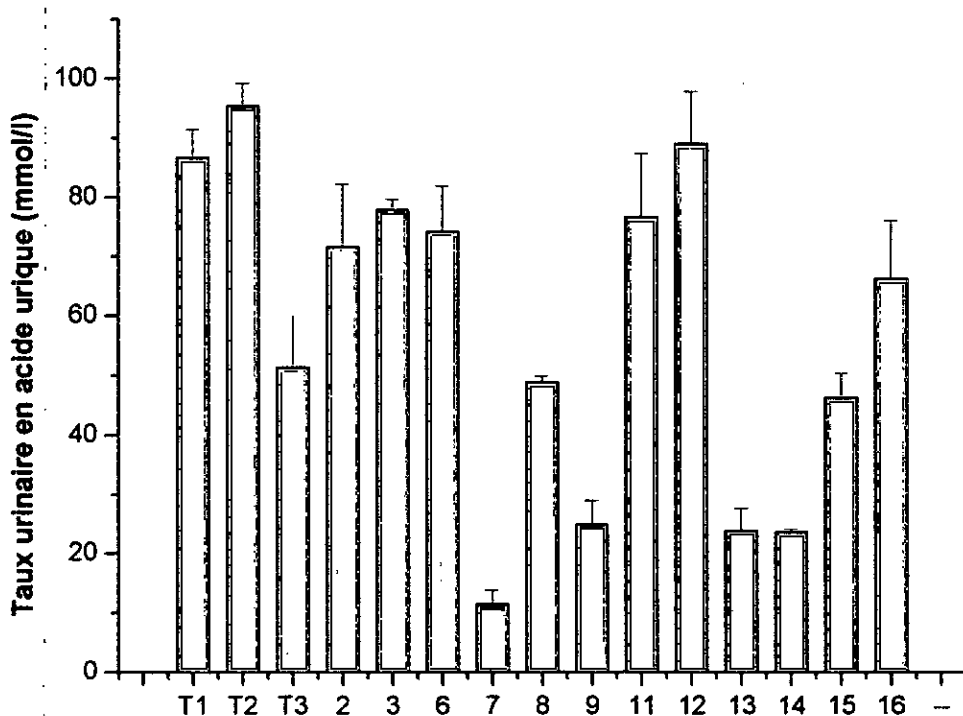


Fig. 41 : Taux urinaire d'acide urique après administration par voie orale à une dose de 50 mg/kg des composés les plus actifs et des témoins.

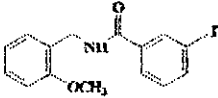
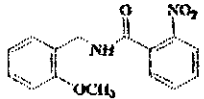
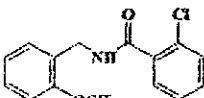
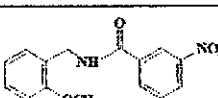
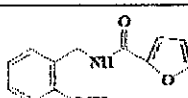
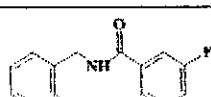
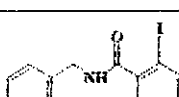
8. Taux de l'acide urique dans les urines après administration par voie intrapéritonéale :

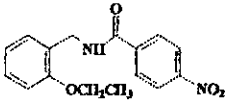
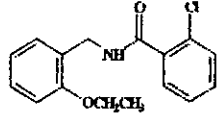
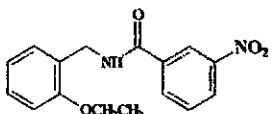
Les produits sur lesquels nous avons effectué le dosage de l'acide urique à partir des urines collectées après administration par voie intrapéritonéale, indique un taux moyennement bas en acide urique et tout particulièrement le produit 4 (tableau 17), dont le taux urinaire était proche à celui des témoins. Sachant que les taux d'acide urique des témoins sont relativement bas, et similaires à ceux obtenu lors du traitement par voie orale (Fig. 42). Le dosage de l'acide urique a été effectué sur les composés les plus actifs par voie intrapéritonéale et à partir des urines collectées après quatre heures. Par cette voie, l'Hydrochlorothiazide provoque une légère augmentation de l'élimination urinaire de l'acide urique comparé à la voie orale, tout en restant un agent retenant cet acide comparé aux témoins 1 et 2 (tableau 17, Fig. 42).

Concernant les composés testés, ils ne montrent pas une tendance générale d'activité. En effet, certains ont connu une diminution de l'élimination urinaire de l'acide urique par rapport à la voie orale (composés 6 et 17).

D'autres par contre, présentent une tendance opposée (composés **8**, **11** et **15**). Le reste des composés gardent relativement le même effet (composés **9** et **12**). Ceci peut être du à l'effet diurétique qui est beaucoup plus faible par cette voie comparé à la voie orale.

Tableau 17 : Taux d'acide urique dans les urines après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg des composés les plus actifs et des témoins.

Produit	Acide urique (mmol/l)
Eau physiologique (T1)	86.70 ± 4.72
DMSO (T2)	95.45 ± 3.87
Hydrochlorothiazide (T3)	59.52 ± 7.43 *
 1	43.12 ± 16.34 ***
 4	16.46 ± 8.08 ***
 6	48.22 ± 3.64 ***
 8	77.32 ± 7.85 *
 9	29.65 ± 2.20 ***
 10	38.20 ± 10.48 ***
 11	101.70 ± 12.49 ^{ns}

 12	85.11 ± 10.95 ^{ns}
 15	65.50 ± 9.65 ^{**}
 17	40.55 ± 2.75 ^{***}

ns lorsque $p > 0.05$; * lorsque $p < 0.02$; ** lorsque $p < 0.01$; *** lorsque $p < 0.001$.

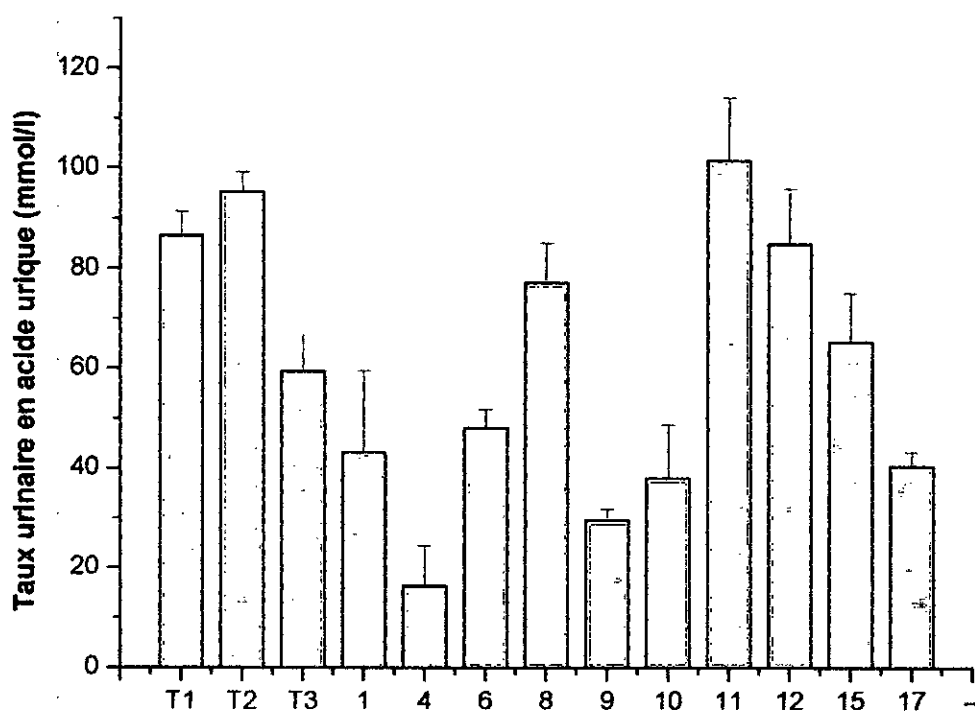


Fig. 42 : Taux urinaire d'acide urique après administration par voie intrapéritonéale des composés les plus actifs et des témoins à une dose de 50 mg/kg.

9. Comparaison entre l'activité diurétique d'analogues ouverts de dihydrobenzopyranes portant différentes fonctions :

Toutes les molécules synthétisées qui sont des analogues ouverts de dihydrobenzopyranes portant la fonction sulfonylurée (Fig. 43) [2] et la fonction amide dont nous avons étudié leur activité diurétique par traitement de lots d'animaux à une dose de 50 mg /kg par voie orale et par voie intrapéritonéale, présentent un pic d'activité élevé à deux heures après traitement et cela à partir des deux voies d'administration. Ce qui nous ramène à dire que de vue d'apparence, les analogues ouverts de dihydrobenzopyranes possèdent globalement les mêmes propriétés pharmacodynamiques. Les figures 33, 34, 37 et 38, réaffirment ce que nous venons de mentionner. Des travaux très récents, similaires à nos travaux [2], ont été effectués sur des analogues non cycliques du cromakalim comportant une sulfonylurée (bioisostères à nos composés) (Fig. 43), ont montré des effets diurétiques et hyperglycémiant très intéressants. Le tableau 18 présente une comparaison entre nos produits et leurs bioisostères comportant une sulfonylurée.

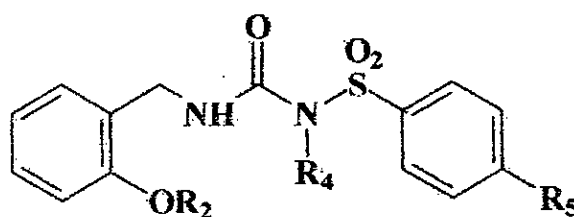
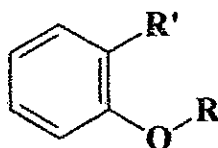


Fig. 43 : Structure chimique générale d'analogues non cycliques de dihydrobenzopyranes, bioisostères de nos produits [2].

Tableau 18 : comparaison entre les effets de nos composés et leurs bioisostères comportant la fonction sulfonylurée.



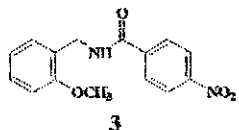
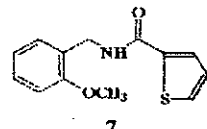
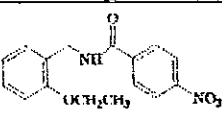
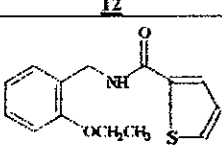
R	Méthyle ou éthyle	
R'	Amide	Sulfonylurée
Effet diurétique	Fort par voie orale	Fort par voie orale
Effet sur la glycémie	Pas d'effet par les deux voies	Effet hyperglycémiant fort par les deux voies

D'après ce tableau une fonction amide est plutôt favorable pour une activité diurétique alors que la fonction sulfonylurée est favorable pour l'effet diurétique et l'effet glycémiant. Notons que pour ces derniers, nous sommes arrivés, pour certains dérivés, à dissocier l'effet diurétique de l'effet hyperglycémiant.

10. Taux de sécrétion résiduelle d'insuline (test *in vitro*) :

La substitution du groupement méthoxyle du produit 3 par le groupement éthoxyle n'a pas eu d'effet sur la sécrétion résiduelle d'insuline, car le taux de la sécrétion était presque constant et la valeur moyenne était de 85 % (Fig. 44). Le taux de la sécrétion résiduelle d'insuline du produit 7 était identique à celui des produits 3 et 12, contrairement au produit 16 dont la substitution du groupement méthoxyle par le groupement éthoxyle a rendu l'activité de ce produit proche à celle du Pinacidil dont la réduction de la sécrétion résiduelle d'insuline était seulement de 7 % [106]. Les résultats sont étalés dans le tableau 19.

Tableau. 19 : Sécrétion résiduelle d'insuline à une dose de 50 µM.

Produit n = 4	Sécrétion résiduelle d'insuline (%) (50µM)
Diazoxide Cromakalim	27.90 ± 1.50 77.20 ± 4.30
 3	86.57 ± 5.83 ***
 7	83.30 ± 5.75 *
 12	86.51 ± 7.99 ***
 16	93.28 ± 6.64 ***

ns lorsque $p > 0.05$; * lorsque $p < 0.02$; ** lorsque $p < 0.01$; *** lorsque $p < 0.001$.

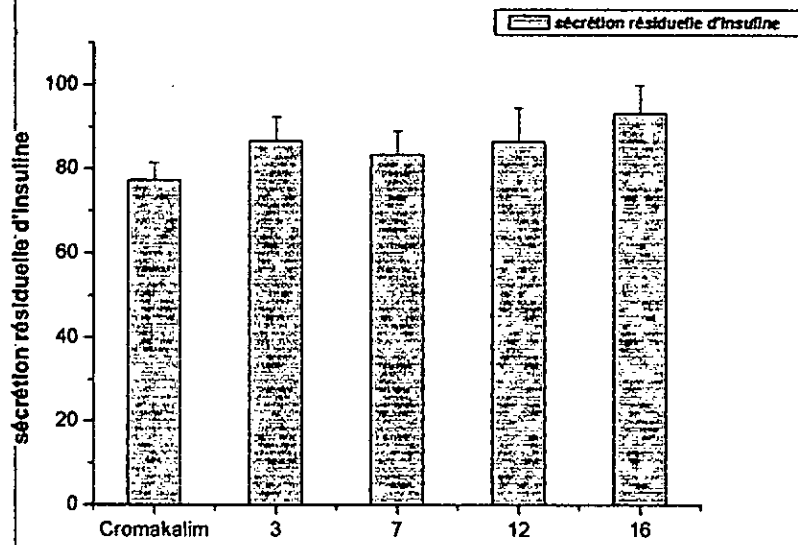


Fig. 44 : Taux de sécrétion résiduelle d'insuline de quatre composés d'analogues ouverts de dihydrobenzopyranes portant la fonction amide à une dose de 50 μ M.

**Conclusion
&
Perspectives**

Conclusion et perspectives :

La synthèse d'une nouvelle classe de molécules d'analogues ouverts de dihydrobenzopyranes portant la fonction amide a été réalisée par la greffe de la fonction amide sur deux amines commercialisées qui sont l'*o*-méthoxybenzylamine et l'*o*-éthoxybenzylamine à partir de chlorures d'acyle adéquats. Les structures des 17 molécules cibles originales ont été confirmées par deux méthodes d'analyse spectrales qui sont l'IR et la RMN du proton, et par microanalyse.

L'étude pharmacologique des molécules cibles a montré que les 17 produits synthétisés présentent un effet diurétique très significatif par voie orale, et surtout le produit **9** qui, administré par voie orale, a montré un seuil d'activité très élevé par rapport à celui du produit de référence qui est l'hydrochlorothiazide. Ces molécules possèdent un effet diurétique moyen par voie intrapéritonéale, et elles présentent un pic d'activité net à deux heures après traitement que se soit par voie orale ou par voie intrapéritonéale.

Ces composés n'entraînent pas d'effet sur la glycémie ; car la variation de celle-ci reste faible tout au long des trois heures qui ont succédé l'administration et cela par les deux voies de traitement. En outre, ils inhibent légèrement la sécrétion de l'insuline *in vitro*.

En résumé, nous pouvons considérer que les molécules synthétisées qui ont fait l'objet de notre recherche sont considérées comme des diurétiques actifs par voie orale et moyennement par voie intrapéritonéale. Elles ne possèdent aucun effet sur la glycémie. L'étude de la relation « structure-activité » a mis en évidence l'effet de la variation et du type et de la position de chaque substituant sur le cycle aromatique de façon positive ou négative sur la diurèse et la glycémie. Des études plus approfondies sont souhaitables ainsi que la synthèse d'autres analogues.

Références
bibliographiques

Références :

- [1] Arch J.R.S, Derek R, Carey C, Parr-Dobrzanski H, Faller A, Foster K.A, Pinto I.L, Smith D.G, Taylor S.G. Relaxant activity of 6-cyano-2, 2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-carboxamides and thiocarboxamides and their analogues in guinea pig trachealis. *J. Med. Chem*, 1991, **34**, 2588-2594.
- [2] Bouhadja M. Synthèse et étude pharmacologique d'analogues ouverts de dihydrobenzopyranes portant la fonction sulfonylurée, mémoire de magistère en chimie pharmaceutique, 12 Octobre 2005.
- [3] Nona A. ATP-regulated K^+ channels in cardiac muscle. *Nature*, 1983, **305**, 147-148.
- [4] Lazdunski M. Les canaux potassiques sensibles à l'ATP ou les suites imprévues de l'étude des sulfamides hypoglycémiantes. *Med. Sci*, 1990, **6**, 279-285.
- [5] Inagaki N, Gonoi T, clement JP, Namba N, Inazawa J, Ganzalez G, Aguilar Bryan L, Seino S, Bryan J. Reconstitution of K_{ATP} an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Sci*, 1995, **270**, 1166-1170.
- [6] Doyle D.A, Cabral J.M, Pfuetzner R.A. The structure of the potassium channel : molecular basic of K^+ conduction and selectivity. *Science*, 1998, **280**, 67-77.
- [7] Quast U. ATP-sensitive K^+ channels in the Kidney, *Naunyn-Schmiederberg's Arch. Pharmacol*, 1996, **354**, 213-225.
- [8] Tusndy G.E, Bakos E, Varadi A, Sarkady B. Membrane topology distinguishes a subfamily of the ATP-binding cassette (ABC) transporters. *FEBS Lett*, 1997, **402**, 1-3.
- [9] Uhde I, Tomah A, Cross I, Scwanstcher C, Scwanstcher M. Identification of potassium channel opener site on sulfonylurea receptor. *J. Biol. Chem*, 1999, **274**, 28079-28082.

- [10] Nichols C.G, Shyng S.L, Nestorwicz A, Glaser B, Clement J.P, Ganzalez G, Aguilar Bryan J. Adenosine diphosphate as an intracellular regulator of insulin secretion. *Sci*, 1996, 272, 1785-1787.
- [11] Ashcroft S.J.H, Ashcroft F.M, Aschfield R, Gribble F.M. Identification of the high-affinity tolbutamide SUR1 subunit of the K_{ATP} channels. *Diabetes*, 1999, 48, 1341-1347.
- [12] Babenko A.P, Ganzalez G, Bryan J. The tolbutamide site of SUR1 and mechanism for its functional coupling to K_{ATP} channel closure. *FEBS Lett*, 1999, 459, 367-376.
- [13] Babenko A.P, Aguilar-Bryan I, Bryan J. A view of SUR/Kir6, K_{ATP} channels. *Ann Rev physiol*, 1998, 60, 667-687.
- [14] Seino S. ATP-sensitive potassium channels : a model of heteromultimeric of potassium channel/receptor assemblies. *Ann Rev physiol*, 1999, 6, 337-362.
- [15] Henquin J.C. The cell biology of insulin secretion. *In* : Khan CR, Weir GC. *Joslin's diabetes mellitus*, 13th Ed, Philadelphia, Lea and Febiger, 1984, 56-80.
- [16] Grodsky G.M, Batts A.A, Bennett L.L. Effects of carbohydrates on secretion of insulin from isolated rat pancreas. *Am J physiol*, 1963, 205, 638-644.
- [17] Cook H.G, Randle P.J. Regulation of insulin secretion studied with pieces of rabbit pancreas incubated in vitro. *Biochem J*, 1964, 93, 66-78.
- [18] Grodsky G.M, Bennett L.L. Cation requirements for insulin secretion in the isolated perfused pancreas. *Diabetes*, 1966, 15, 910-913.
- [19] Milner R.D.G, Hales C.N. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia*, 1967, 3, 47- 49.
- [20] Dean P.M, Matthews E.K. Electrical activity in pancreatic islet cells. *Nature*, 1968, 219, 389-390.

- [21] Henquin J.C, Detimary P, Gembal M. Aspects biophysiques du contrôle de la sécrétion d'insuline. Journées de diabétologie de l'hôtel dieu, Flammarion Medecine-Sciences, 1994, 21-32.
- [22] Sato Y, Anello M, Henquin J.C. Glucose regulation of insulin secretion independant of the opening or closure of adenosine triphosphate sensitive K^+ channels in β cells. Endocrinology, 1999, 140, 2252-2257.
- [23] Hopkins W.F, Fatherazi S, Peter-Riesch B. Two sites for Adenine-nucleotide regulation of ATP-sensitive potassium channels in mouse pancreatic β -cells and HIT cells. J Memb biol, 1992, 129, 287-295.
- [24] Lesage F, Attali B, Lazdunski M and Barhamin J. I_{SK} , a slowly activating voltage sensitive K^+ channel, FEBS Letters, 1992, 301, 168-172.
- [25] Attali B, Honore E, Lesage F, Lazdunski M and Barhamin J. regulation of a major cloned voltage-gated K^+ channel from human T lymphocytes. FEBS Letters, 1992, 303, 229-232.
- [26] Guillemare E, Honore E, Pradier L, Lesage F, Schweitz H, Attali B, Lazdunski M and Barhamin J. Effects of the level mRNA expression on biophysical properties, sensitivity to neurotoxins, and regulation of the brain delayed-rectifier K^+ channel K_v 1.2. Biochemistry, 1992, 31, 12463-12468.
- [27] Honore E, Attali B, Roney G, Lesage F, Lazdunski M and Barhamin J. Different types of K^+ channel current are generated by different levels of a single mRNA. The EMBO. Journal, 1992, 11, 2465-2471.
- [28] Honore E, Attali B, Roney G, Lesage F, Lazdunski M and Barhamin J. Development expression of voltage-sensitive K^+ channels in mouse skeletal muscle and C_2C_{12} cells. FEBS Letters, 1992, 310, 162-166.

- [29] Attali B, Romey G, Honore E, Schmid-Alliana A, Mattei M.G, Lesage F, Ricard P, Lazdunski M and Barhamin J. Cloning functional expression and regulation of two K^+ channels in Human T lymphocytes. *The Journal Biological Chemistry*, 1992, **267**, 8650-8657.
- [30] a) Cook N.S. The pharmacology of potassium channels and therapeutic potential. *Trends Pharmacol. Sci*, 1988, **9**, 21-28. b) Voltera A and Steven A. Siegelbaum, opposing modulation of S- K^+ channel activating by cyclic AMP and arachidonic acid metabolites, progress in clinical and biological research-volume 334, potassium channels-basic function and therapeutic aspects, Editor : Colatski TJ, New York, 1990, 323-338.
- [31] Hubbard J.L, Hinas R and Quastel D.M.J. Electrophysiological analysis of symptomatic transmission. *Williams and Mikes*, Baltimore, MD, 1990, 52-61.
- [32] Hamilton T.C and Weston A.H. Cromakalim, nicorandil and Pinacidil, novel drugs wich open potassium channels in smooth muscle. *Gen. Pharmacol*, 1989, **20**, 1-9.
- [33] Robertson D.W and Steinberg M.I. Potassium channels modulators : scientific applications and therapeutic promise. *J. Med. Chem*, 1990, **33**, 1529-1541.
- [34] Bernardi H, Bidard J.N, Fosset M, Hugues M, Mourre C, Rehm H, Romey G and Schmid-Antomarchi H. Molecular properties of potassium channels. *Arzneim. Forsch/ Drug. Res*, 1989, **39**, 159-163.
- [35] Ole Holger P and Findlay I. Electrophysiology of the pancreas. *Physiological Reviews*, 1987, **56**, 615-649.
- [36] Quast U. Potassium channel openers: pharmacological and aspects. *Fundan clin pharmacol*, 1992, **6**, 279-293.
- [37] Khelili S. Synthèse et étude pharmacologique d'activateurs des canaux K^+ /ATP dérivés des 1, 2, 4-benzothiadiazine-1, 1-dioxydes. Mémoire de doctorat en chimie organique, 14 Décembre 1993.

- [38] a) Hamilton T.C, Weir S.W, Weston A.H. Comparison of the effects of BRL 34915 and Verapamil on electrical and mechanical activity in rat portal vein. *Br. J. Pharmacol*, 1988, **88**, 103-111. b) Weir S.W, Weston A.H. Effect of apamin on responses to BRL 34915, Nicorandil and other relaxants in the Guinea-Pig Taenia. *Br. J. Pharmacol*, 1986, **88**, 113-120.
- [39] Bray K, Quast U. A specific binding site for K^+ channel open in mouse pancreatic β -cells. *J Biol Chem*, 1992, **267**, 11689-11692.
- [40] Topliss J.G, Konzelman L.M, Shapiro E.P. Antihypertensive agents. 3-substituted 2H-1, 2, 4-benzothiadiazine-1, 1-dioxydes. *J. Med. Chem*, 1964, **7**, 269-273.
- [41] Topliss JG, Milton DY. Correlation of antihypertensive activity with structure in a serie of 2H-1, 2, 4-benzothiadiazine-1, 1-dioxydes using the substituent constant approach. *J. Med. Chem*, 1972, **15**, 394-400.
- [42] Quedraogo R, Becker B, Boverie S, Somers F, Antoine MH, Pirotte B, Lebrun P, de Tullio P. 2-alkyl-3-alkylamino-2H-benzo-and pyridothiadiazine-1, 1-dioxydes : from K_{ATP} channel openers to Ca^{2+} channel blockers?. *Biol. Chem*, 2002, **383**, 1759-1768.
- [43] Khelili S, de Tullio P, Lebrun P, Fillet M, Antoine MH, Quedraogo R, Delarge G, Pirotte B. Preparation and pharmacological evaluation of the R- and S-enantiomers of 3-(2'-butylamino)-4H- and 3-3'-methyl-2'-butylamino)-4H-pyrido (4, 3-e)-1, 2, 4-thiadiazine-1, 1-dioxydes, two tissues selective ATP-sensitive potassium channel openers. *Bioorg. Med. Chem*, 1999, **7**, 1513-1520.
- [44] Schorderet M. Pharmacologie: des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, volume1, chapitre 33 : régulateurs de la glycémie. Edition Slalkim, 1988, 481-493.
- [45] Eliasson I, Renström E. Stimulation of exocytosis by sulfonylureas in pancreatic cells. *Science*, 1996, **271**, 813-815.

- [46] Garcia M. Chlorpropamide-induced water retention in patients with diabetes mellitus. *Annu. Int. Med*, 1997, 75, 549-554.
- [47] Mariot P, Gilon P, Nenquin M, Henquin J.C. Tolbutamide and diazoxide influence insulin secretion by changing the concentration but not the action of cytoplasmic Ca^{2+} in β -cells. *Diabetes*, 1998, 47, 365-373
- [48] Lebovits H.E, Feinglos M.H. Mechanism of action of the second generation sulfonylurea glipizide. *Am.J.Med*, 1983, 30, 46-54.
- [49] Klaff I.J. Effects of the Sulfonylurea drugs and gliclazide and glibenclamide on blood control and platelet function. *South African Med*, 1979, 56, 247-250.
- [50] Howel S.L. The mechanism of insulin secretion. *Diabetologia*, 1984, 26, 319-327.
- [51] Leinhard G, Slot J, James D & Mueckler M. L'absorption du glucose par les cellules. *La science*, 1992, 173, 68-73.
- [52] Lokrou A. Diabète sucré. Acquisitions et perspectives. *Sem Hop Paris*, 1992, 68, 662-672.
- [53] Shamon H. Patophysiology of diabetes. *Drugs*, 1992, 44, 1-12.
- [54] Girard J, Postic C, Burcelin R, Guillet I & Leturque A. Transporteur du glucose. *Physiologie et physiopathologie, la presse médicale*, 1992, 21, 2053-2059.
- [55] De Franzo R.A. New concepts in the pathogenesis and treatment of non insulin dependant diabetes. *Am. J. Med*, 1983, 74, 52-81.
- [56] Tian Y.M, Johnson G, Ashcroft S.J.H. Sulfonylureas enhance exocytosis from pancreatic cells by a mechanism that does not involve direct activation of protein kinase C. *Diabetes*, 1998, 47, 1722-1726.

- [57] Garcia-Barrado M.J, Jonas J.C, Gilon P, Henquin J.C, Sulfonylureas do not increase insulin secretion by a mechanism other than a rise in cytoplasmic Ca^{2+} in pancreatic β cells. *Eur J Pharmacol*, 1996, 298, 279-286.
- [58] De Weille J, Schmid-Antomarchi H, Fosset M, Lazdunski M, ATP-sensitive K^+ channels that are blocked by hypoglycemia inducing sulfonylureas in insulin secreting cell are activated by galanin, a hyperglycemia inducing hormone proc, *Natl. Acad.Sci.*, 1998, 85, 1312-1316.
- [59] Gorus F.K, Schuit F.C, Intveld P.A, Gepts W, Pipeleers D.J, Interaction of sulfonylureas with pancreatic β -cells. *Diabetes*, 1988, 37, 1090-1095.
- [60] Aschcroft F.M, Gribble F.M. ATP-sensitive K^+ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia*, 1999, 42, 903-919.
- [61] Hart L.M, De Knijff P, Dekker J.M. Variants in the sulfonylurea receptor gene : association of the exon 16-3t variant with type II diabetes mellitus in Dutch Caucasians. *Diabetologia*, 1999, 42, 617-620.
- [62] Rissanen J, Markkanen A, Kärkkäinen P. Sulfonylurea receptor-1 gene variants are associated with gestational diabetes and type 2 diabetes but not with altered secretion of insulin. *Diabetes care*, 2000, 23, 70-73.
- [63] Hansen T, Echwald S.M, Hansen L. Decreased tolbutamide-stimulated insulin secretion in healthy subjects with sequence variants in the high-affinity sulfonylurea receptor gene. *Diabetes*, 1998, 47, 598-605.
- [64] Meirhaeghe A, Helbecque N, Cottel D. Impact of sulfonylurea receptor genetic variability on non-insulin-dependant diabetes mellitus prevalence and treatment : a population study. *Am J Med Genet*, 2001, 101, 4-8.
- [65] Hansen T, Ambye L, Grarup N. Genetic variability of the SUR1 promoter in relation to β -cell function and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2001, 44, 1330-1334.

- [66] Hart L.M, Dekker J.M, Van haeflen T.W. Reduced second phase insulin secretion in carriers of sulfonylurea receptor gene variant associating with type II diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2000, 43, 515-519.
- [67] Englert H.C, Gerlach U, Goegelein H, Hartung J, Heitsch H, Mania D, Scheidler S. Cardiosselective K_{ATP} channel blockers derived from a new series of m-Anisamidoethylbenzenesulfonylthioureas. *J. Med. Chem*, 2001, 44, 1085-1098.
- [68] Weyermann A, Vollert H, Busch A, Bleisch M, Gôgelein H. Inhibitors of ATP-sensitive potassium channels in guinea pig isolated ischemic hearts. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2004, 369, 374-381.
- [69] Dupuis B. Anti-arythmiques. *Sem Hôp, Paris*, 1985, 61, 109-129.
- [70] Szekeres L. Pharmacology of antiarrhythmic agents. *Int Encyclopedia of antiarrhythmic agents*. Pergamon press, New York, 1981.
- [71] Reiser H.J, Sullivan M.E. Antiarrhythmic drug therapy : new drugs and changing concepts. *Fed proc*, 1986, 45, 2206-2212.
- [72] Morganroth J. The evaluation of new antiarrhythmic drugs. *Martinus Publishers, The Hague, Boston, London*, 1981.
- [73] Castel J. *Traité de chimie thérapeutique- Volume 3 : Médicaments du système cardiovasculaire*, chapitre1 : les diurétiques. Edition Tec & Doc Lavoisier, 1992, 3-104.
- [74] Suki W. *Physiology of diuretic action*. Raven Press, 1985, 2127-2172.
- [75] Velazquez H, Wright F.S. Effects of diuretic drugs on Na, K, and Cl transport by rat renal tubule. *Am. J. Physiol*, 1986, 250, F 1013 – F 1023.
- [76] Weiner I.M, Mudge G.H. Diuretics and other agents employed in the mobilization of edema fluid. *The pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, 887-907.

- [77] Kaplan N.M. Problems with the use of diuretics in the treatment of hypertension. *Am. J. Nephrol*, 1986, 6, 1-5.
- [78] Berger B.E, Warnock D.G. Clinical uses and mechanisms of action of diuretic agents. *Kidney*, 1986, 433-455.
- [79] Freis E.D. Papademetriou V. How dangerous are diuretics. *Drugs*, 1985, 30, 369-374.
- [80] Brater D.C. Resistance to loop diuretics- why it happens and what to do about it. *Drugs*, 1985, 30, 427-443.
- [81] Lant A. Diuretics-clinical pharmacology and therapeutic uses. *Drugs*, 1986, 29, 57-87.
- [82] Lant A. Diuretics drugs-Progress in clinical pharmacology. *Drugs*, 1986, 4, 40-55.
- [83] Tannen R.L. Diuretic-induced hypokalemia. *Kidney Int*, 1985, 28, 988-1000.
- [84] Vallotton M.B. Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques et fonction rénale : une mise en garde. *Schweiz. Med. Wschr*, 1983, 113, 1198-1201.
- [85] Ames R.P. The effects of antihypertensive drugs. *Drugs*, 1986, 32, 260-278.
- [86] Biollaz J. Site of the action of a synthetic atrial natriuretic peptide evaluated in humans. *Kidney Int*, 1987, 32, 537-546.
- [87] Schorderet M. Pharmacologie: des concepts fondamentaux aux applications Thérapeutiques, volume1, chapitre12 : les diurétiques. Edition Slalkim, 1988, 151-165.
- [88] Giebisch G. The use of a diuretic agent as a probe to investigate site and mechanism of action and of ion transport processes. *Arzneimittel-Forschung*, 1985, 35, 336-342.
- [89] Ellison D.H. The clinical use of diuretics. Academic press, 1998, 114-123.

- [90] Ward A, Heel R.C. Bumetanide A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic uses. *Drugs*, 1984, 28, 426-464.
- [91] Greger R. Ion transport mechanisms in thick ascending limb of Henle's loop of mammalian nephron. *Physiol. Rev*, 1985, 65, 760-797.
- [92] Seely J.F, Dirks J.H. Site of action of diuretic drugs. *Kidney Int*, 1977, 11, 1-8.
- [93] Costanzo L.S. Localisation of diuretic action in microperfused rat distal tubules : Ca and Na transport. *Am. J. Physiol*, 1981, 248, F 527-F 535.
- [94] Hropot M. Tubular action of diuretics : Distal effects on electrolyte transport and acidification. *Kidney Int*, 1985, 28, 477-489.
- [95] Gesek F.A, Friedman P.A. Mechanism of calcium transport stimulated by chlorothiazide in mouse distal convoluted tubule cells. *J clin*, 1992, 90, 429-438.
- [96] Sariban-Sohraby S, Benos D.J. The amiloride sensitive sodium channel. *Am. J. Physiol*, 1986, 250, C 175-C 190.
- [97] Duarte C.G. Effect of amiloride, and furosemide on distal tubular function in the rat. *Am. J. Physiol*, 1972, 221, 632-639.
- [98] Corvol P. Mechanism of antimineralocorticoid effects of spiro lactones. *Kidney Int*, 1981, 20, 1-6.
- [99] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A. The effect of spiro lactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Neurol Med*, 1999, 709, 709-717.
- [100] Solomons G, Fryhle C. Chimie organique, chapitre 18 : Acides carboxyliques et dérivés. Edition Modulo, 2000, 741-747.

- [101] Mc Murry J. chimie organique : les grands principes, Chapitre 10 : acides carboxyliques et dérivés. Edition Dunod, 2003, 334-335.
- [102] William Johnson A. Invitation à la chimie organique, chapitre 15 : Acides carboxyliques et dérivés. Edition De boeck, 1999, 561-567.
- [103] Didier R, Grécias P. chimie organique, chapitre 23 : Acides carboxyliques et fonctions dérivées. Edition Tec & Doc-Lavoisier, 3^{ème} édition, 477-481.
- [104] Maserel B, Schynts J, Krzesinski M, Pirotte B, Rorive G, and Delarge J. A sulfonylthiourea (BM 20) related to torasemide a new loop diuretic with relative potassium-sparing properties. *J. Pharm. Pharmacol*, 1993, 45, 720-724.
- [105] Bouider N. Synthèse et étude pharmacologique d'analogues ouverts de benzothiadiazine-1, 1-dioxydes comportant la fonction sulfonylurée. Mémoire de magistère en chimie pharmaceutique, 4 Juillet 2005.
- [106] Khelili S, Lebrun P, De Tellio P, Pirotte B. Synthesis and pharmacological evaluation of some N-arylsulfonyl-N-methyl-N'-(2, 2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl) ureas structurally related to cromakalim. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2006, 14, 3530-3534.

Annexes des spectres

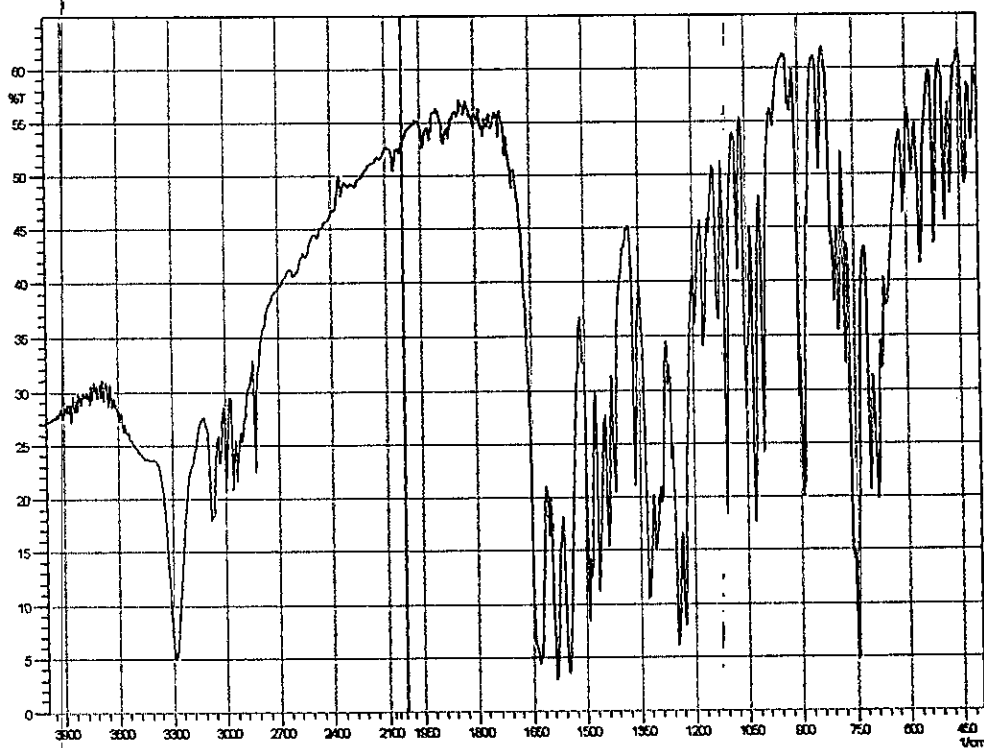
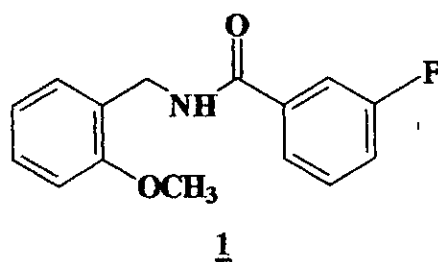
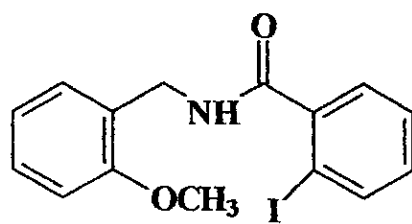


Fig. 1 : Spectre IR du composé 1.



2

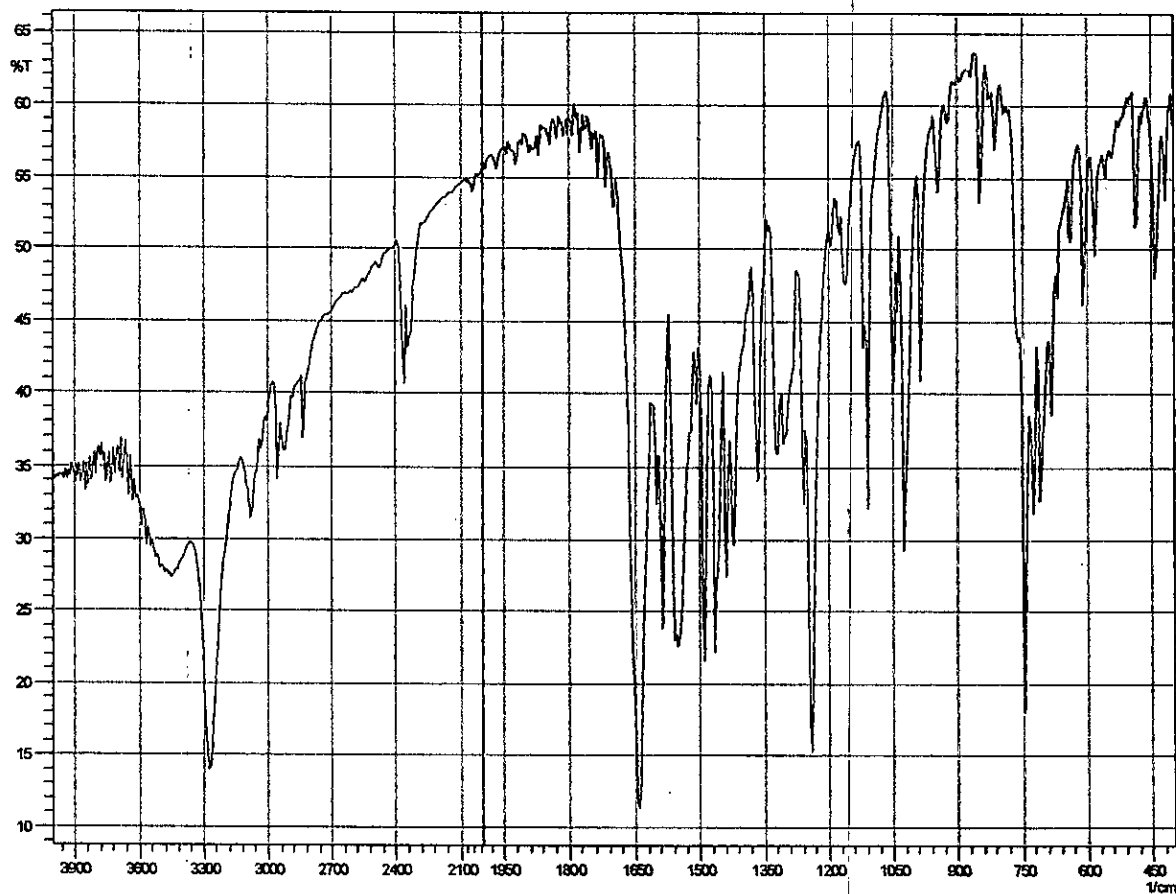
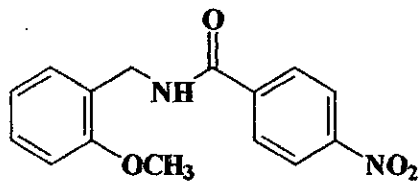


Fig. 2 : Spectre IR du composé 2.



3

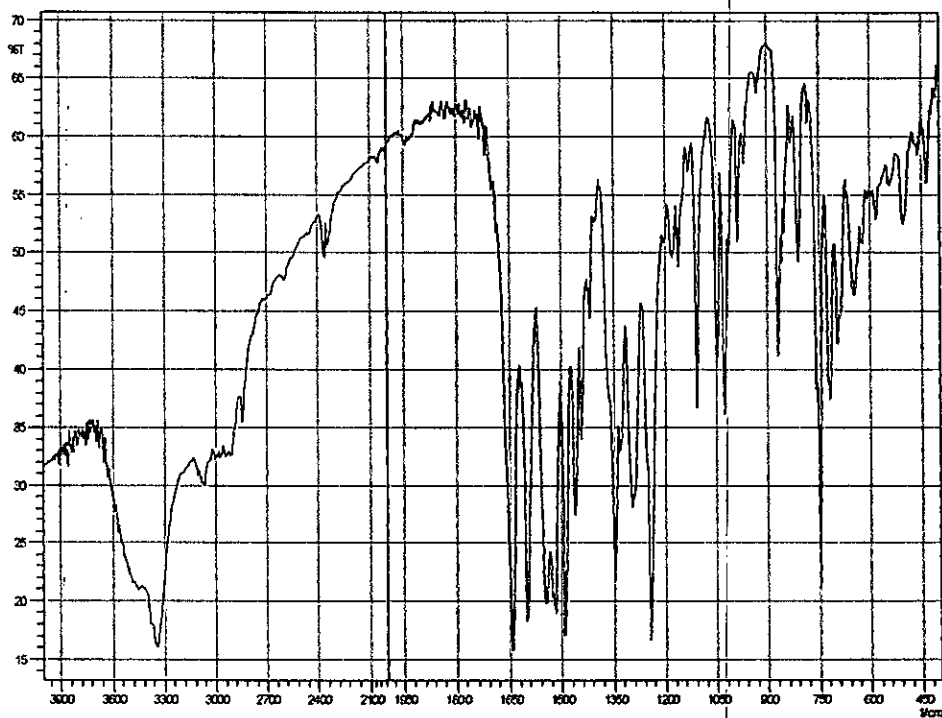


Fig. 3 : Spectre IR du composé 3.

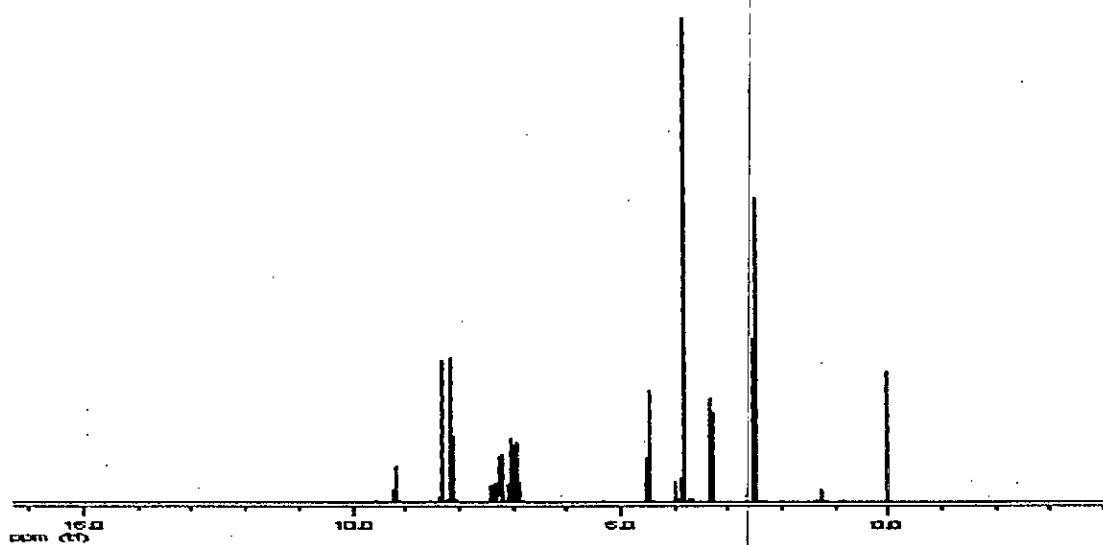


Fig. 4 : Spectre HRMN du composé 3.

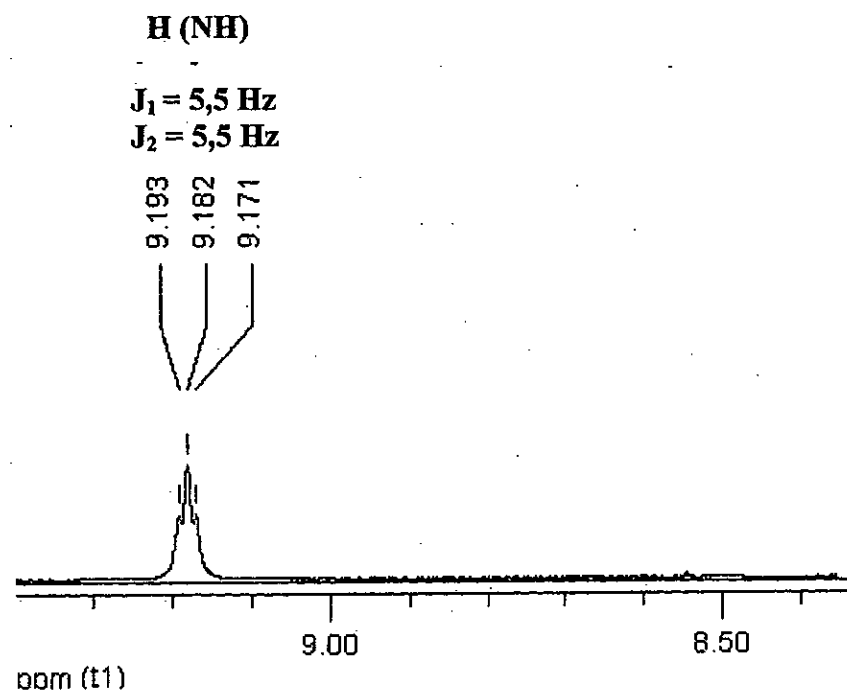
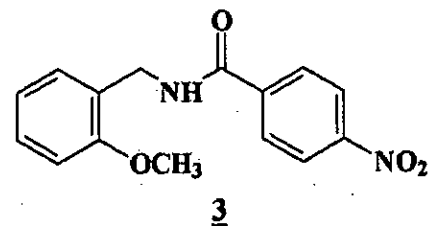


Fig. 5 : Agrandissement des déplacements chimiques du proton lié à l'azote de la fonction amide du composé **3**.

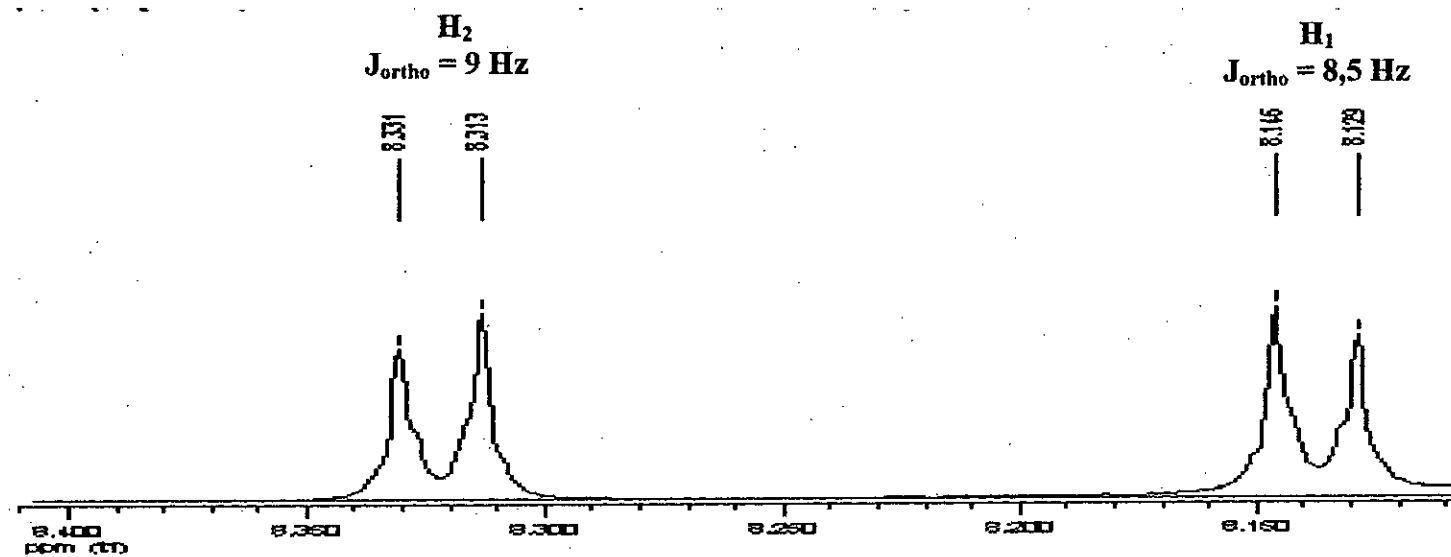
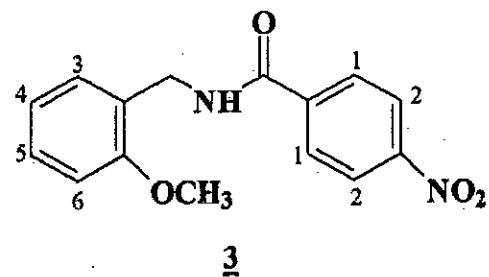


Fig. 6 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle aromatique du composé **3**.

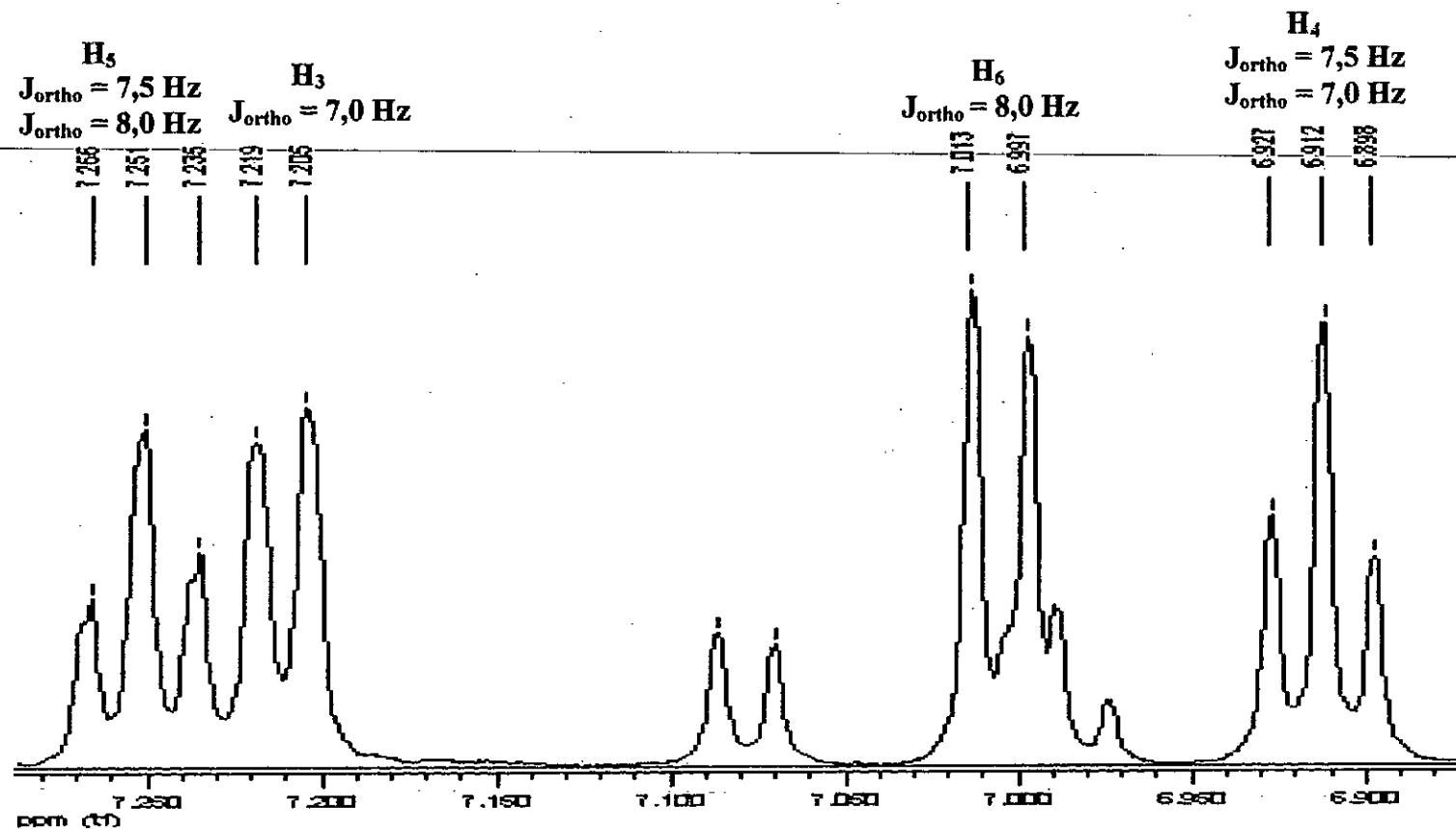
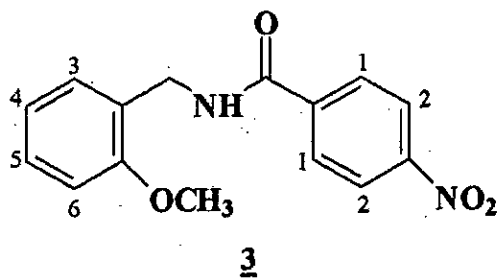


Fig. 7 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle aromatique du produit **3**.

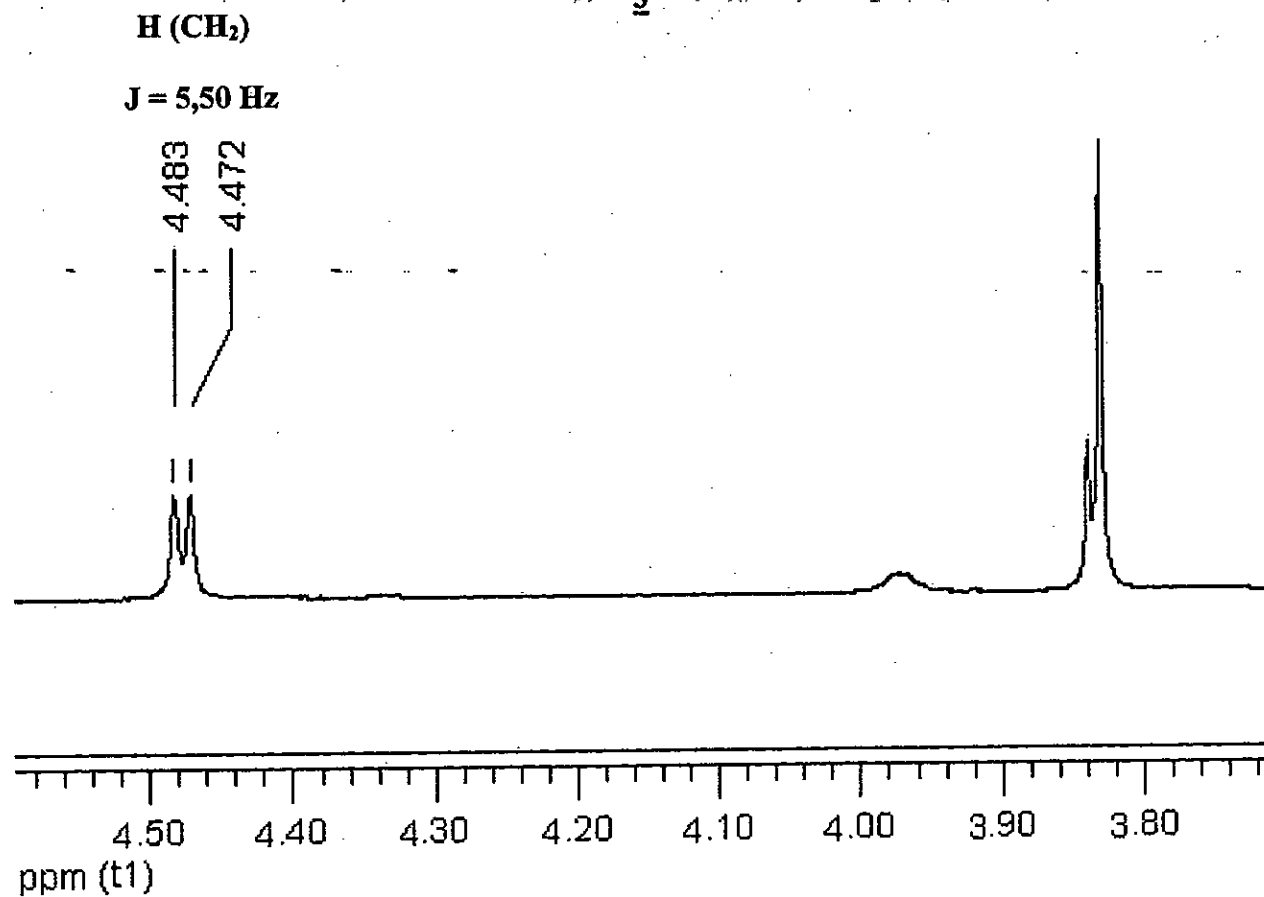
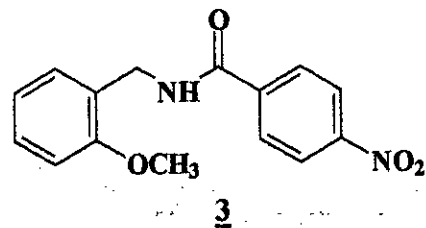
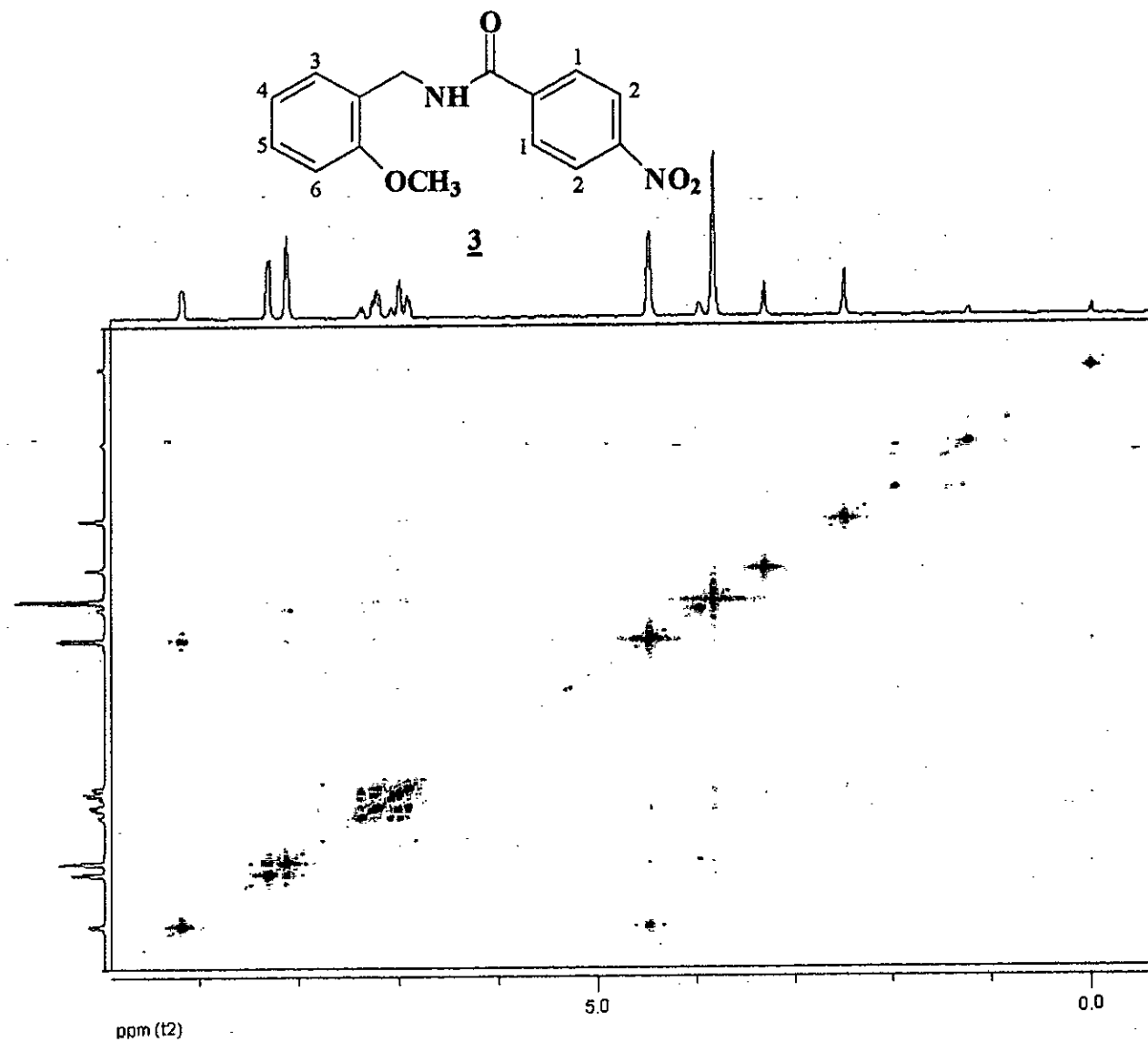


Fig. 8 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle lié à la fonction amide du composé **3**.

Fig. 9 : Spectre COSY du composé **3**.

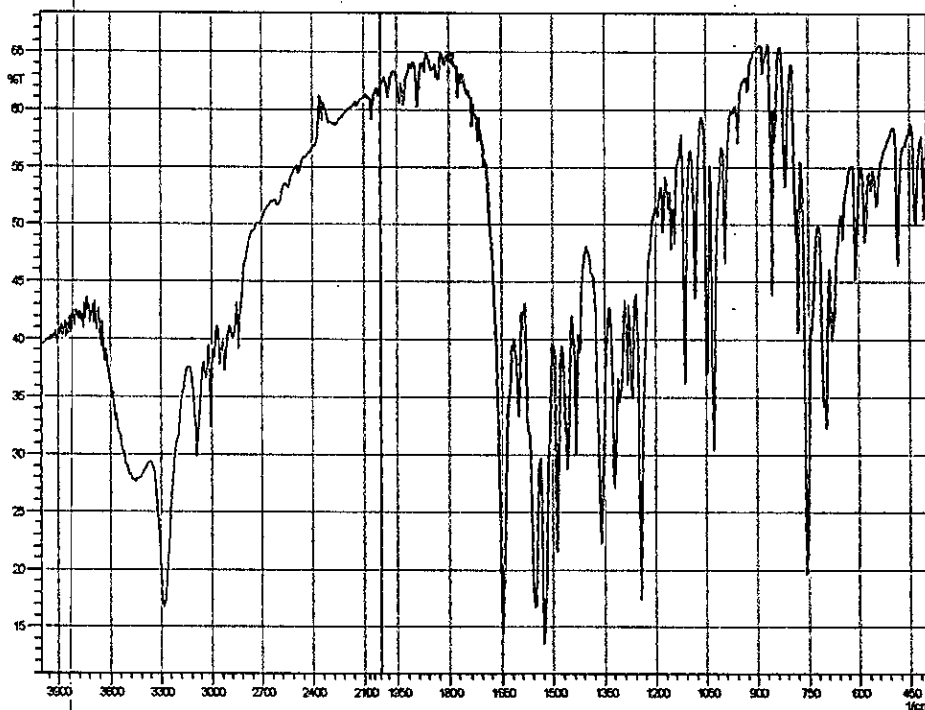
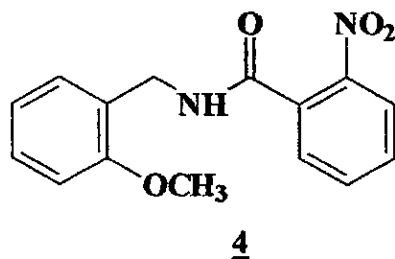


Fig. 10 : Spectre IR du composé 4.

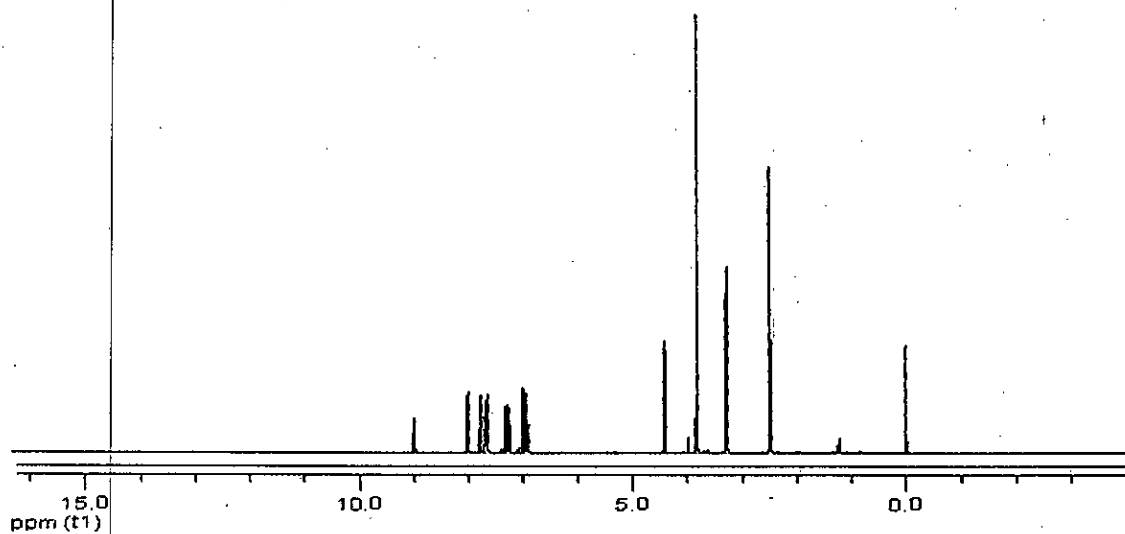


Fig. 11 : Spectre HRMN du composé 4.

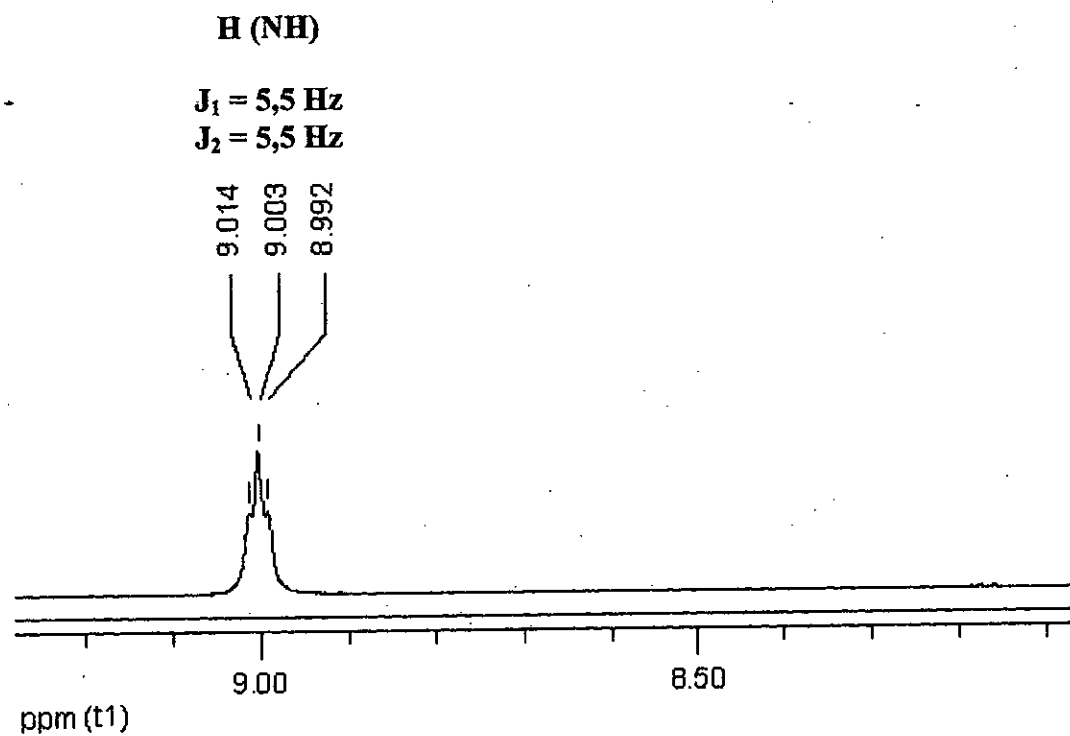
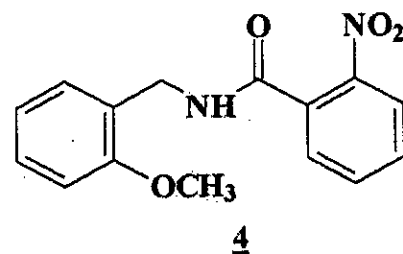


Fig. 12 : Agrandissement des déplacements chimiques du proton lié à l'azote de la fonction amide du composé **4**.

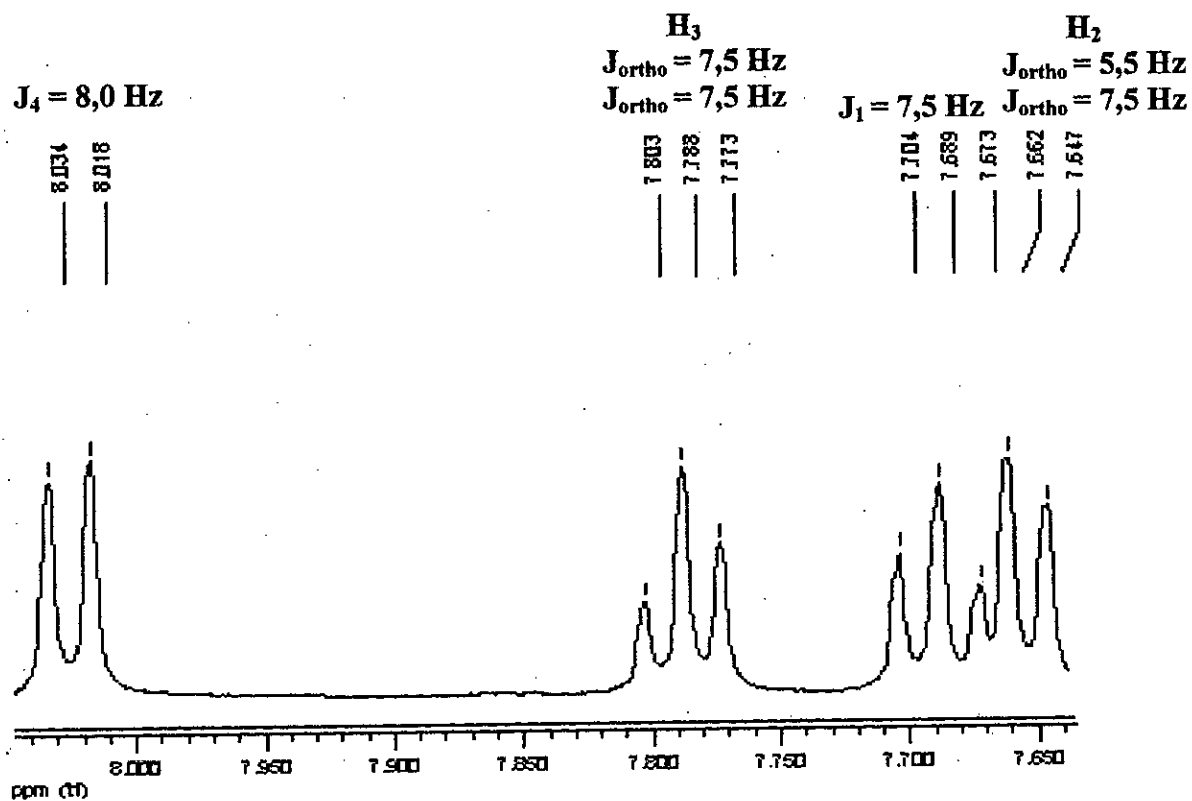
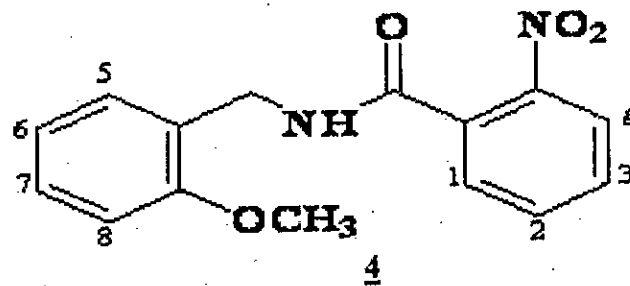


Fig. 13 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle aromatique du composé **4**.

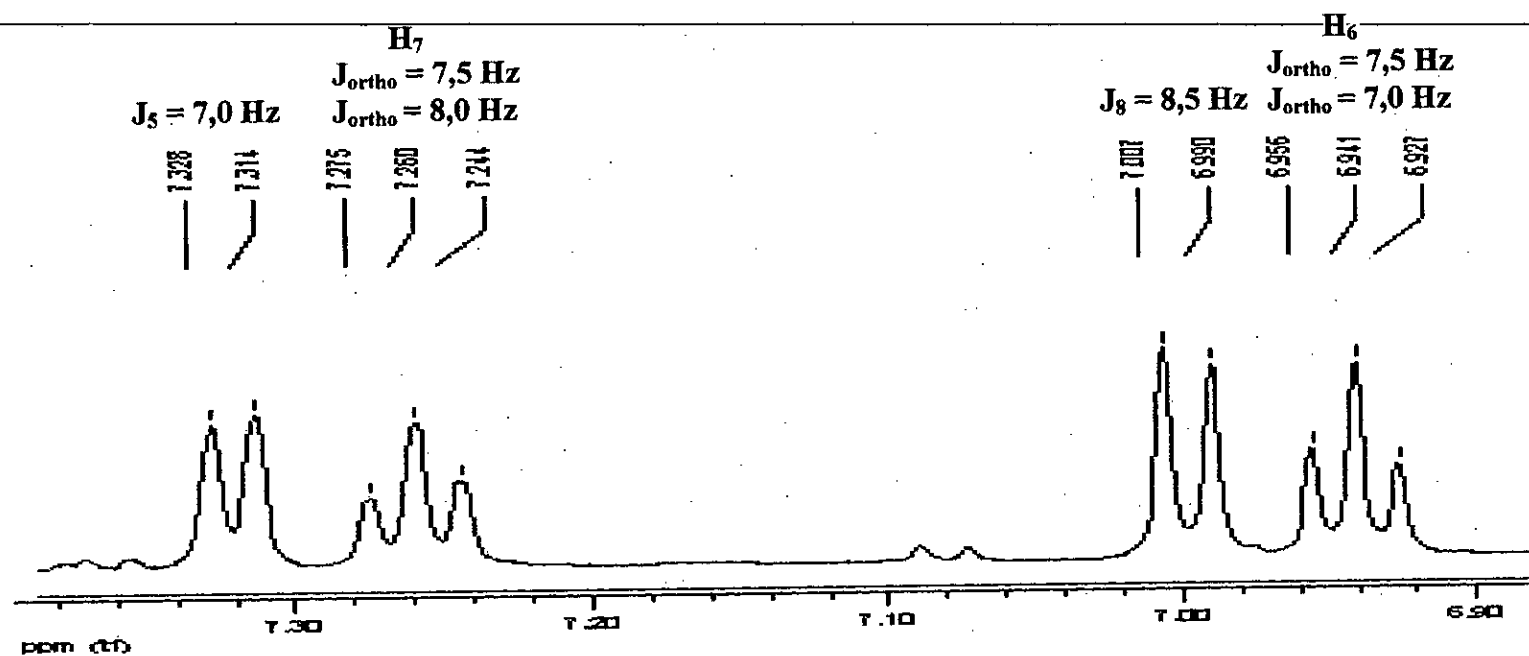
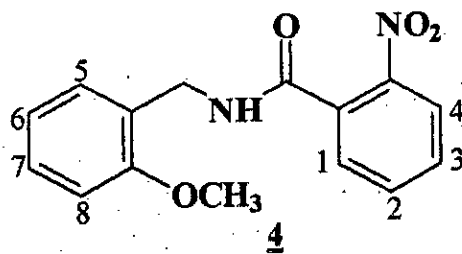


Fig. 14 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle aromatique du composé **4**.

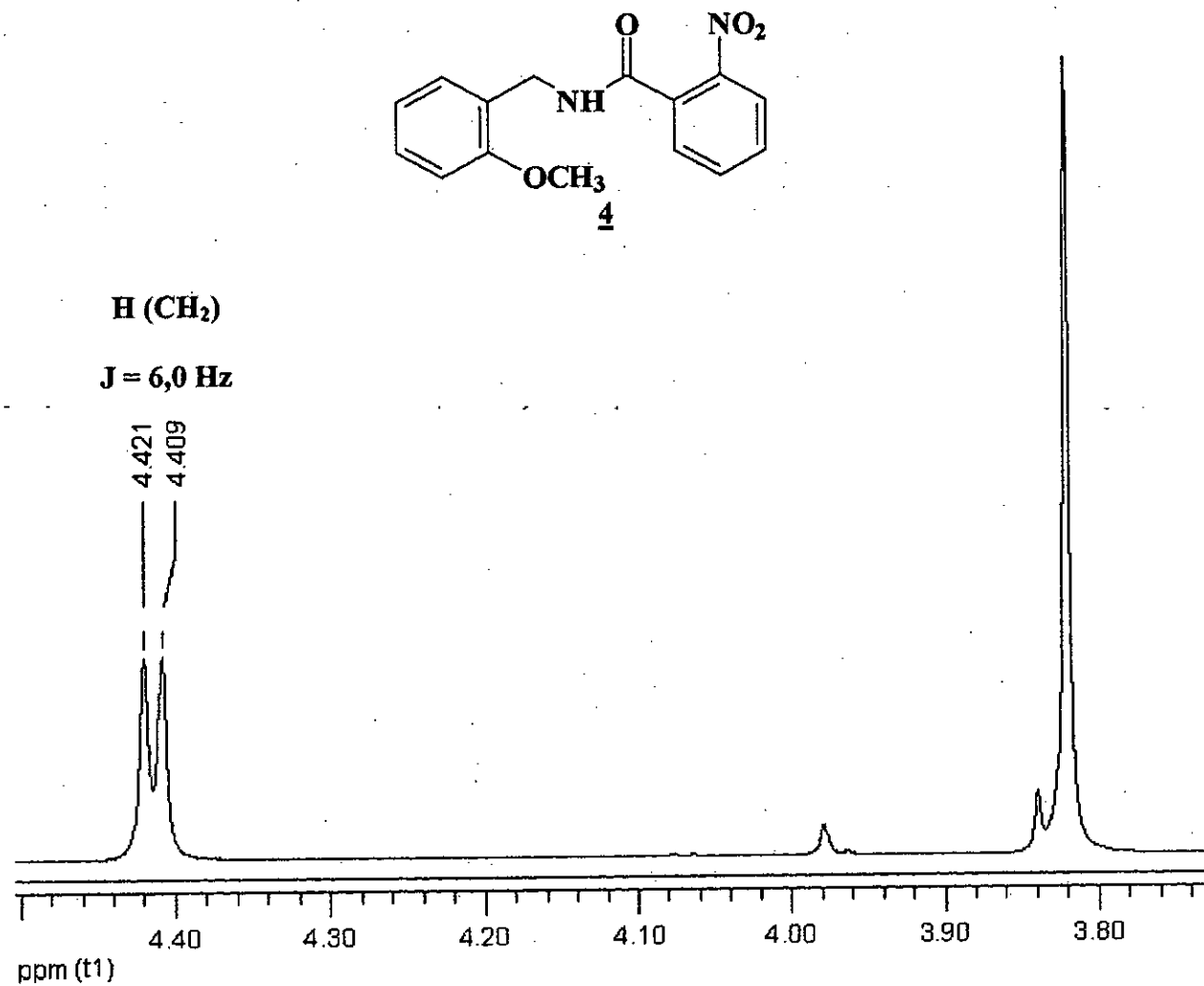


Fig. 15.: Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle lié à la fonction amide du composé 4.

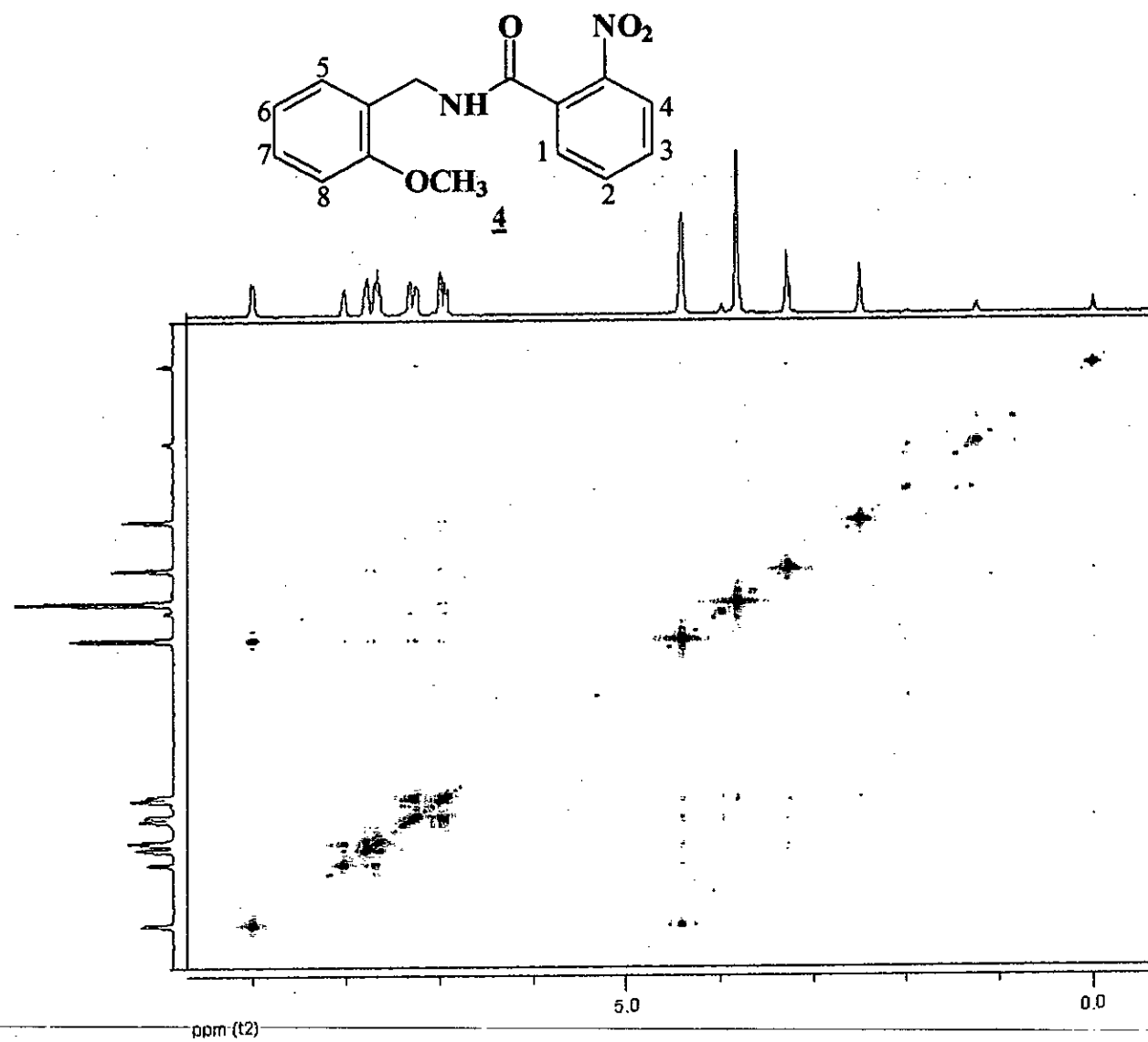


Fig. 16 : Spectre COSY du composé **4**.

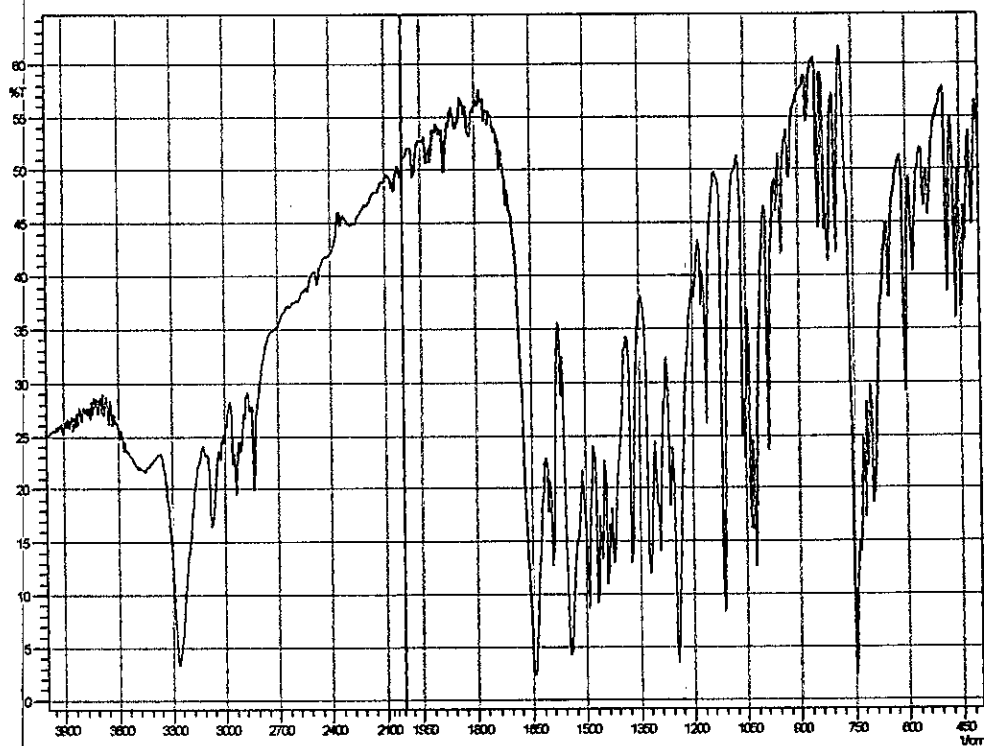
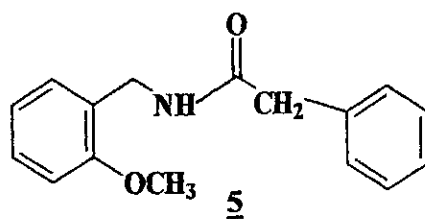


Fig. 17 : Spectre IR du composé **5**.

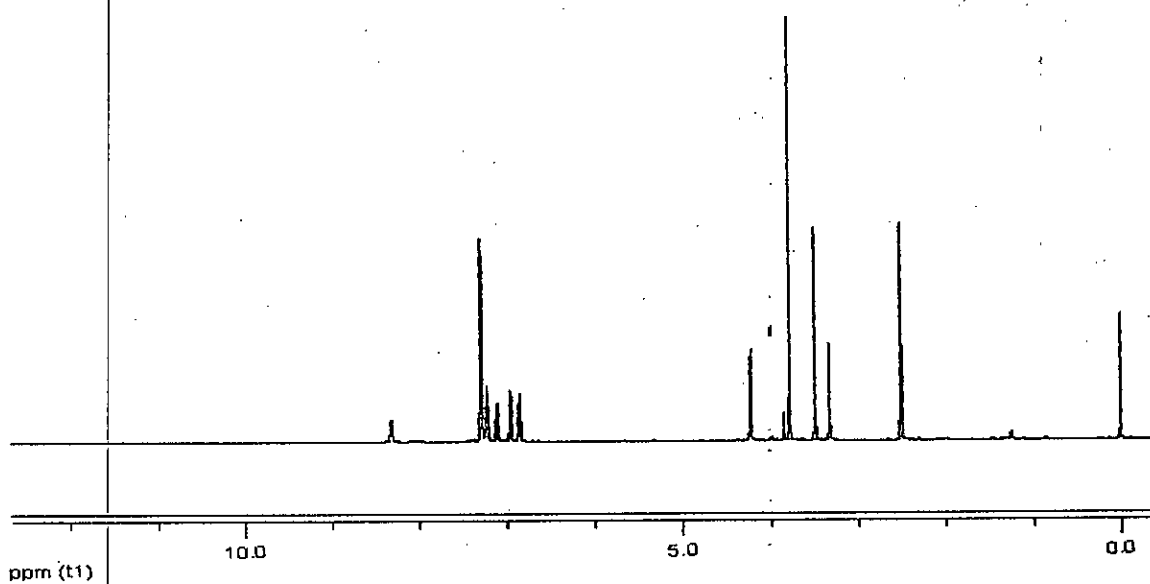


Fig. 18 : Spectre HRMN du composé **5**.

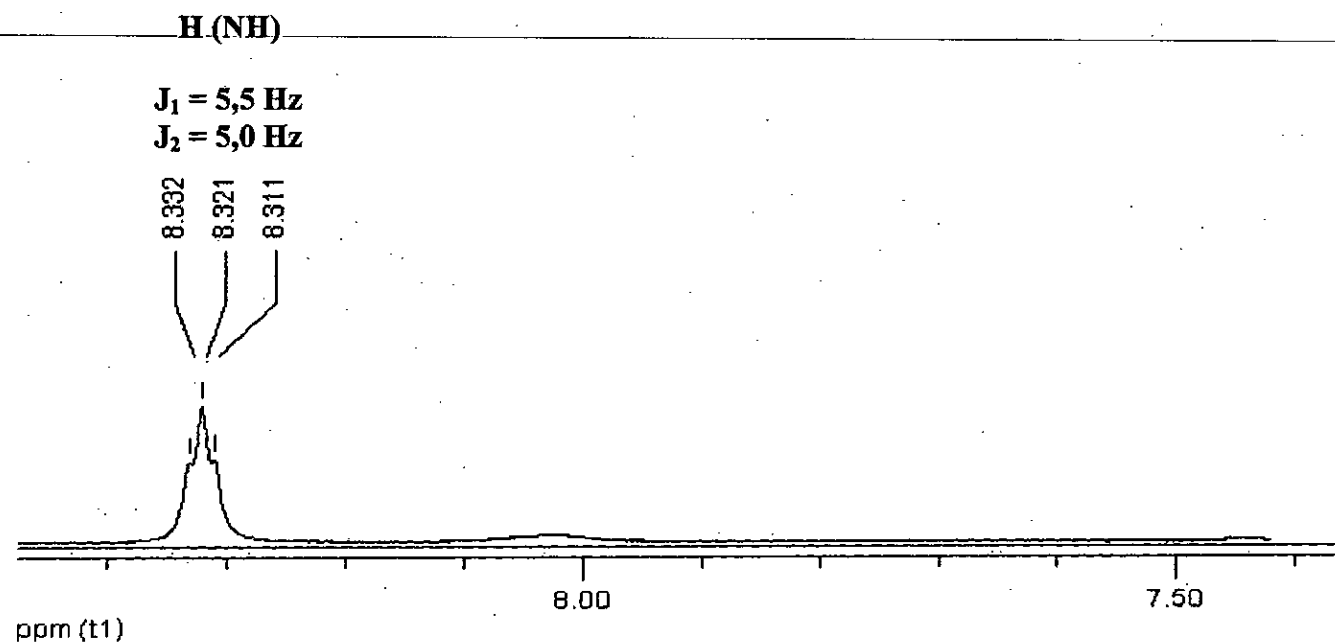
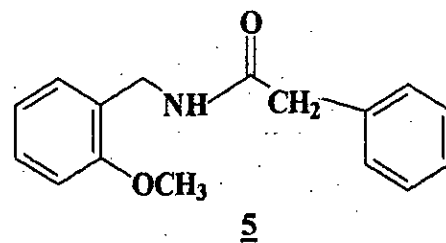


Fig.-19-: Agrandissement des déplacements chimiques du proton lié à l'azote de la fonction amide du composé **5**.

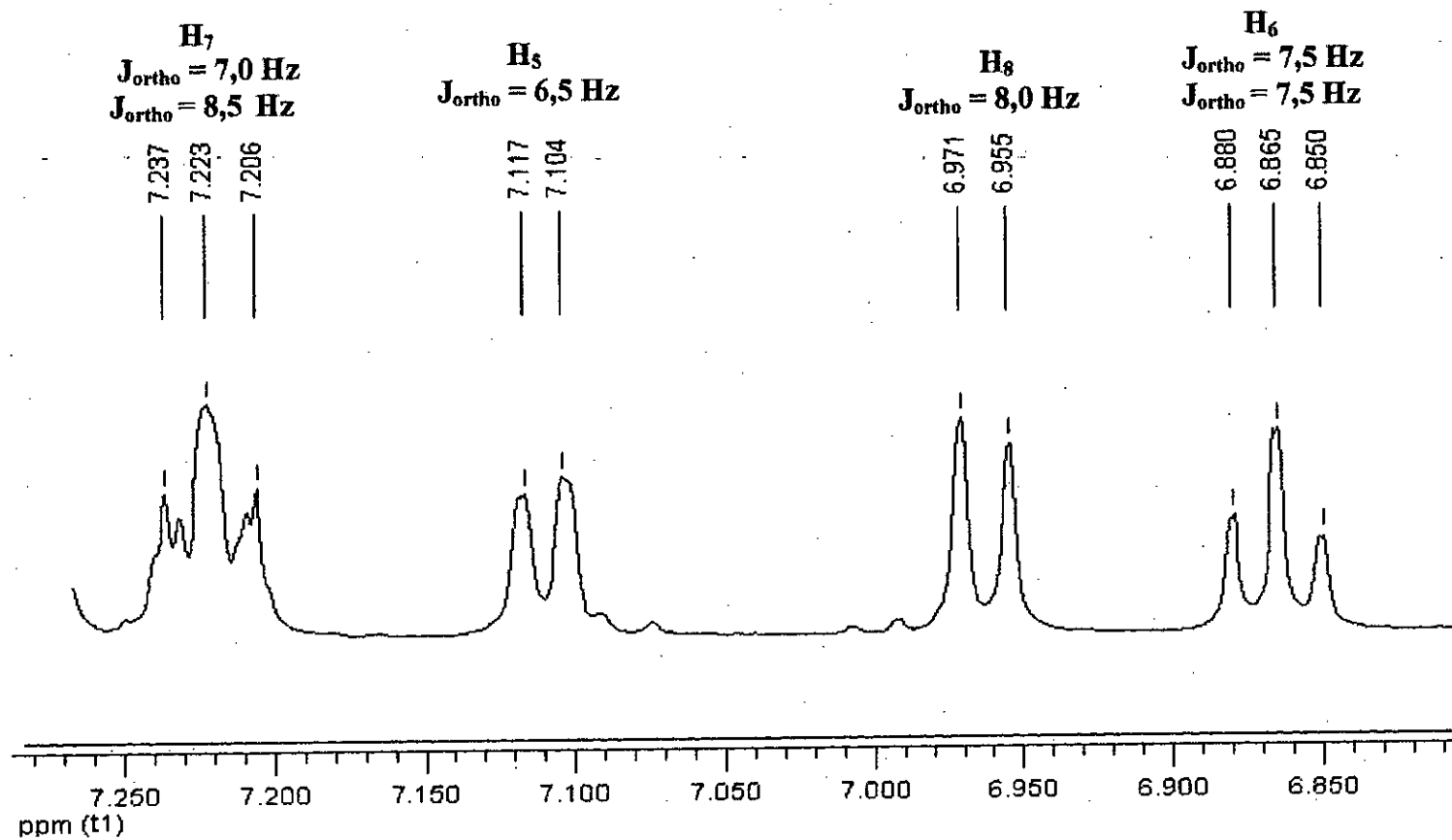
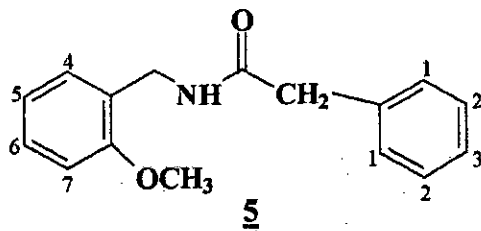


Fig. 20 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle aromatique du composé **5**.

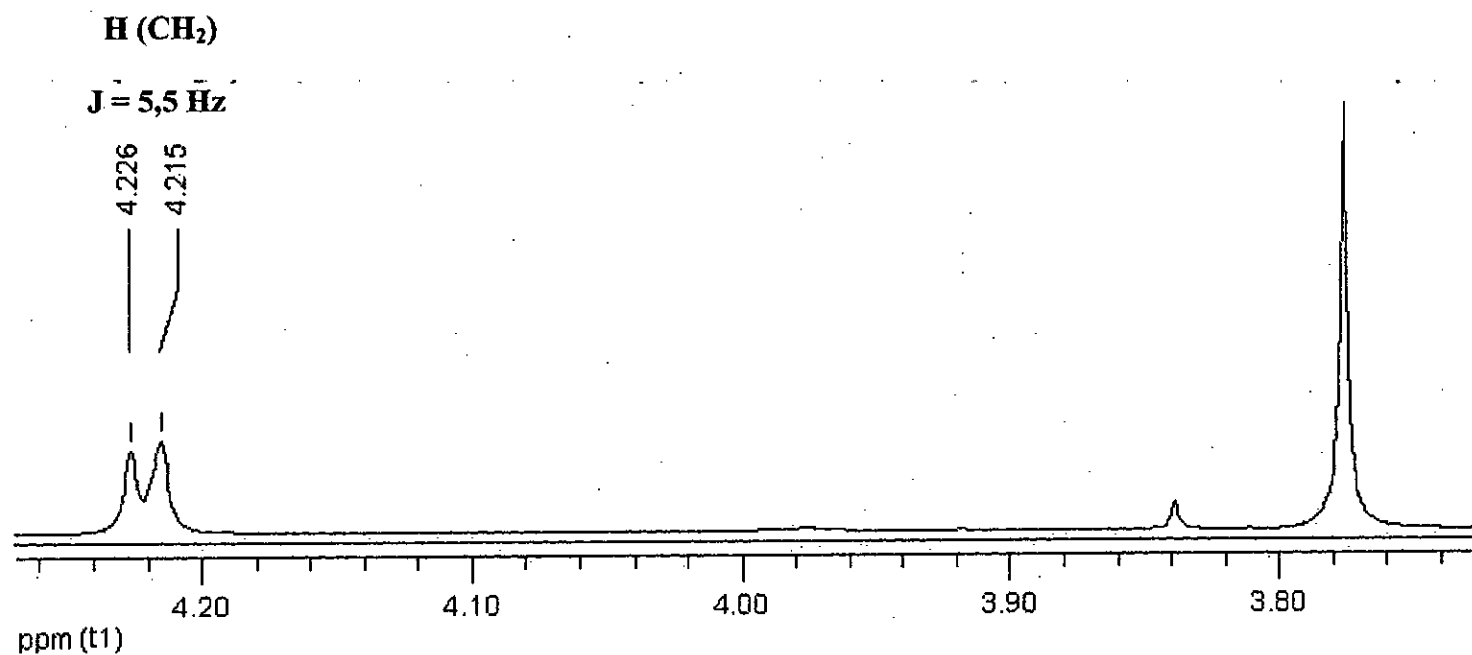
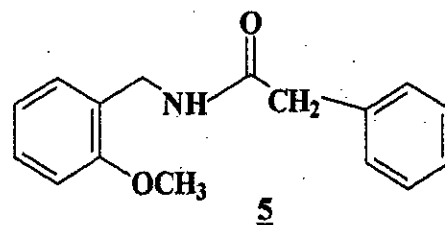
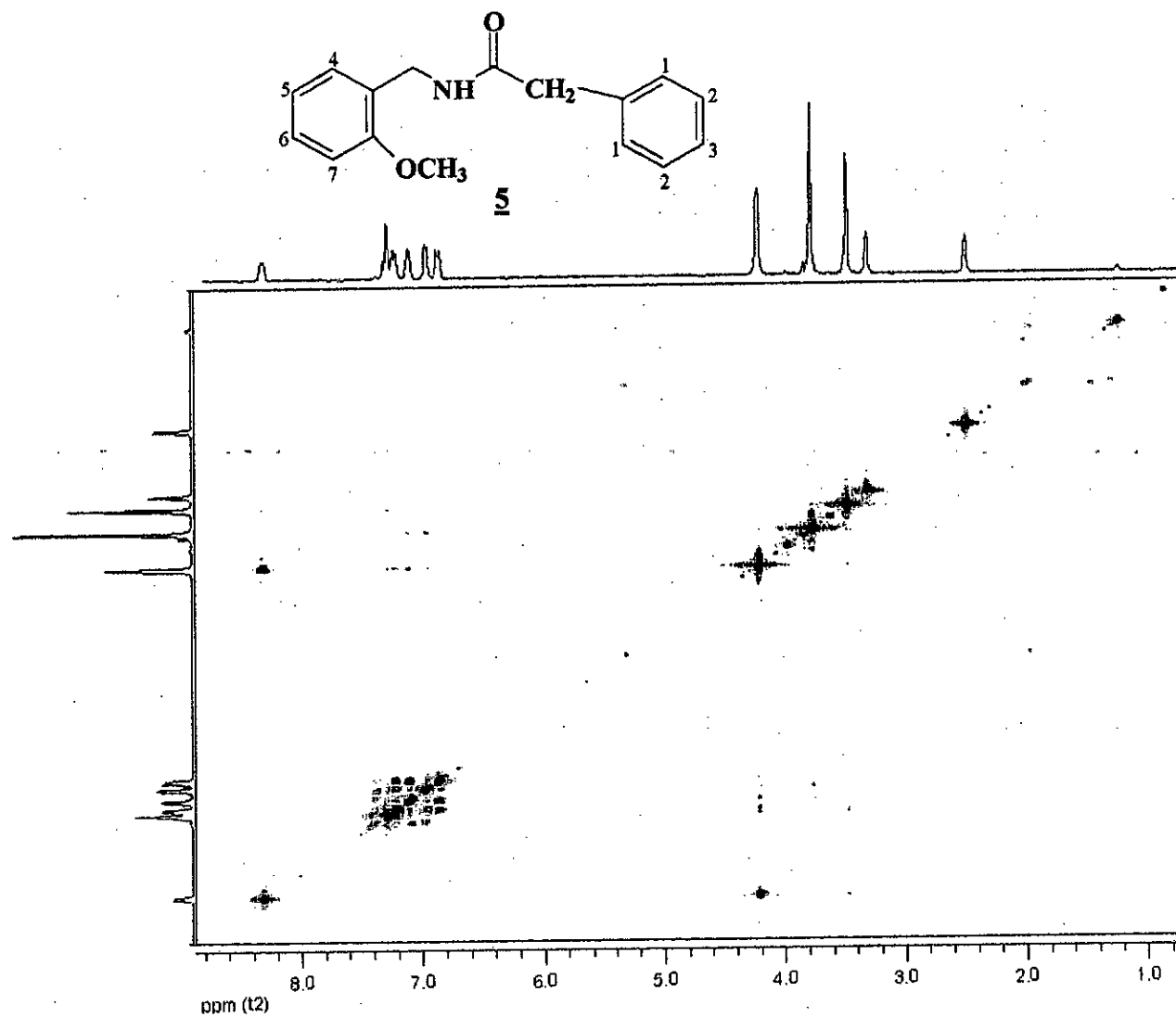
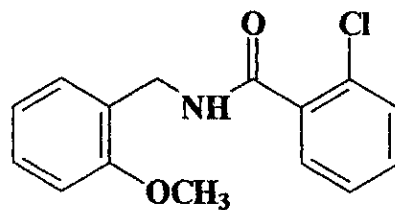


Fig. 21 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle lié à la fonction amide du composé 5.

Fig. 22 : Spectre COSY du composé **5**.



6

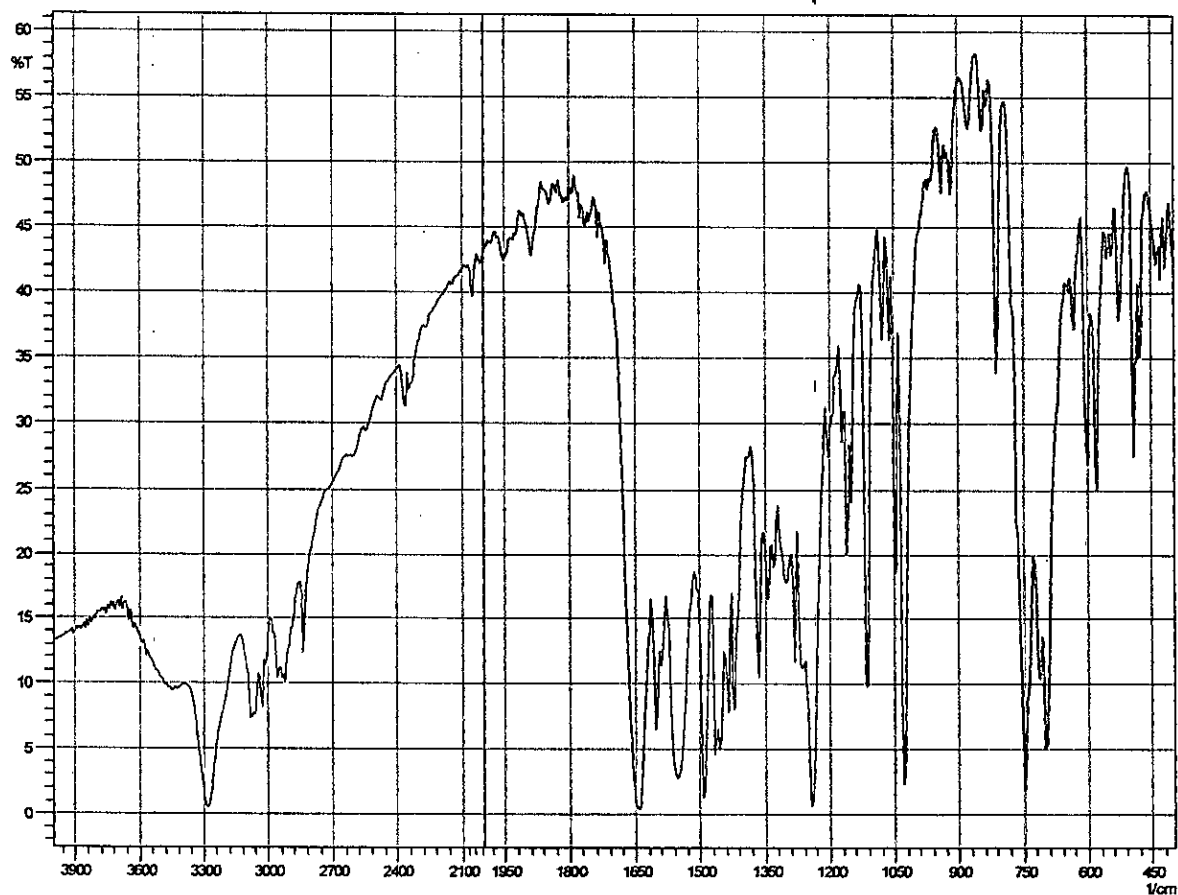


Fig. 23 : Spectre IR du composé 6.

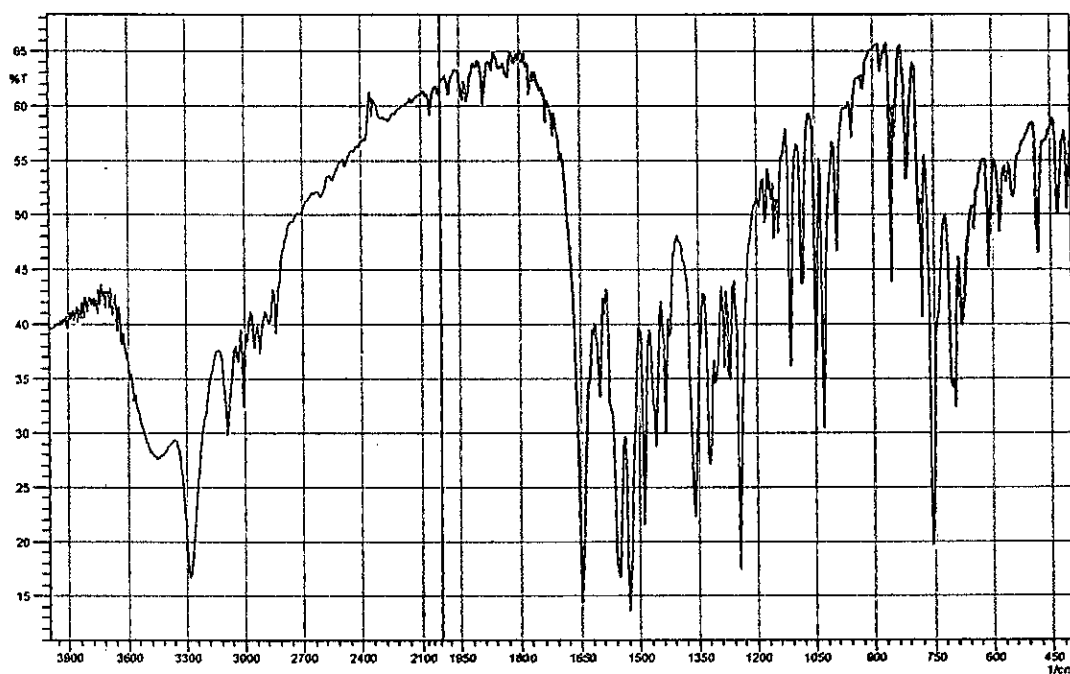
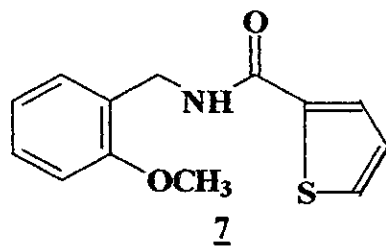


Fig. 24 : Spectre IR du composé **7**.

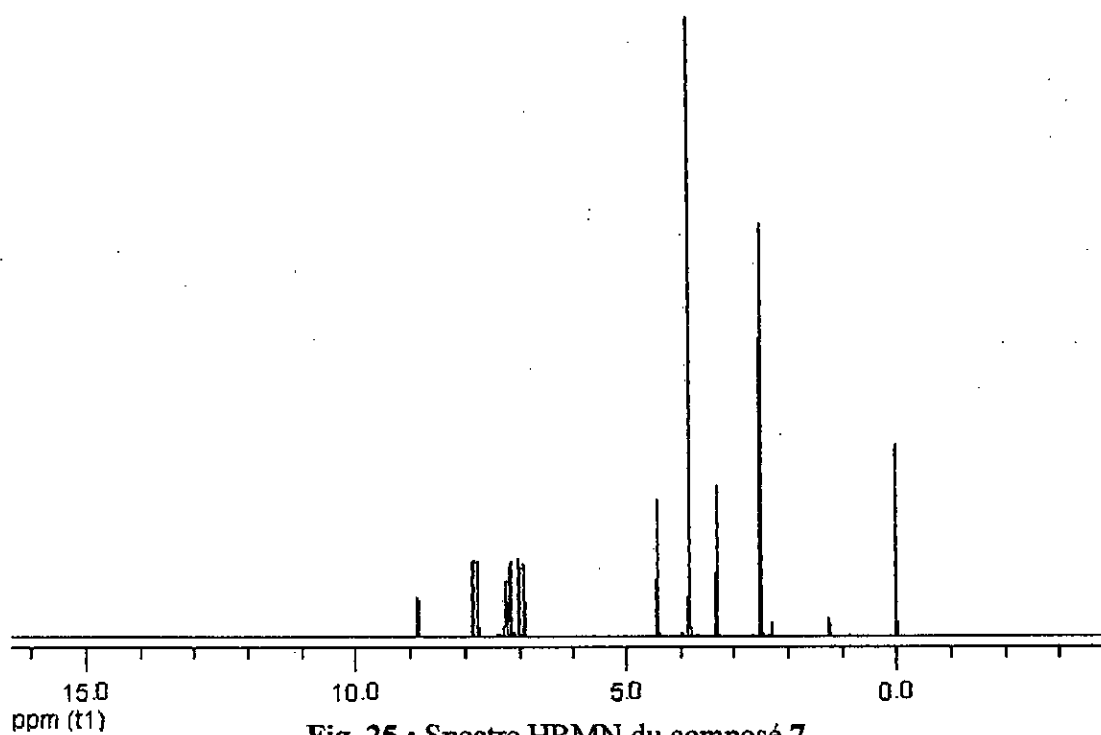


Fig. 25 : Spectre HRMN du composé **7**.

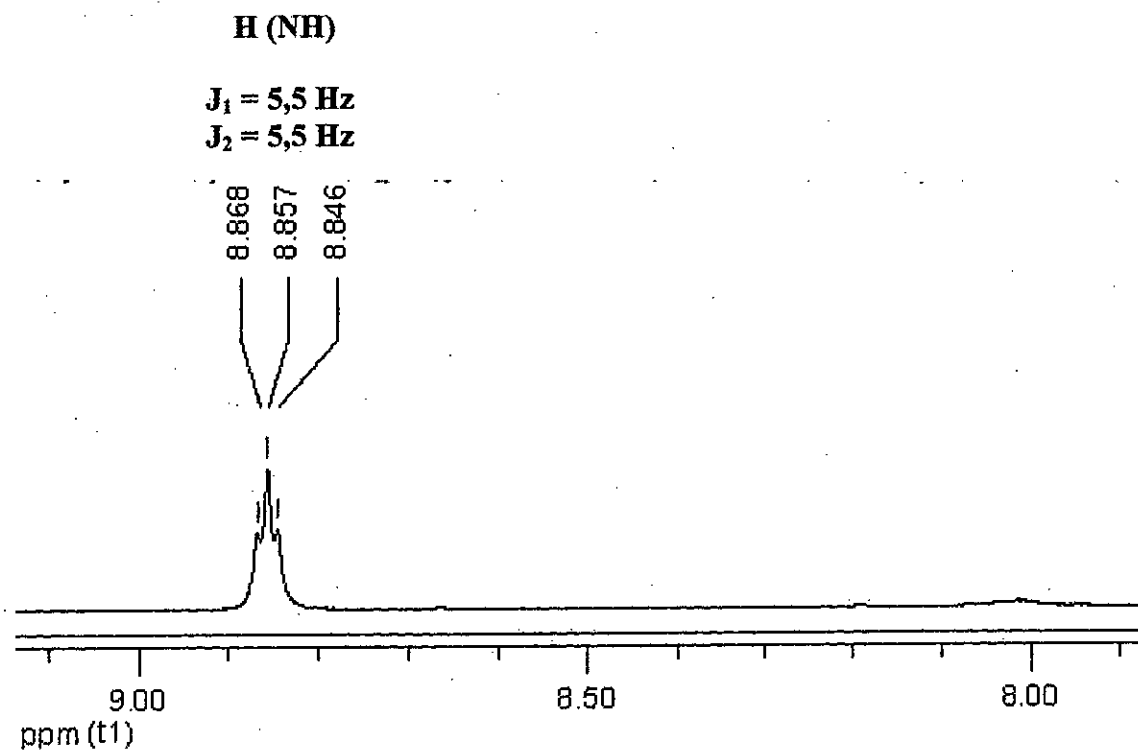
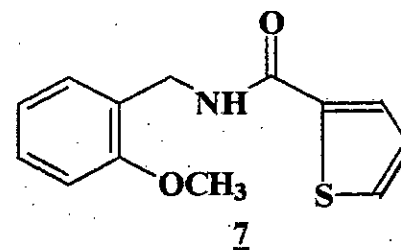


Fig. 26 : Agrandissement des déplacements chimiques du proton lié à l'atome d'azote de la fonction amide du composé **7**.

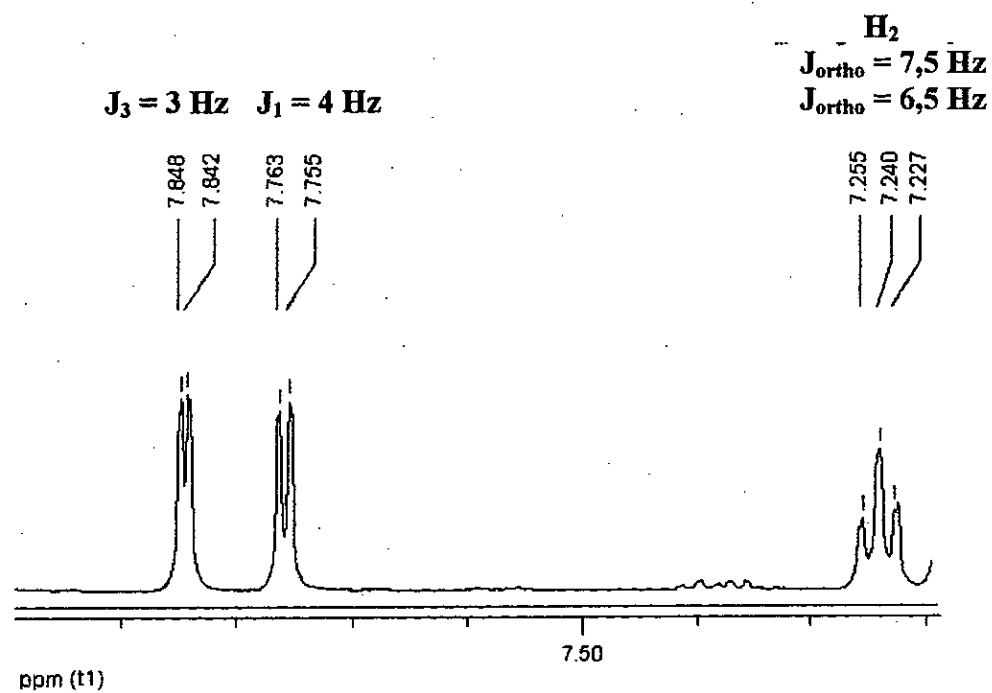
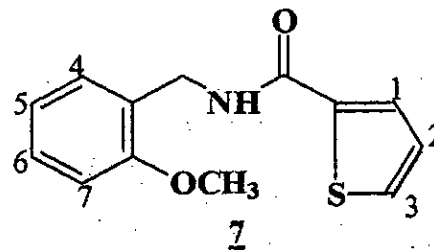


Fig. 27 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle thiénylle du composé **7**.

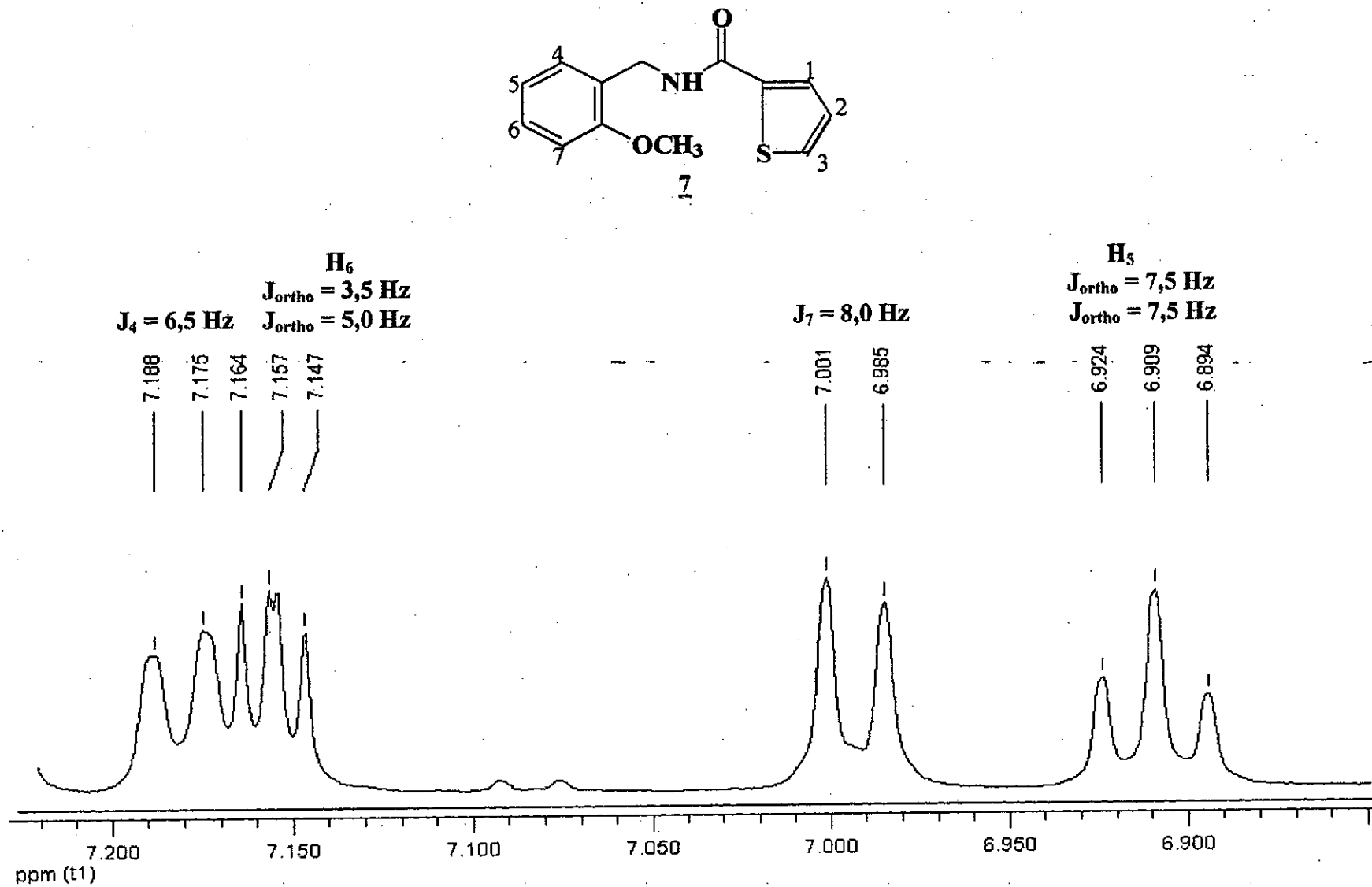


Fig. 28 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle aromatique du composé **7**.

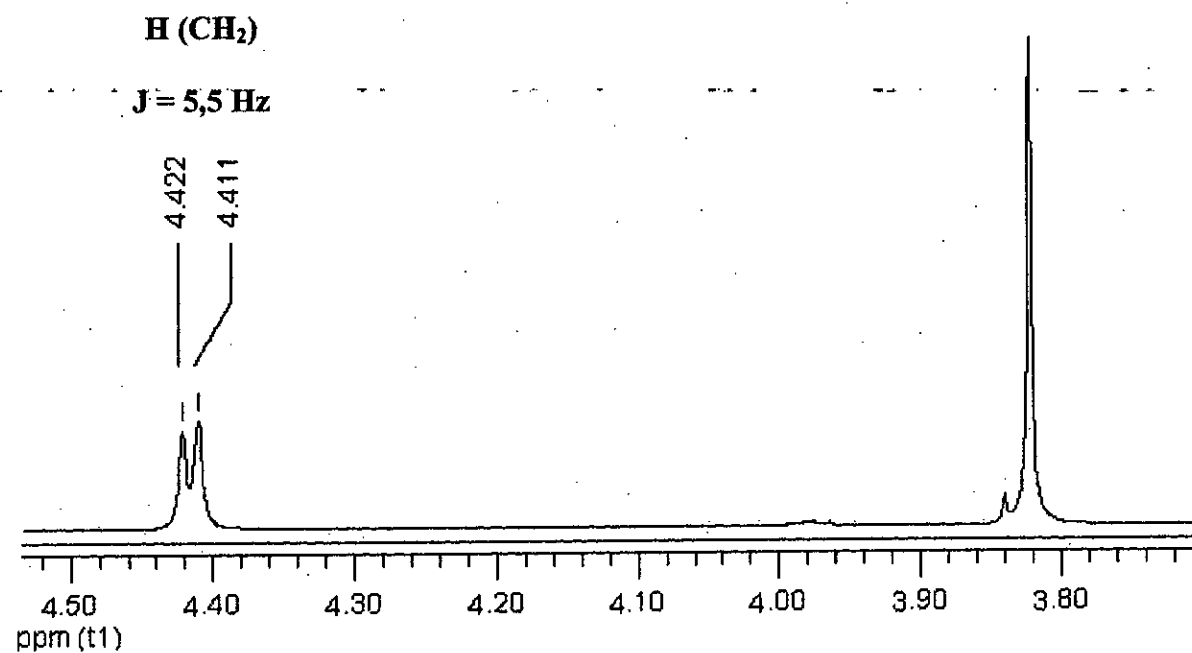
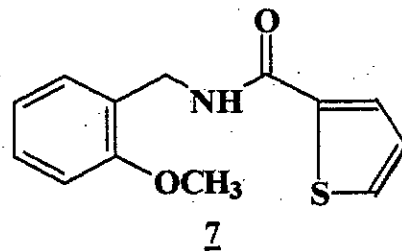


Fig. 29 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle lié à la fonction amide du composé **7**.

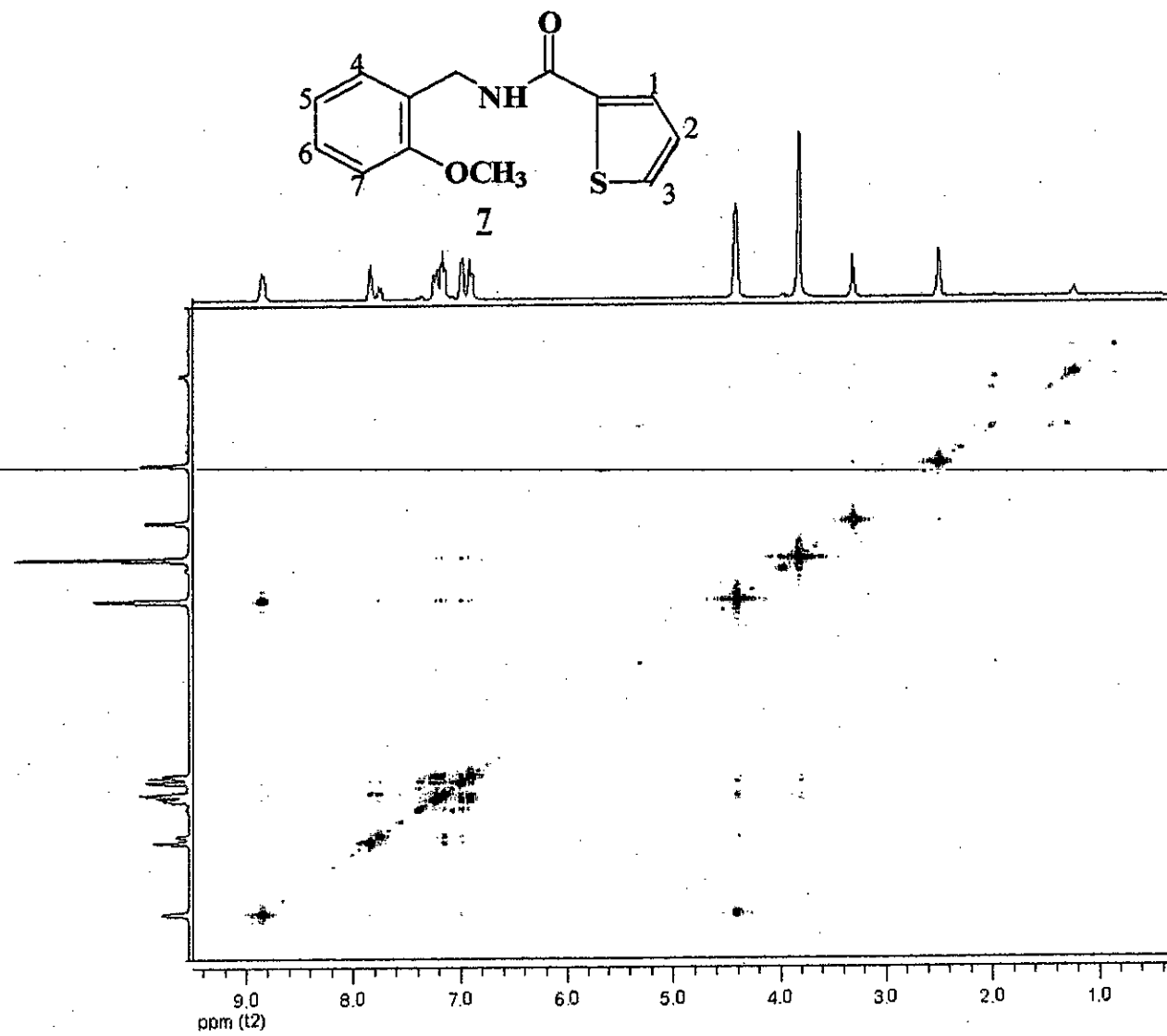


Fig. 30 : Spectre COSY du composé **7**.

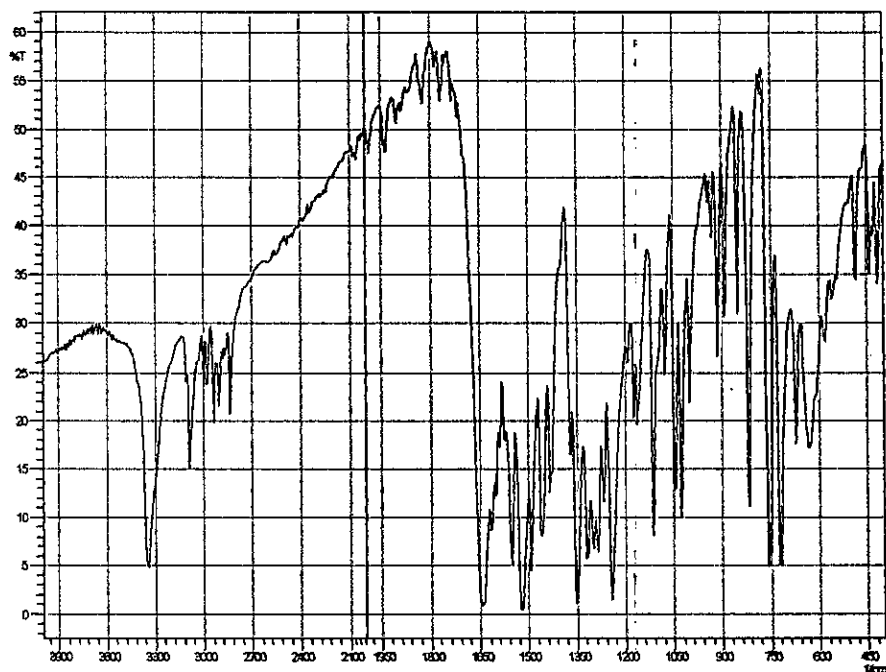
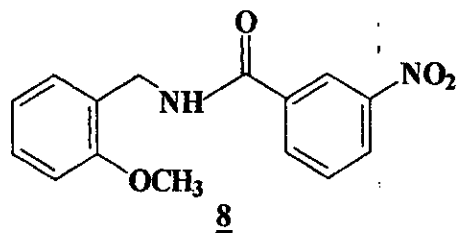


Fig. 31 : Spectre IR du composé 8.

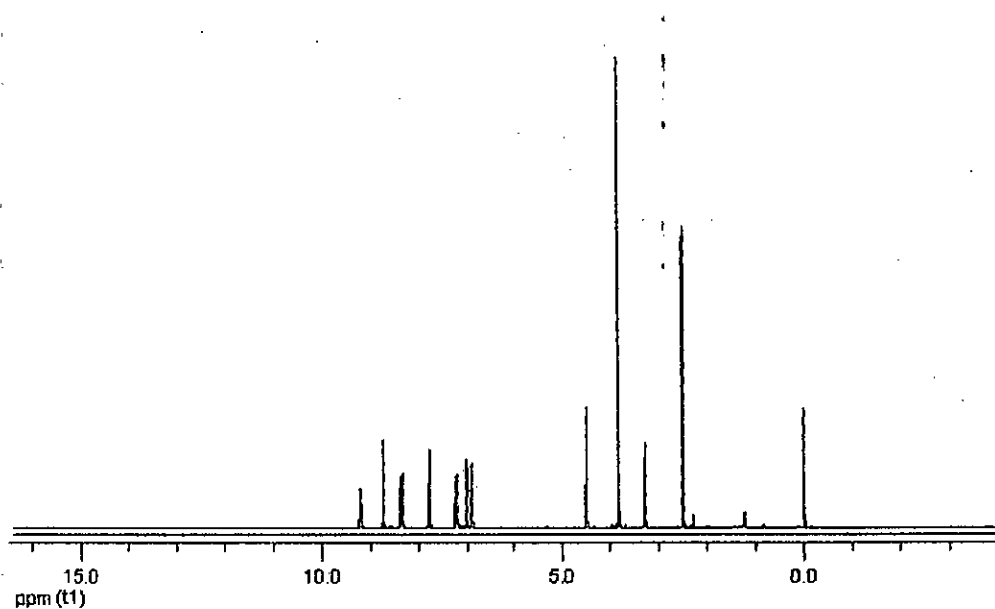
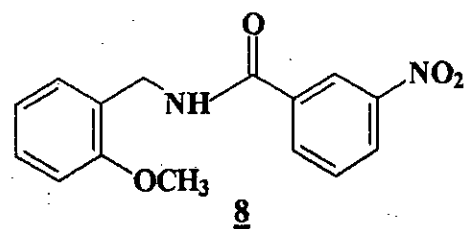


Fig. 32 : Spectre HRMN du composé 8.



H (NH)

$J_1 = 5,5 \text{ Hz}$

$J_2 = 5,5 \text{ Hz}$

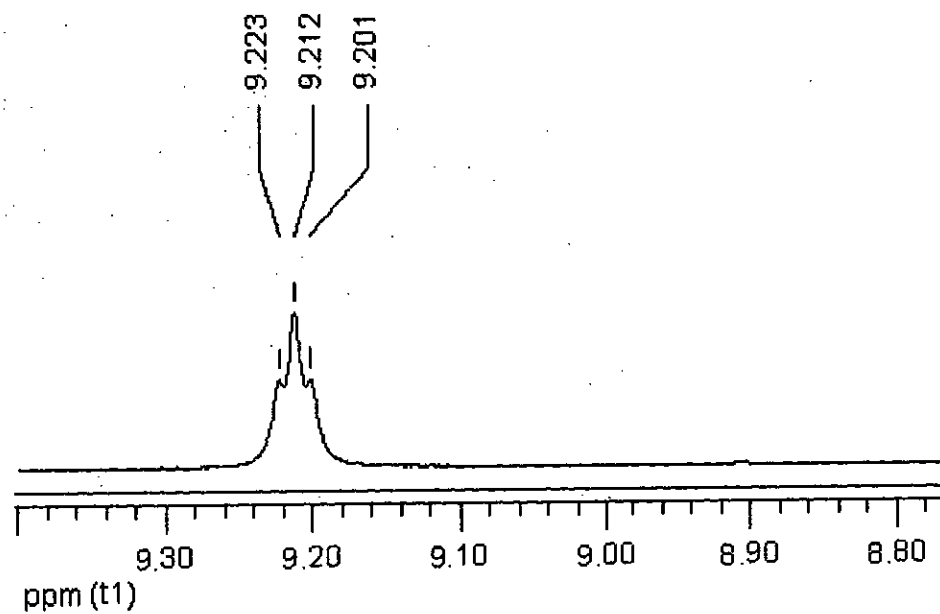


Fig. 33 : Agrandissement des déplacements chimiques du proton lié à l'azote de la fonction amide du composé **8**.

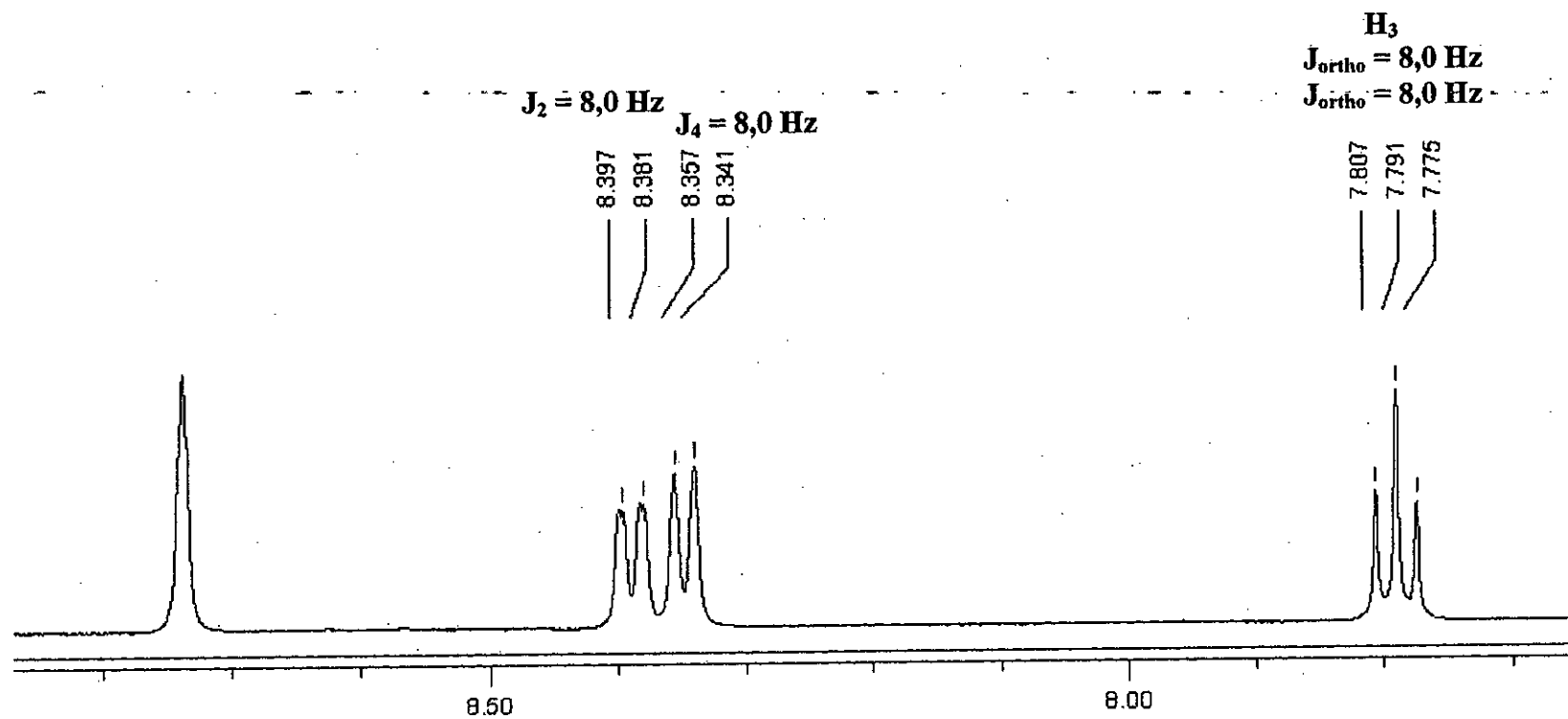
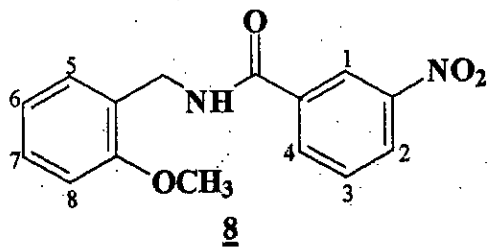


Fig. 34 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle aromatique du composé **8**.

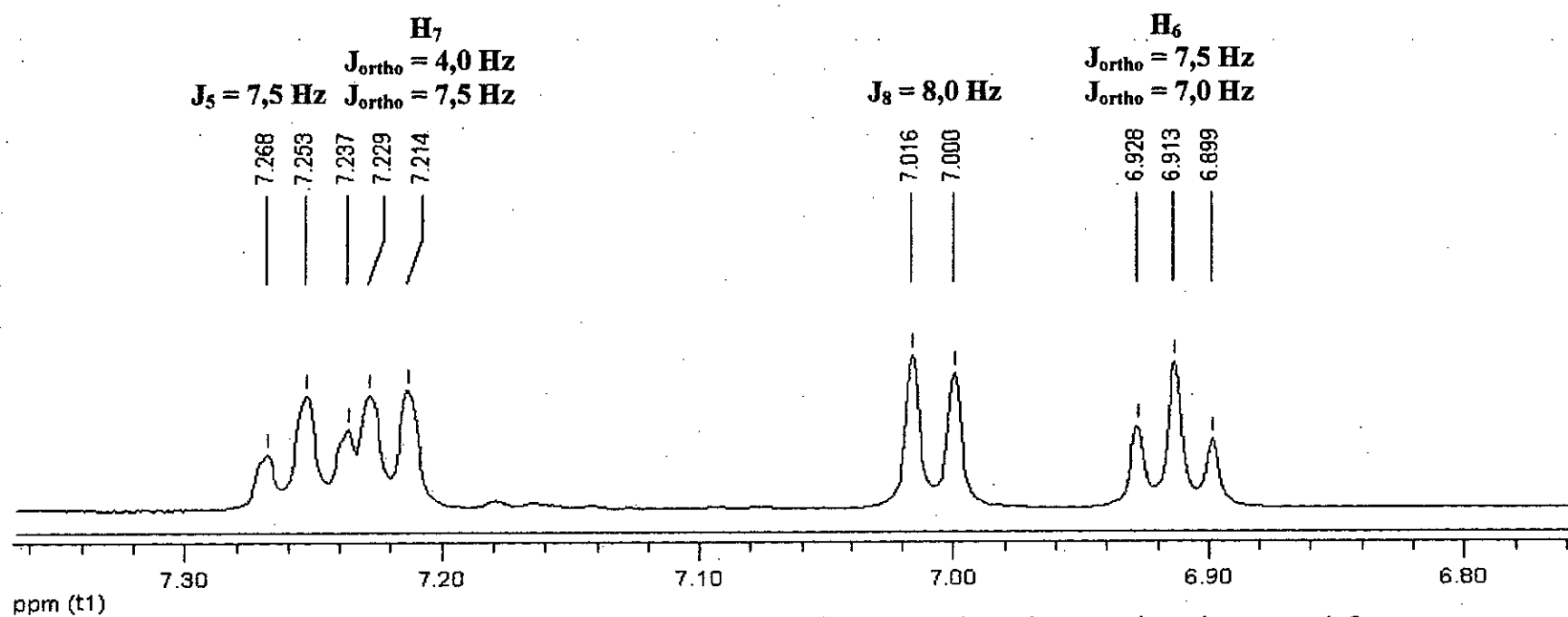
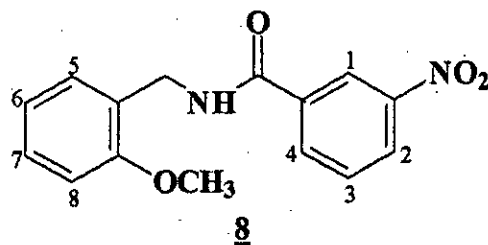


Fig. 35 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle aromatique du composé **8**.

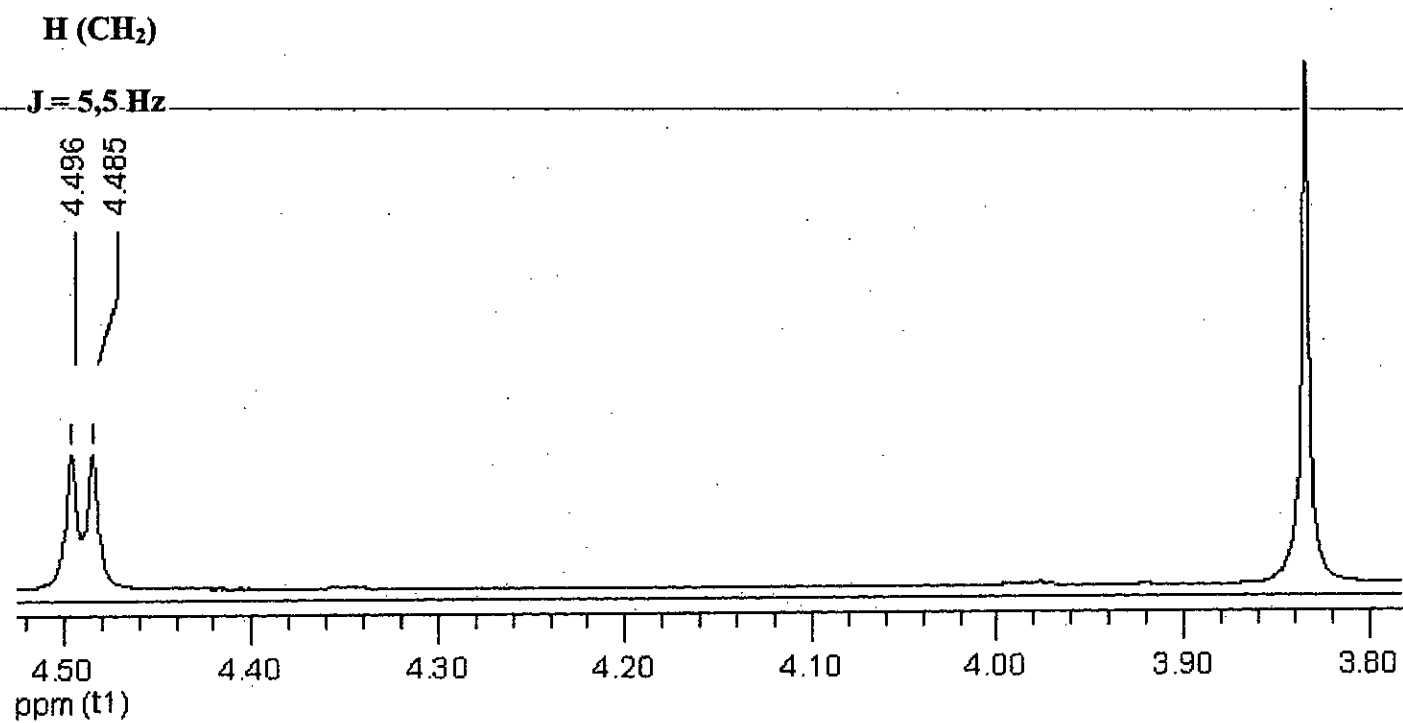
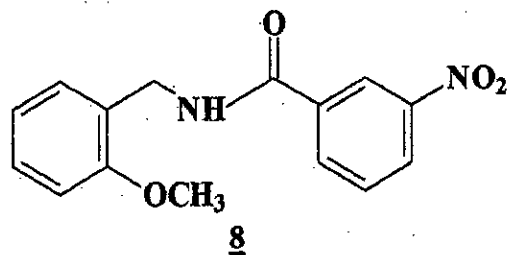


Fig. 36 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle lié à la fonction amide du composé 8.

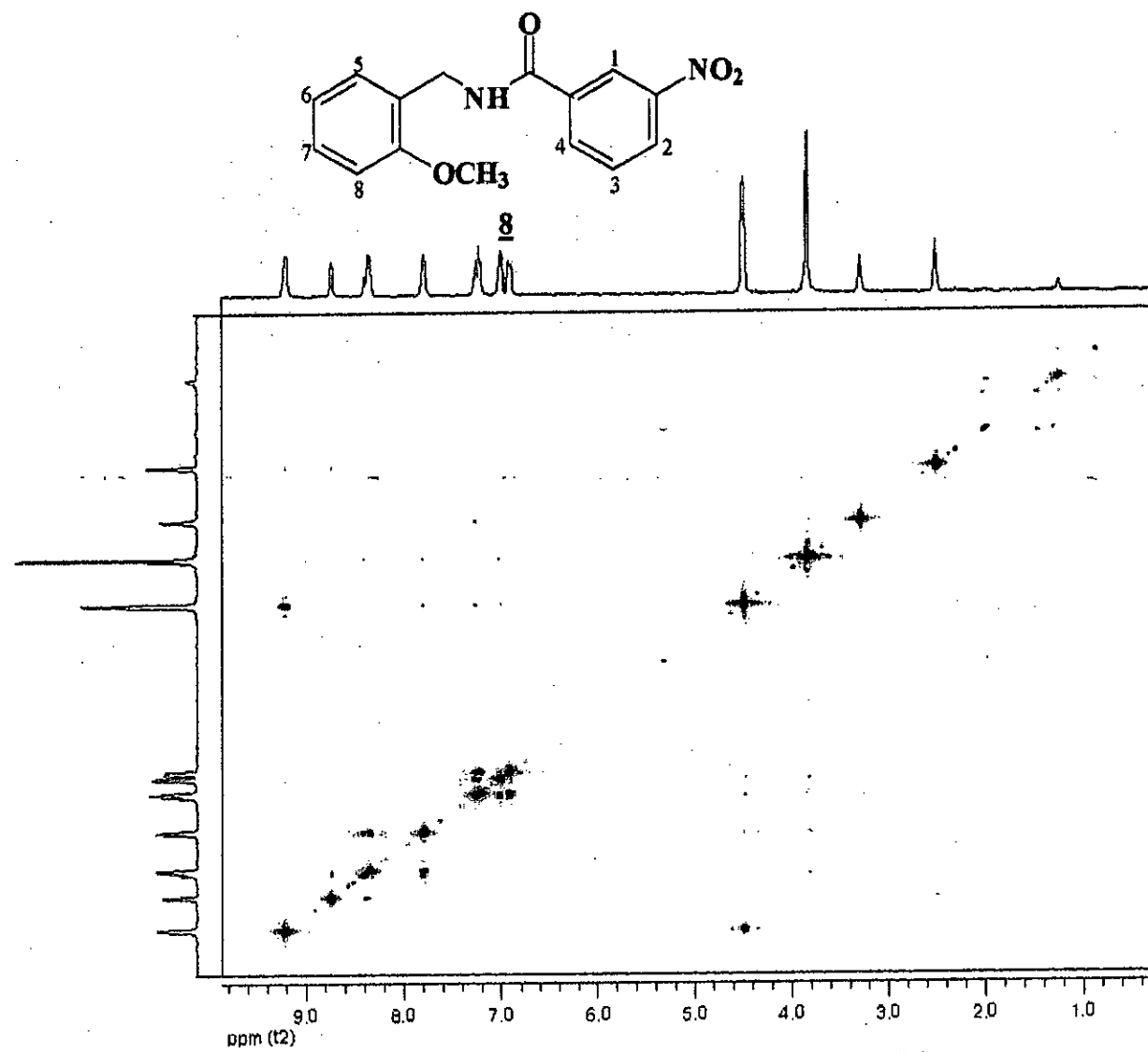


Fig. 37 : Spectre COSY du composé **8**.

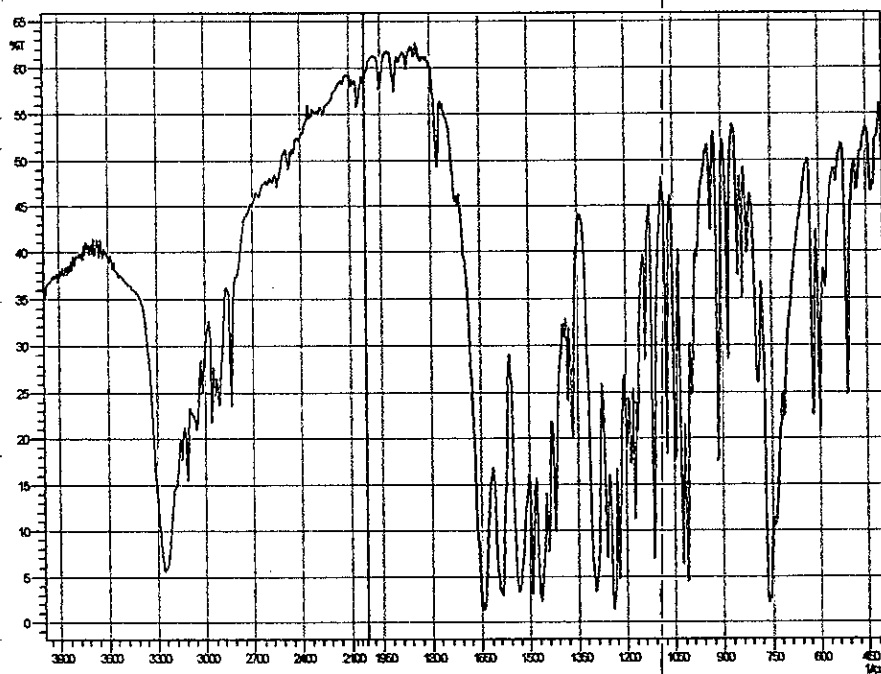
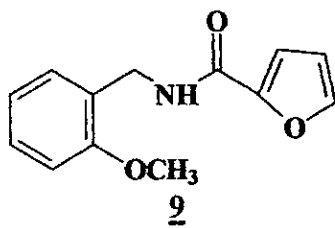


Fig. 38 : Spectre IR du composé **9**.

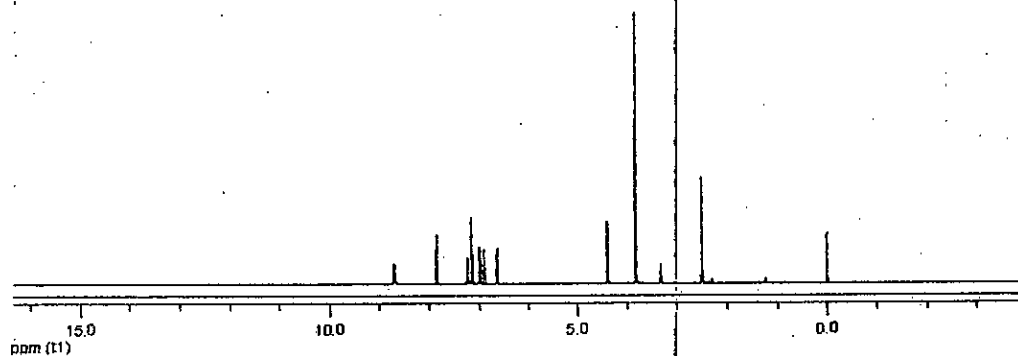


Fig. 39 : Spectre HRMN du composé **9**.

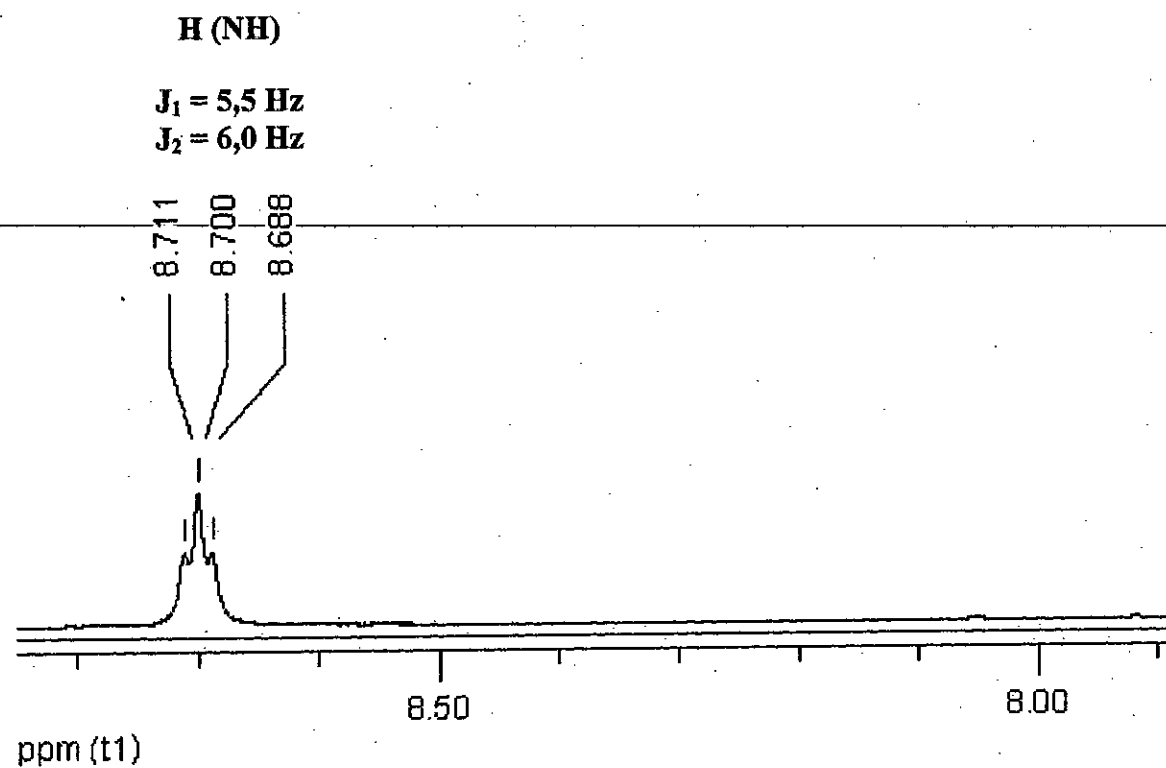
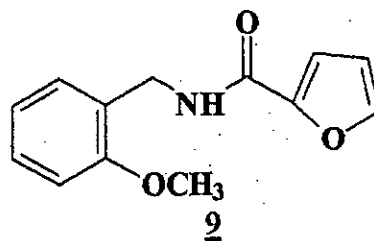


Fig. 40: Agrandissement des déplacements chimiques du proton lié à l'azote de la fonction amide du composé **9**.

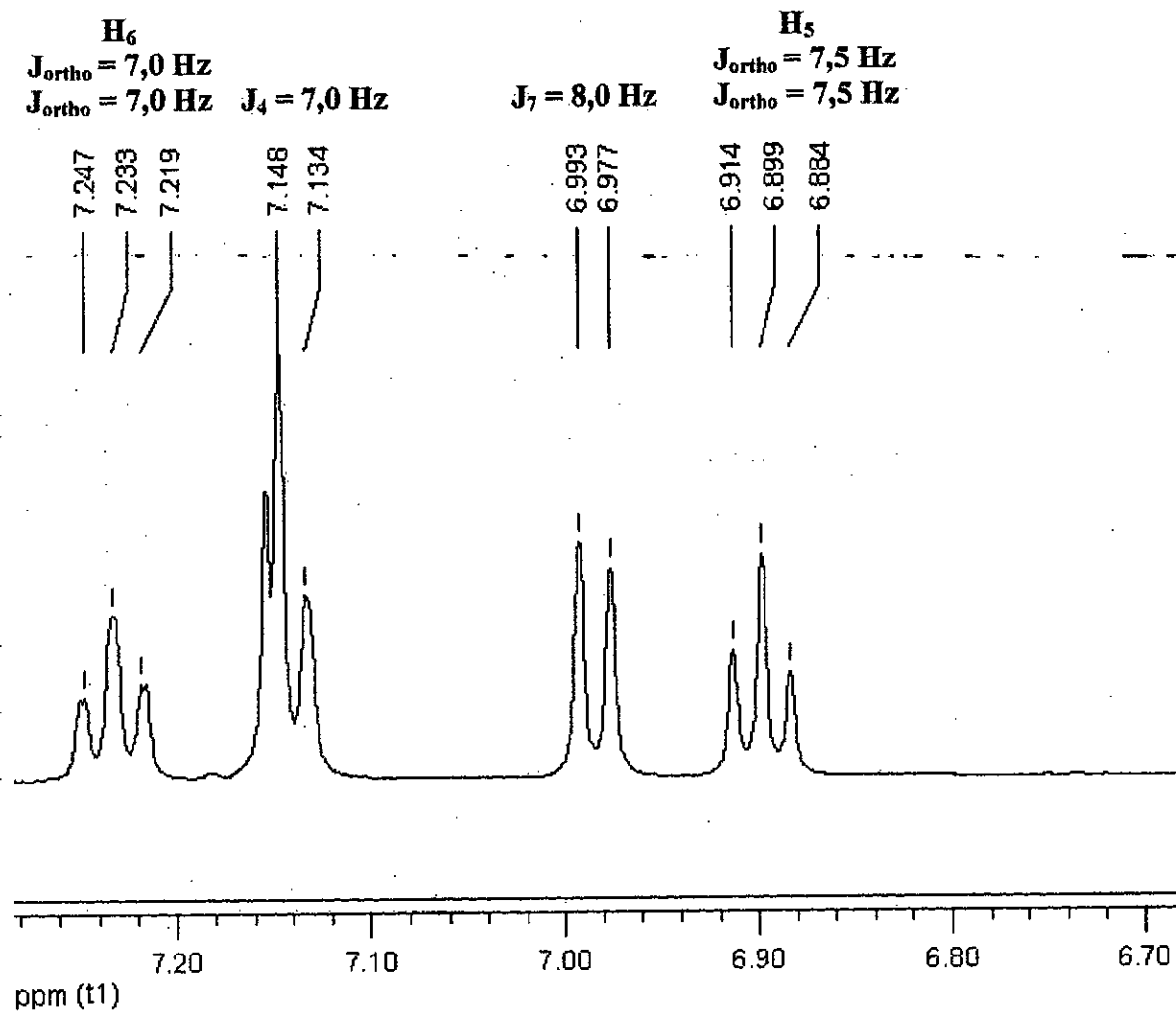
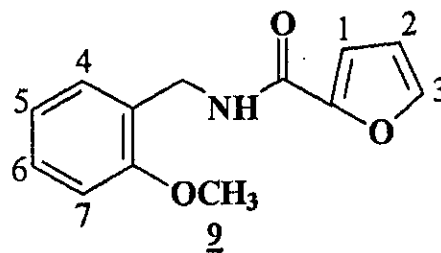


Fig. 41 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle aromatique du composé **9**.

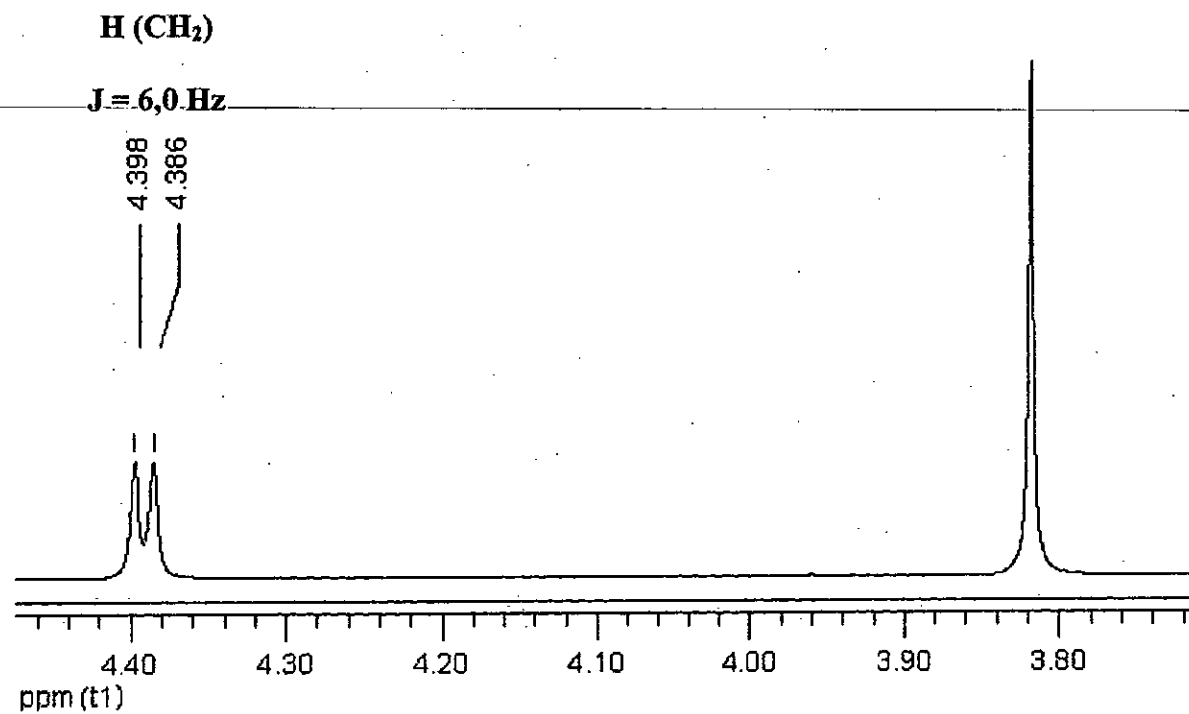
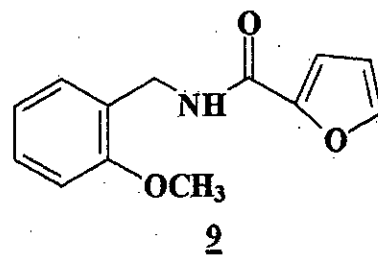


Fig. 42 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle lié à la fonction amide du composé **2**.

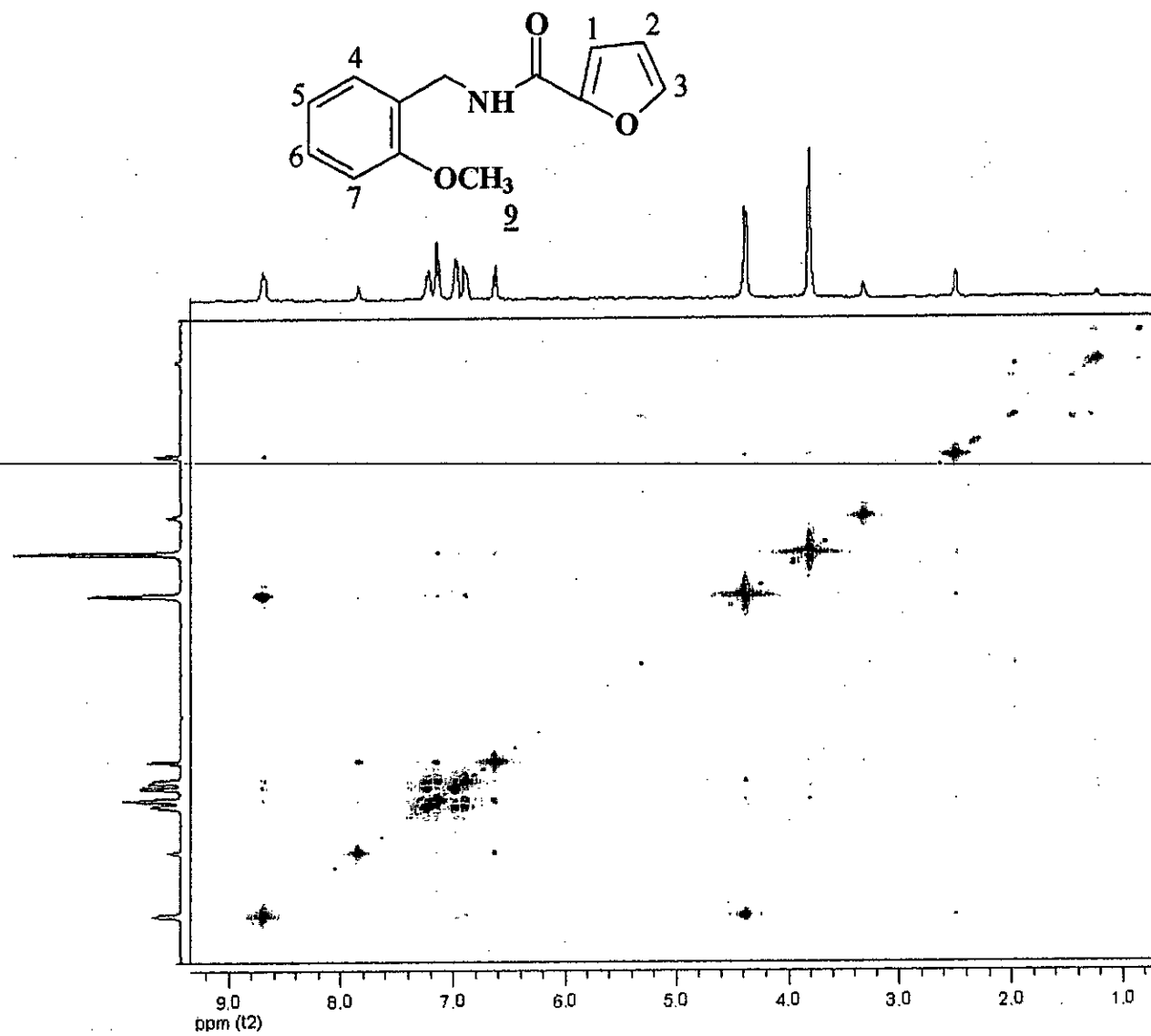
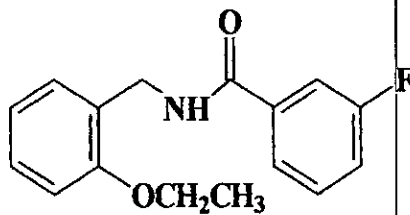


Fig. 43 : Spectre COSY du composé **9**.



10

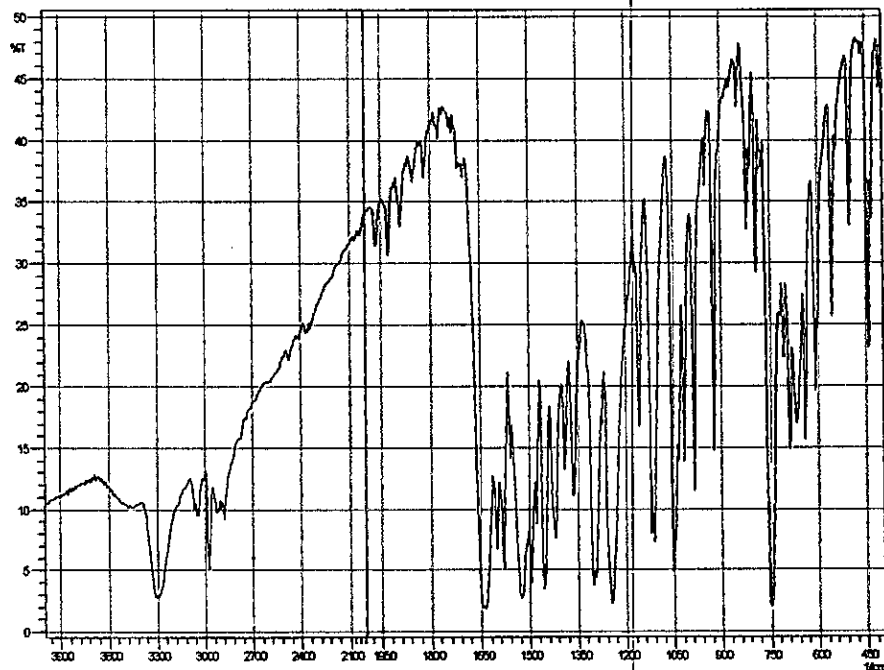


Fig. 44 : Spectre IR du composé 10.

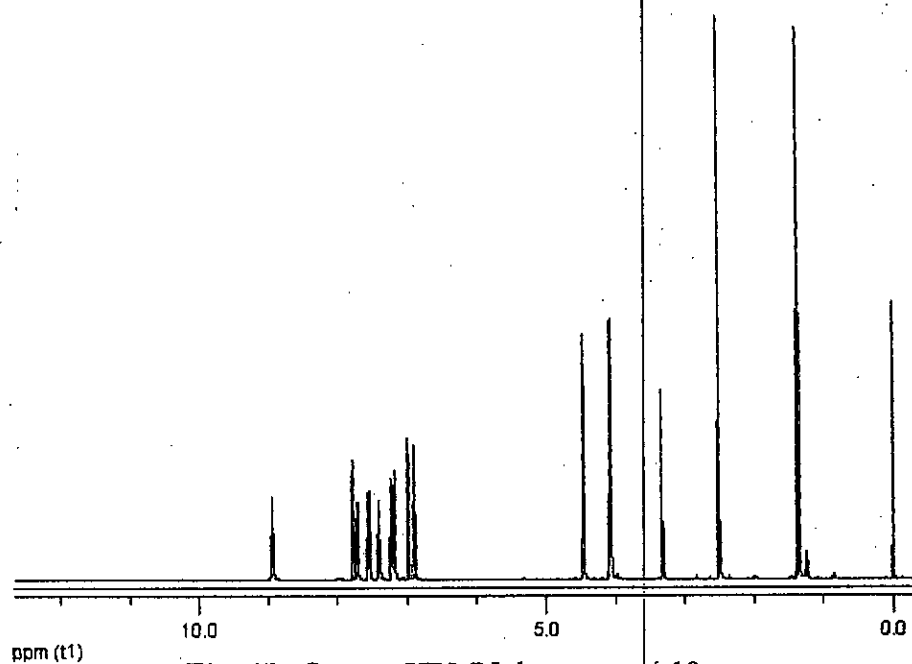
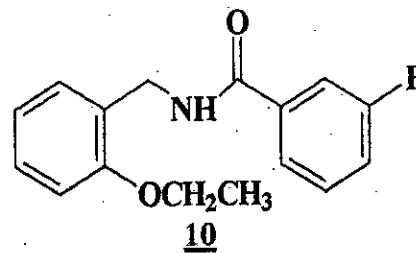


Fig. 45 : Spectre HRMN du composé 10.



H (NH)

$J_1 = 5,5 \text{ Hz}$

$J_2 = 5,5 \text{ Hz}$

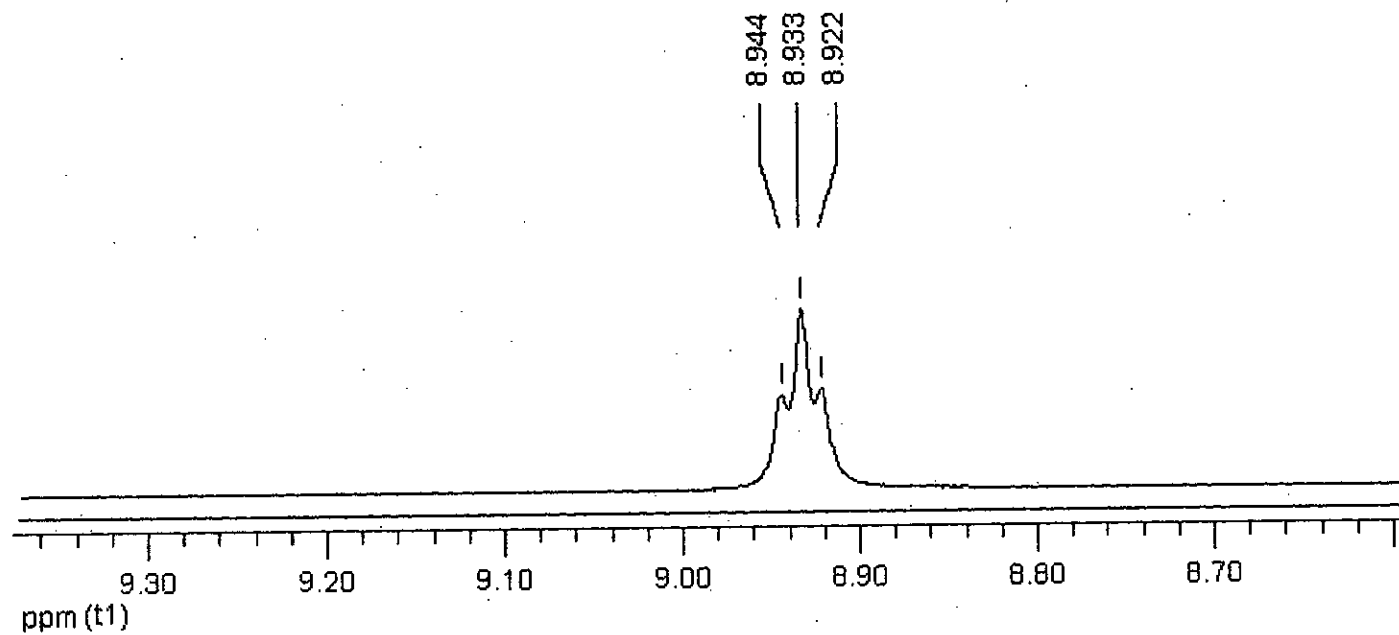


Fig. 46 : Agrandissement des déplacements chimiques du proton lié à l'azote de la fonction amide du composé 10.

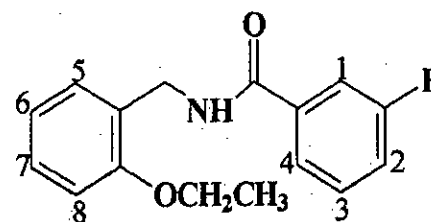
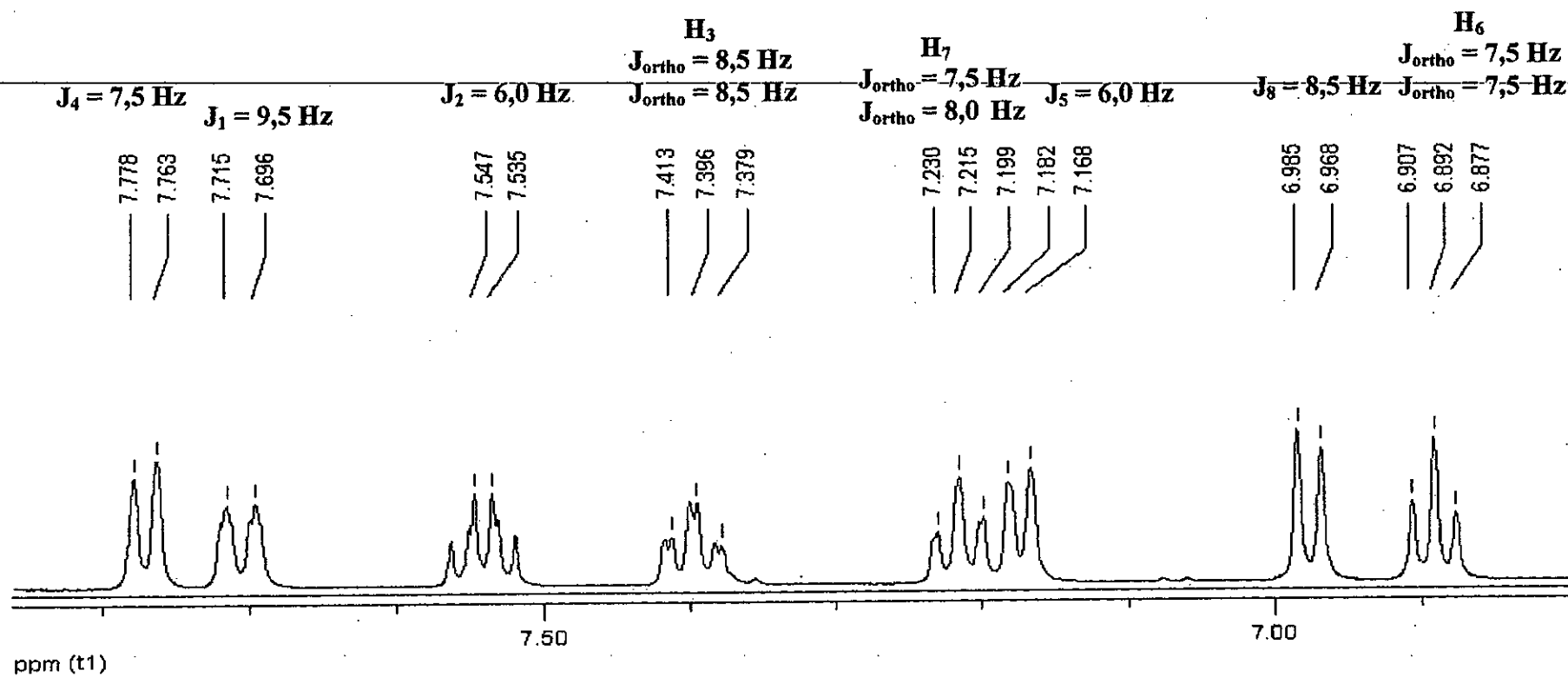
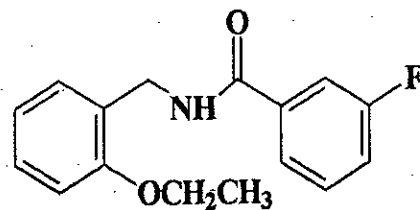
10

Fig. 47 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons des deux cycles aromatiques du composé 10.



10

H (CH₂)

J = 6,0 Hz

4.468

4.456

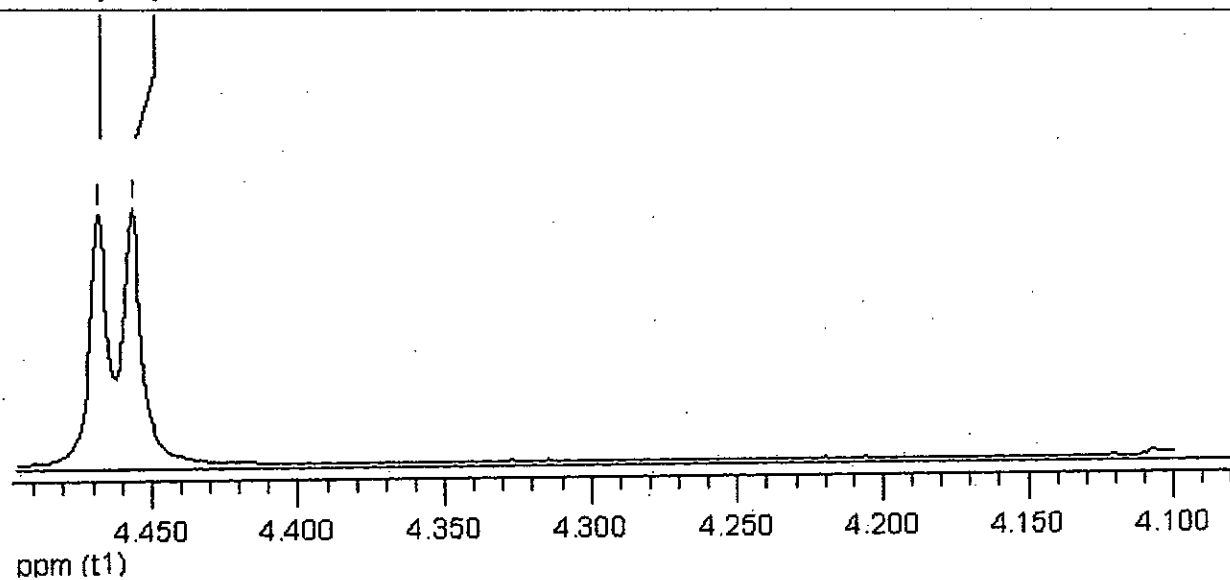


Fig. 48 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle lié à la fonction amide du composé 10.

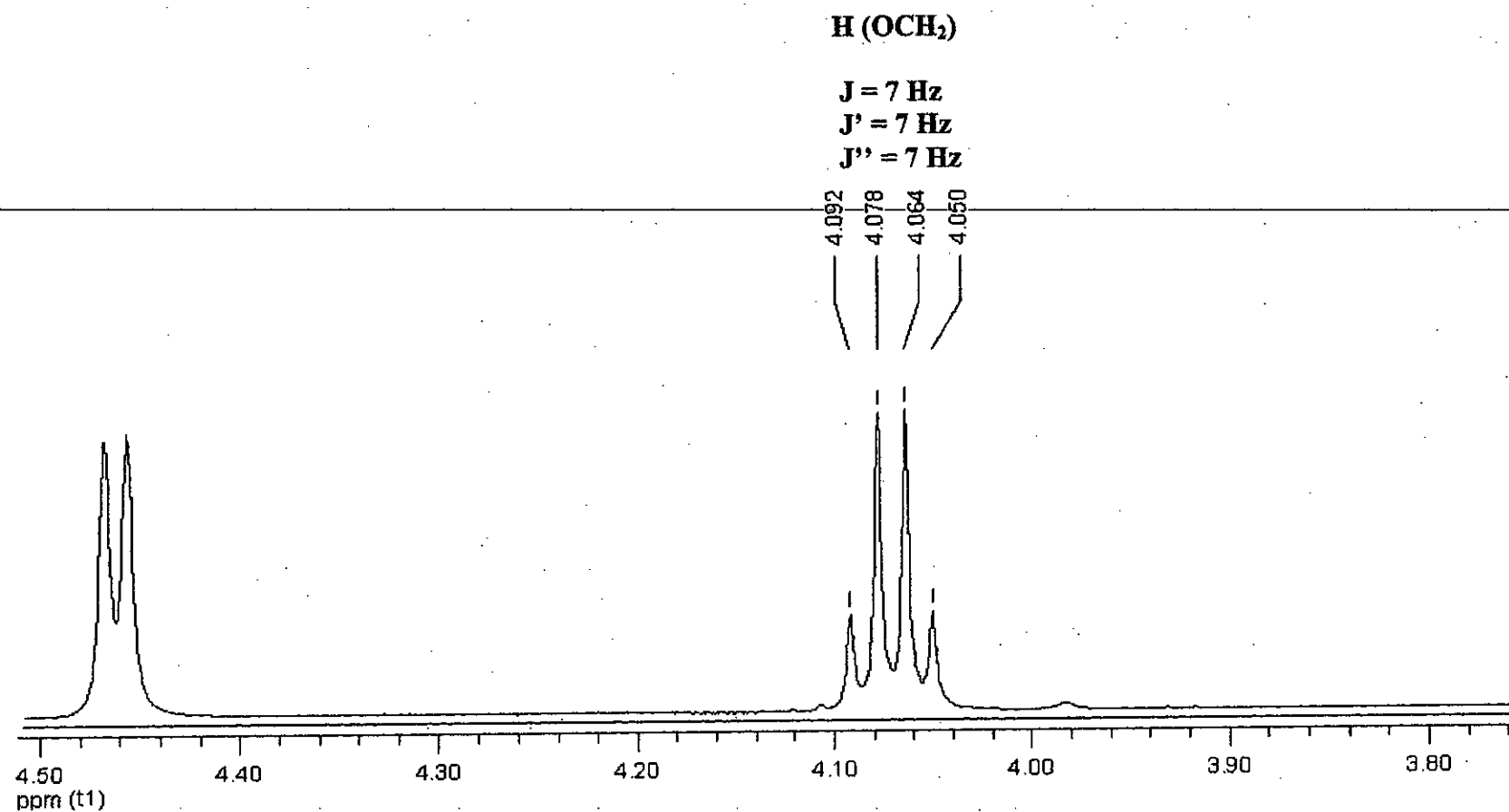
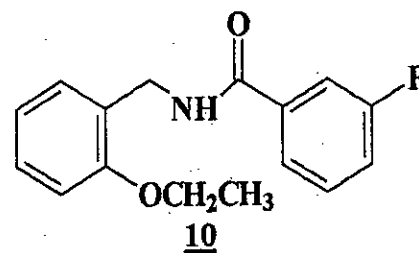


Fig. 49 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle du groupement éthoxyle du produit **10**.

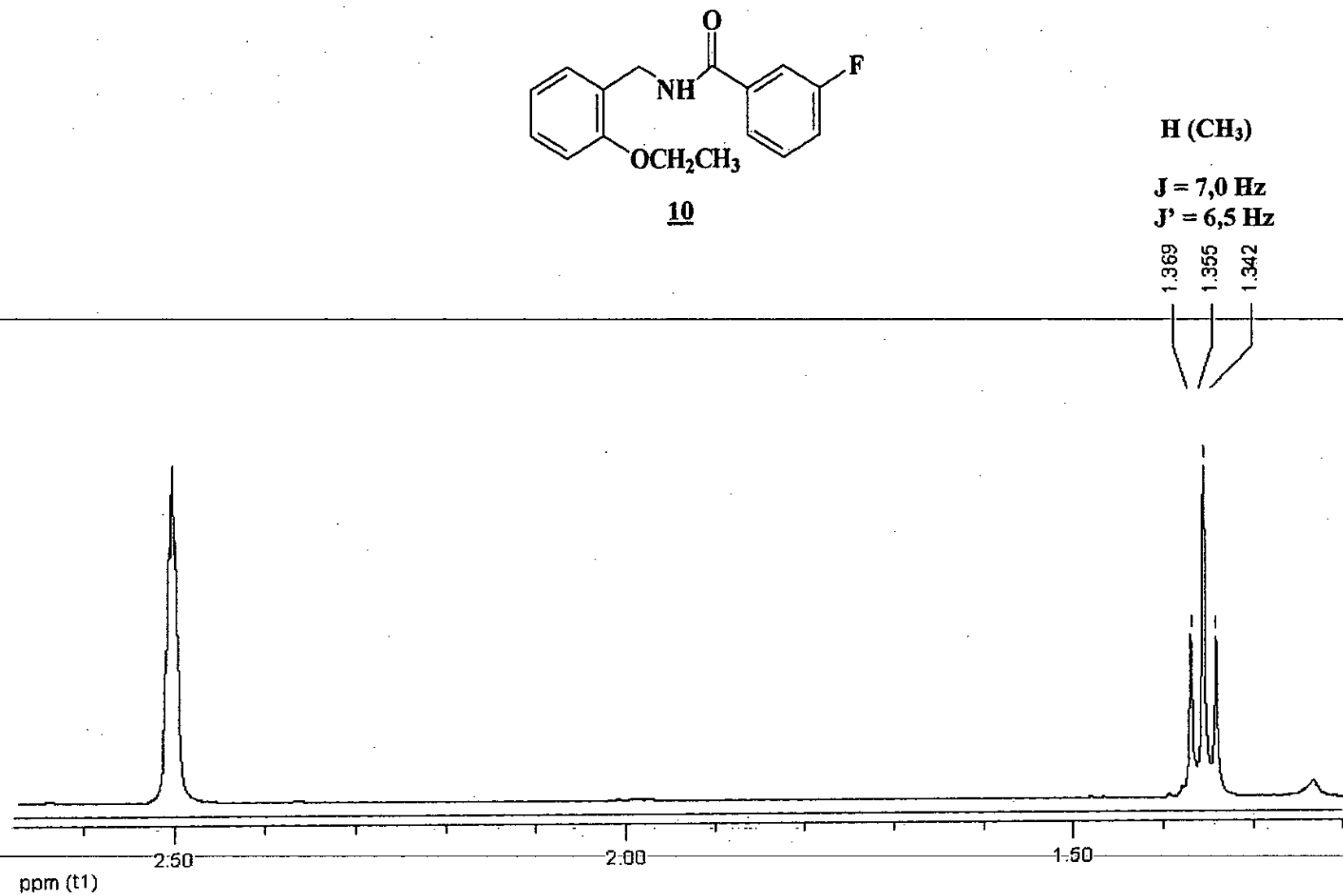


Fig. 50 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical méthyle du groupement éthoxye du composé **10**.

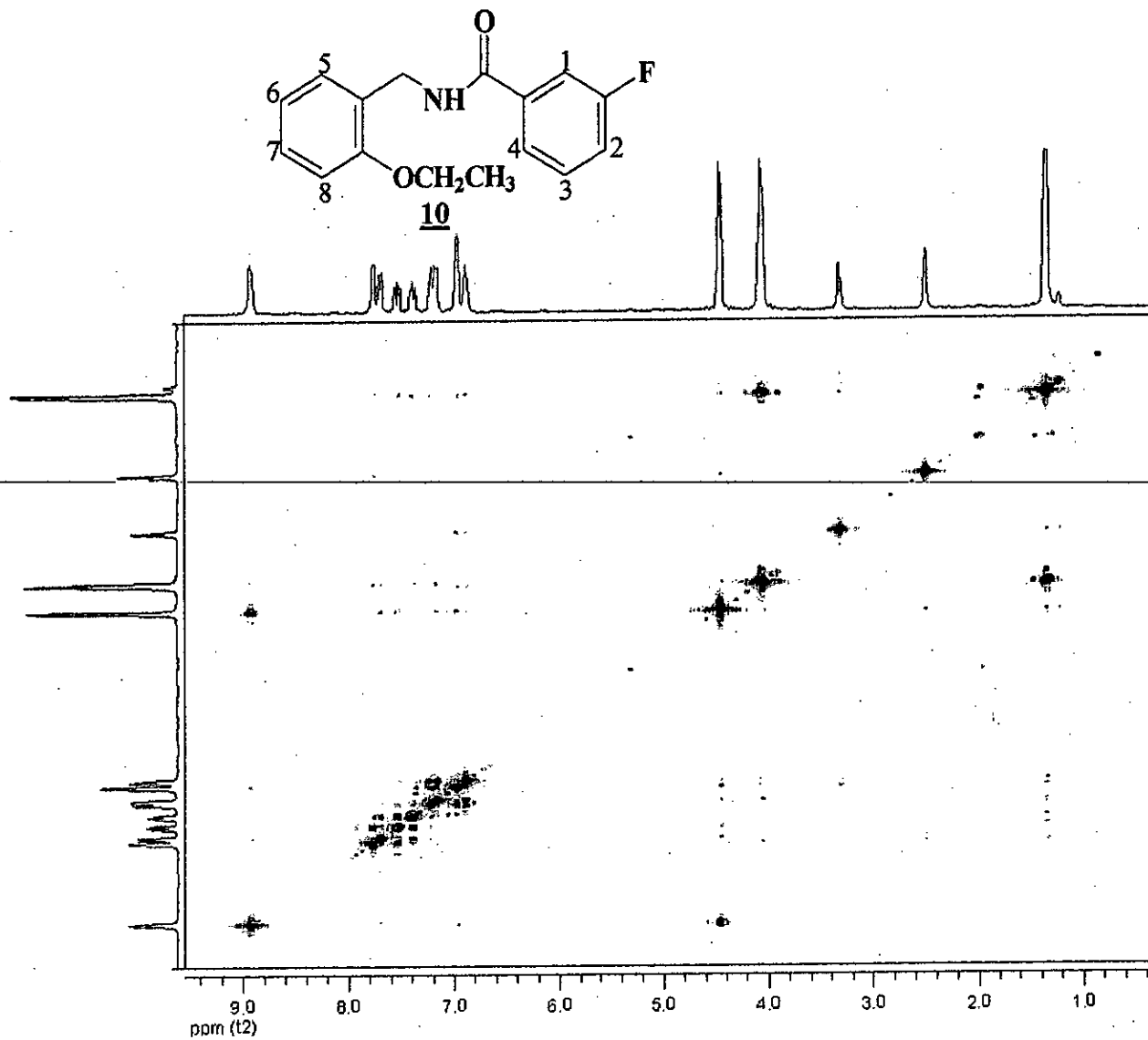


Fig. 51 : Spectre COSY du composé **10**.

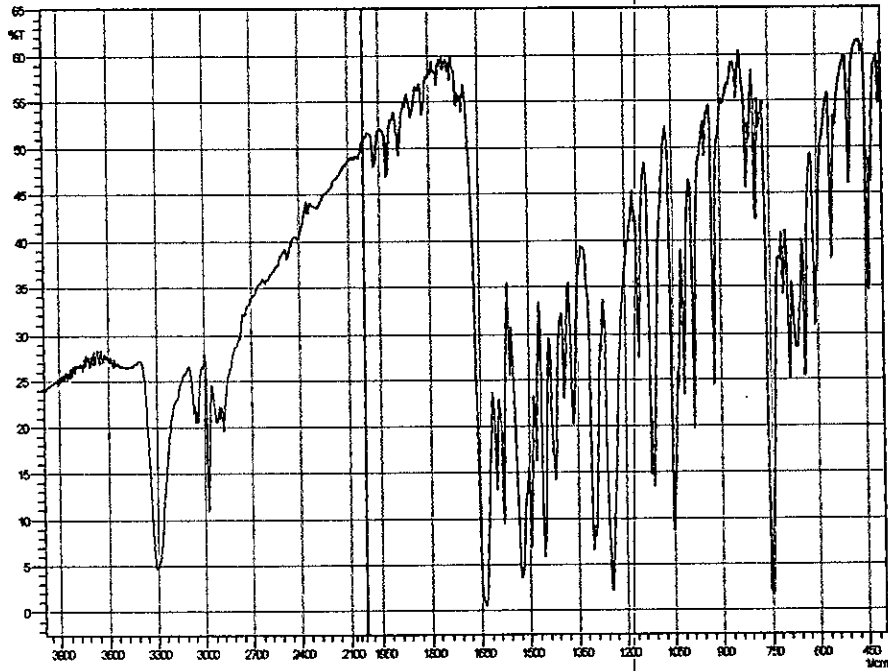
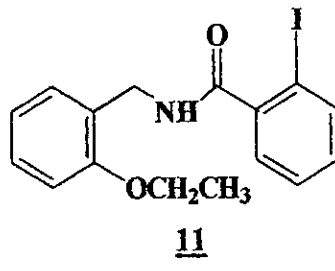


Fig. 52 : Spectre IR du composé **11**.

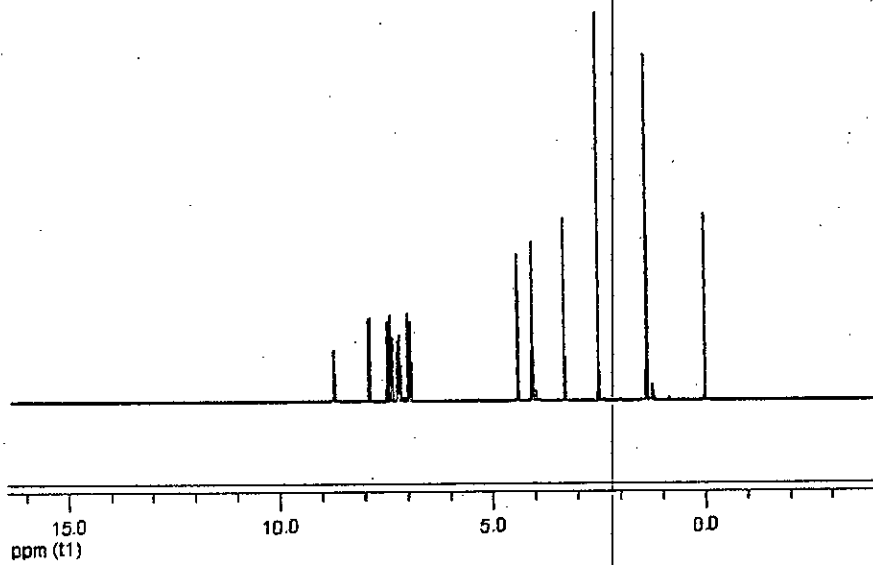
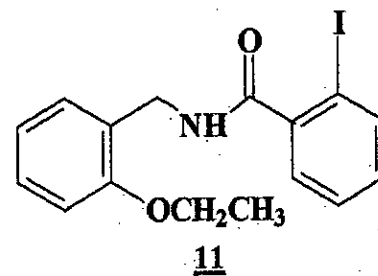


Fig. 53 : Spectre HRMN du composé **11**.



H (NH)

$J_1 = 5,5 \text{ Hz}$

$J_2 = 5,5 \text{ Hz}$

8.718
8.707
8.696

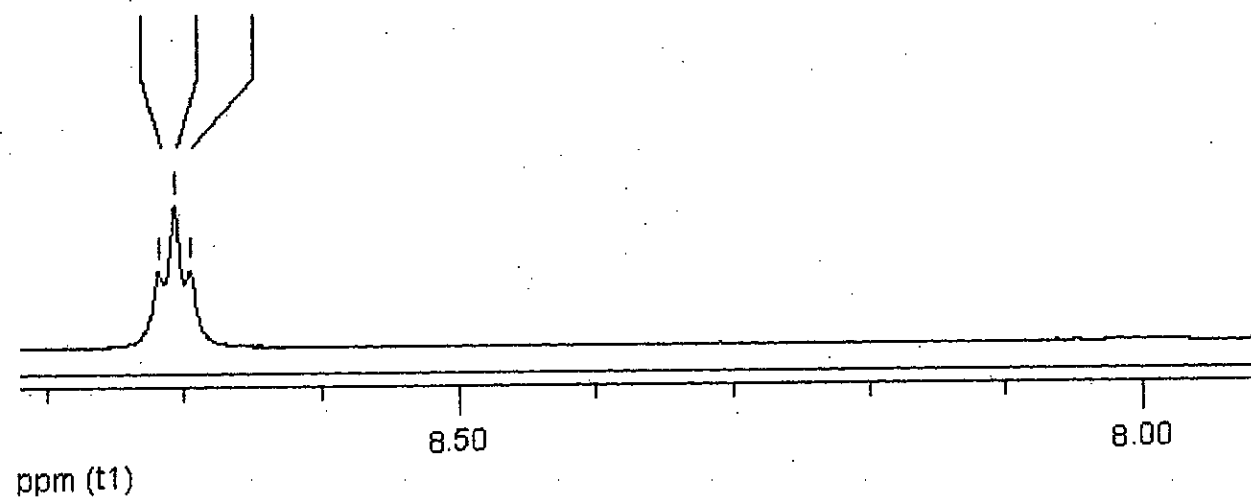


Fig. 54 : Agrandissement des déplacements chimiques du proton lié à l'azote de la fonction amide du composé 11.

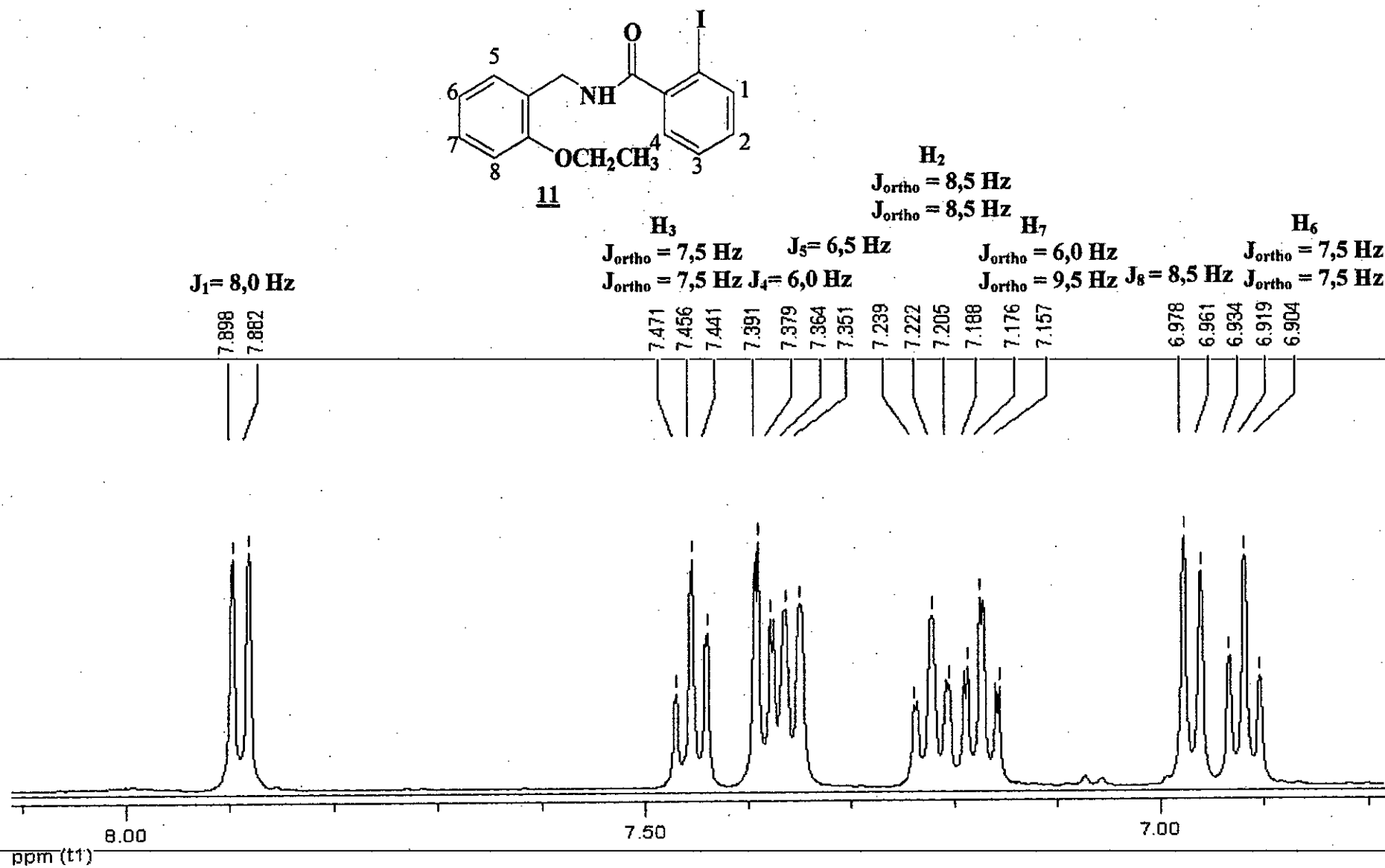
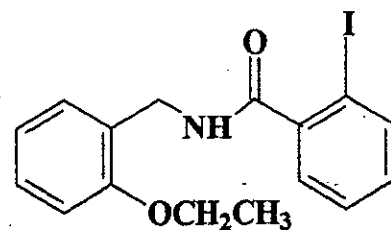


Fig. 55 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons des cycles aromatiques du composé **11**.



H (CH₂)

11

J = 6,0 Hz

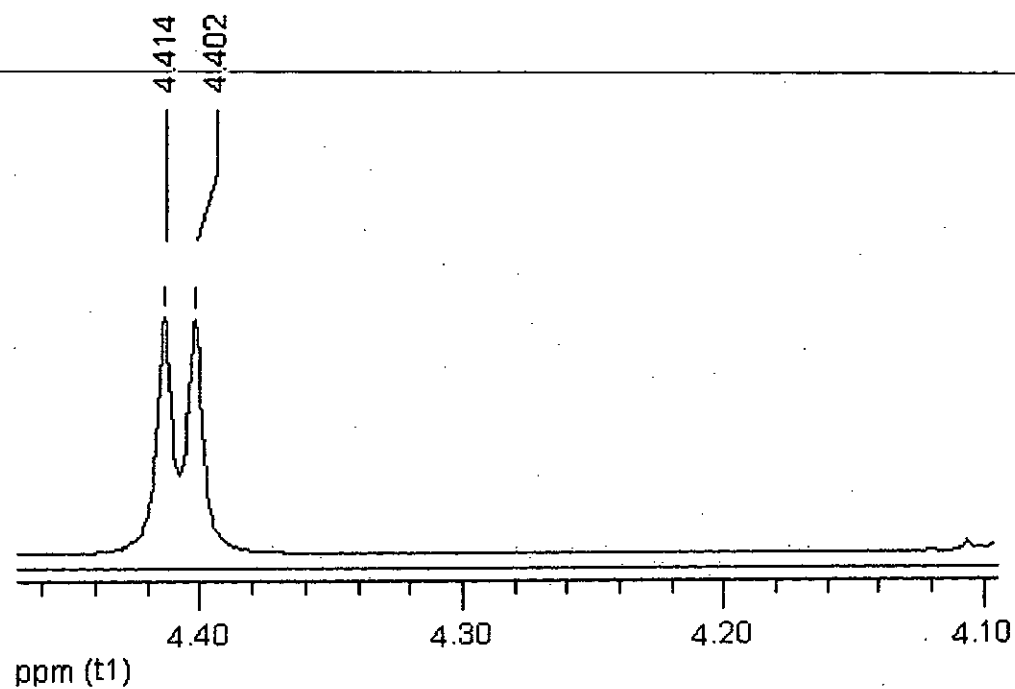
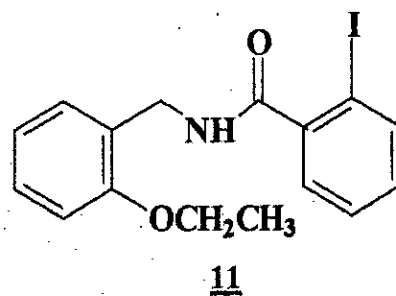


Fig. 56: -Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle lié à la fonction amide du composé 11.



H (OCH₂)

J = 7,0 Hz

J' = 7,0 Hz

J'' = 7,0 Hz

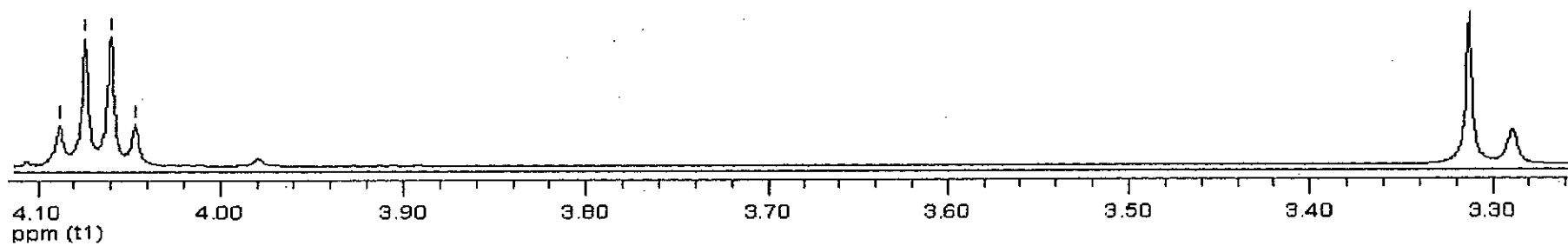
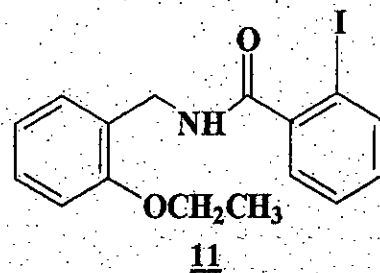


Fig. 57 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle du groupement éthoxyle du composé 11.



H (CH₃)

J = 7,0 Hz

J' = 7,0 Hz

1.386
1.372
1.358

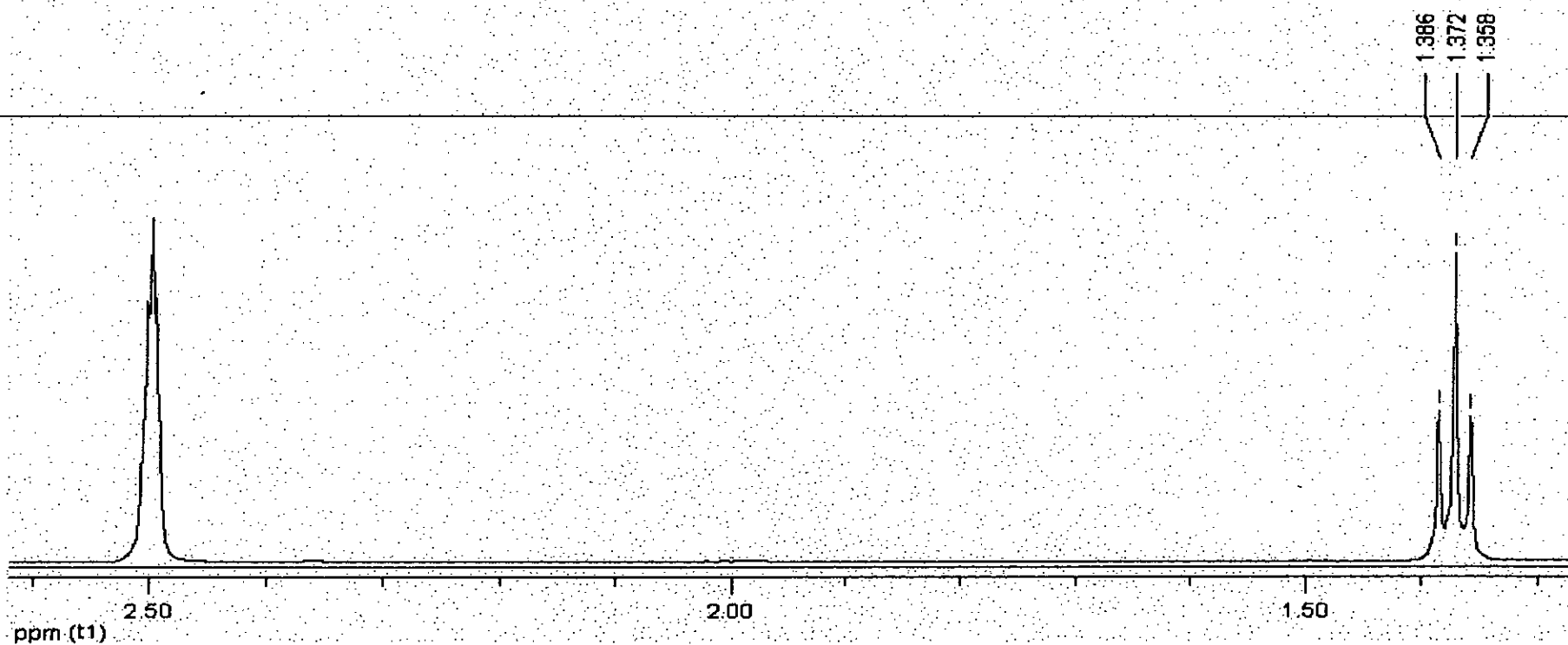


Fig. 58 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical méthyle du groupement éthoxyle du composé **11**.

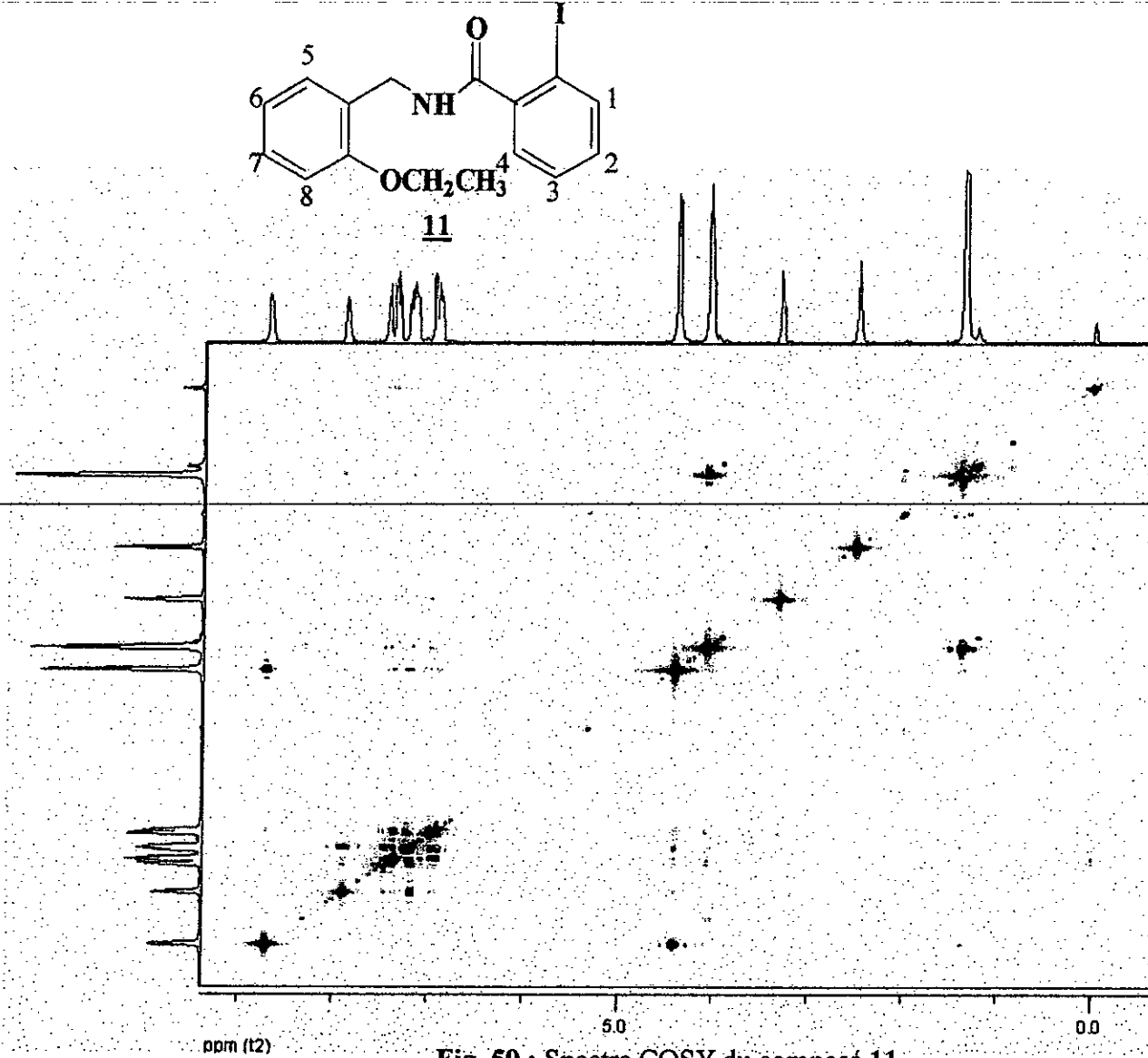


Fig. 59 : Spectre COSY du composé **11**.

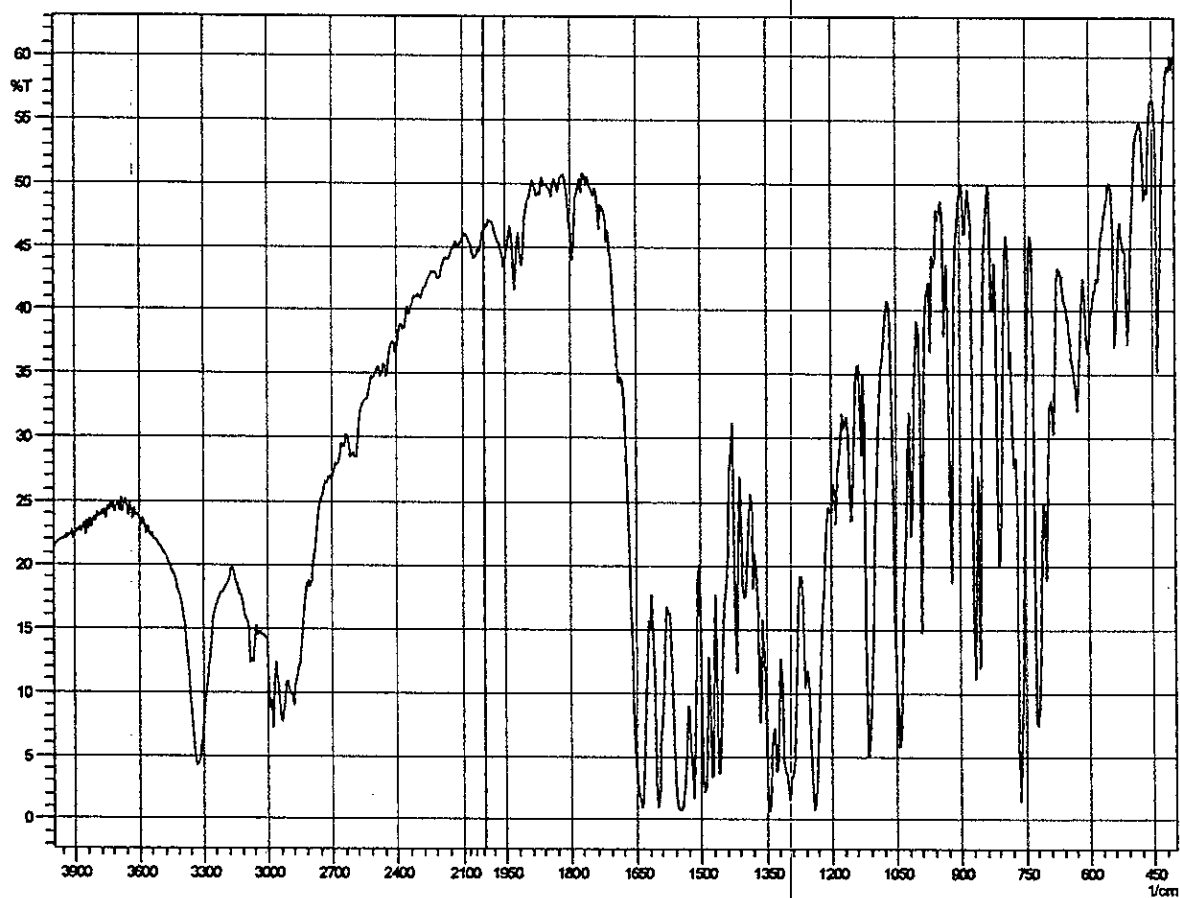
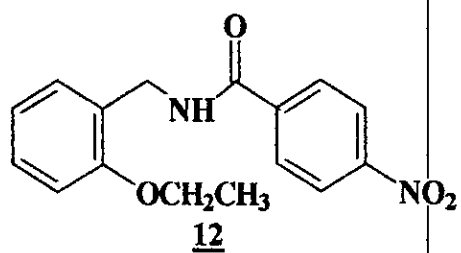


Fig. 60 : Spectre IR du composé 12.

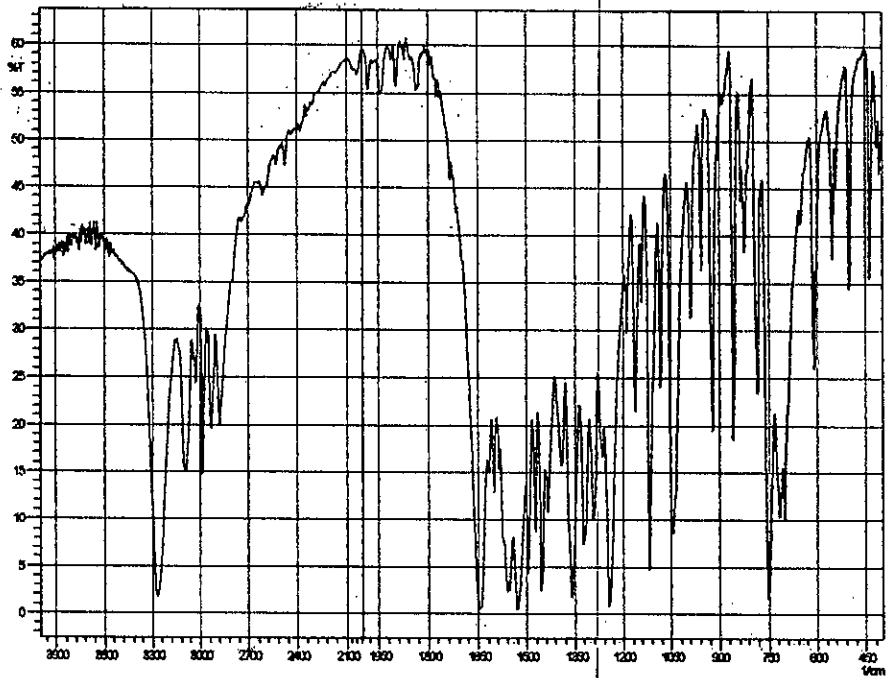
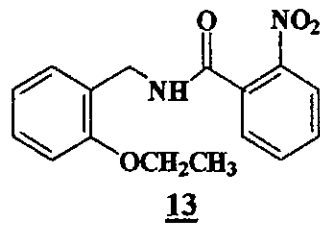


Fig. 61 : Spectre IR du composé **13**.

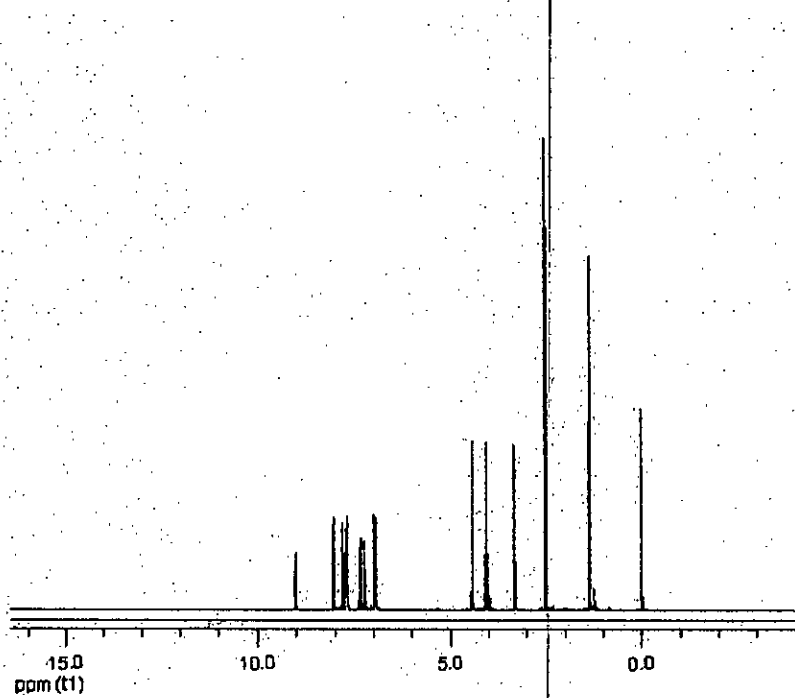
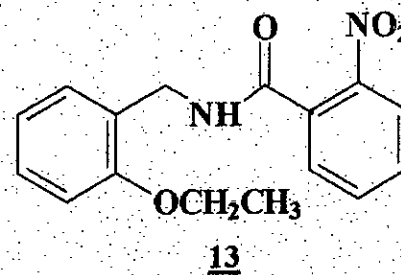


Fig. 62 : Spectre HRMN du composé **13**.



H (NH)

$J_1 = 5,5 \text{ Hz}$

$J_2 = 5,5 \text{ Hz}$

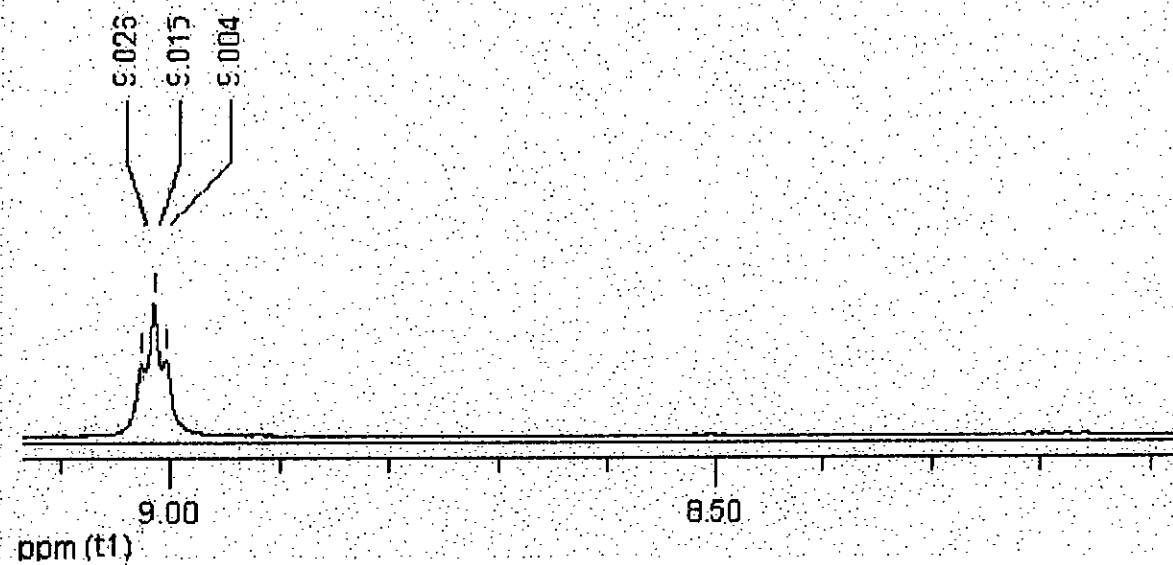


Fig. 63 : Agrandissement des déplacements chimiques du proton lié à l'azote de la fonction amide du composé **13**.

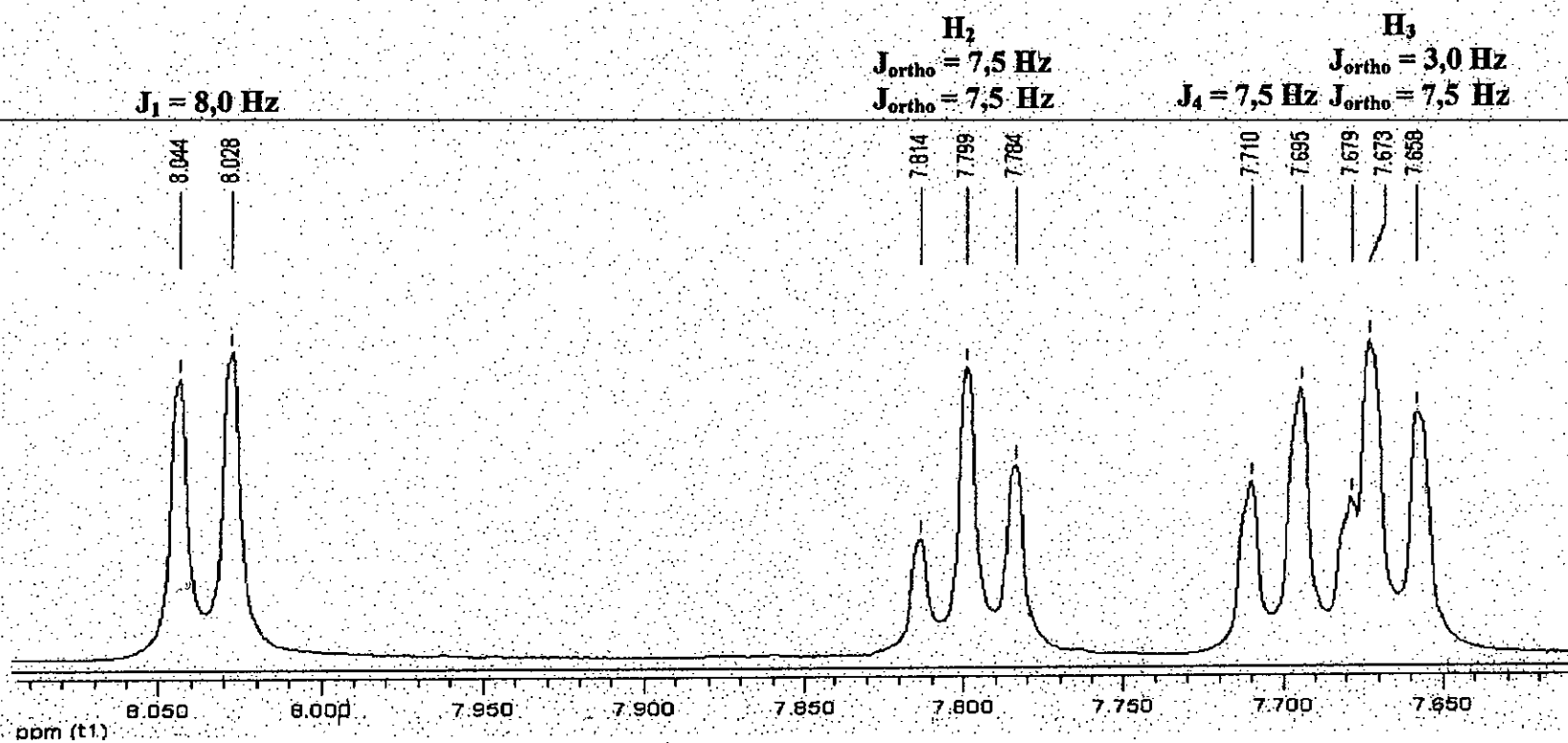
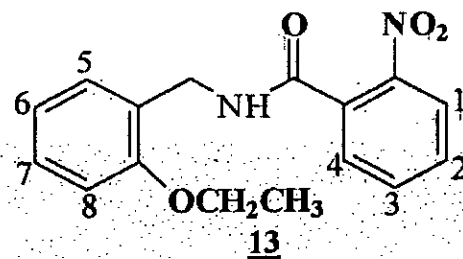


Fig. 64 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle aromatique du composé **13**.

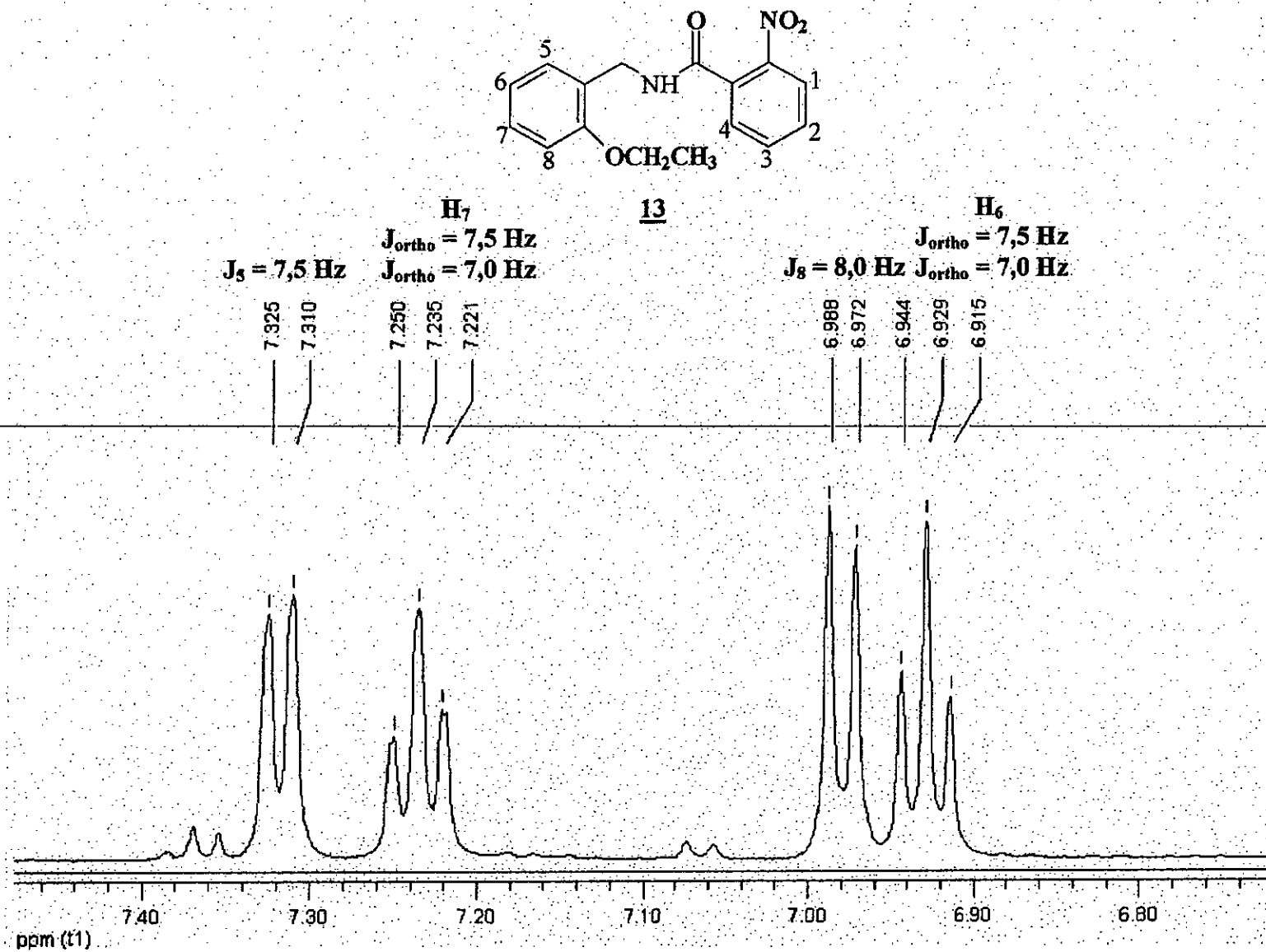


Fig. 65 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle aromatique du composé **13**.

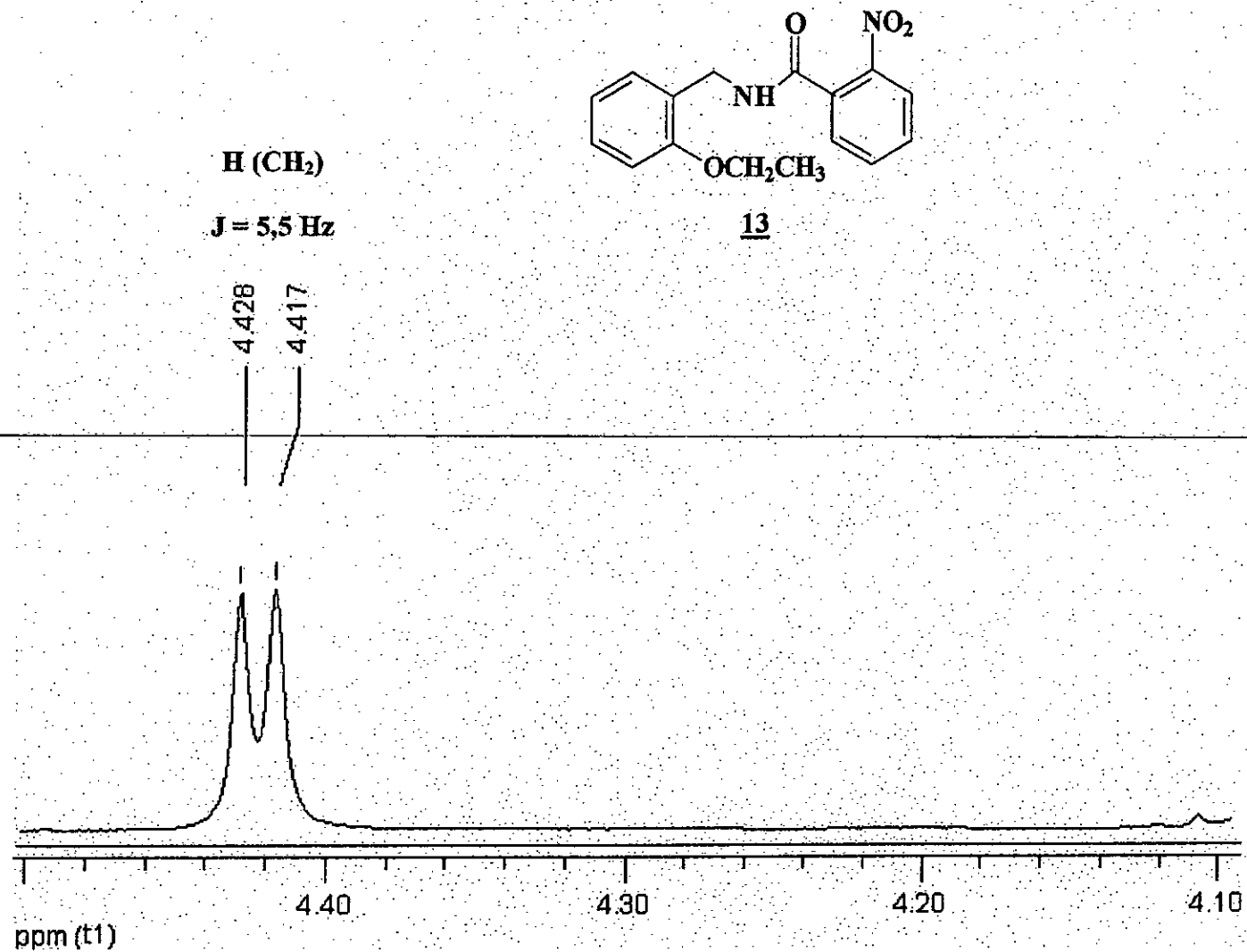


Fig. 66 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle lié à la fonction amide du composé **13**.

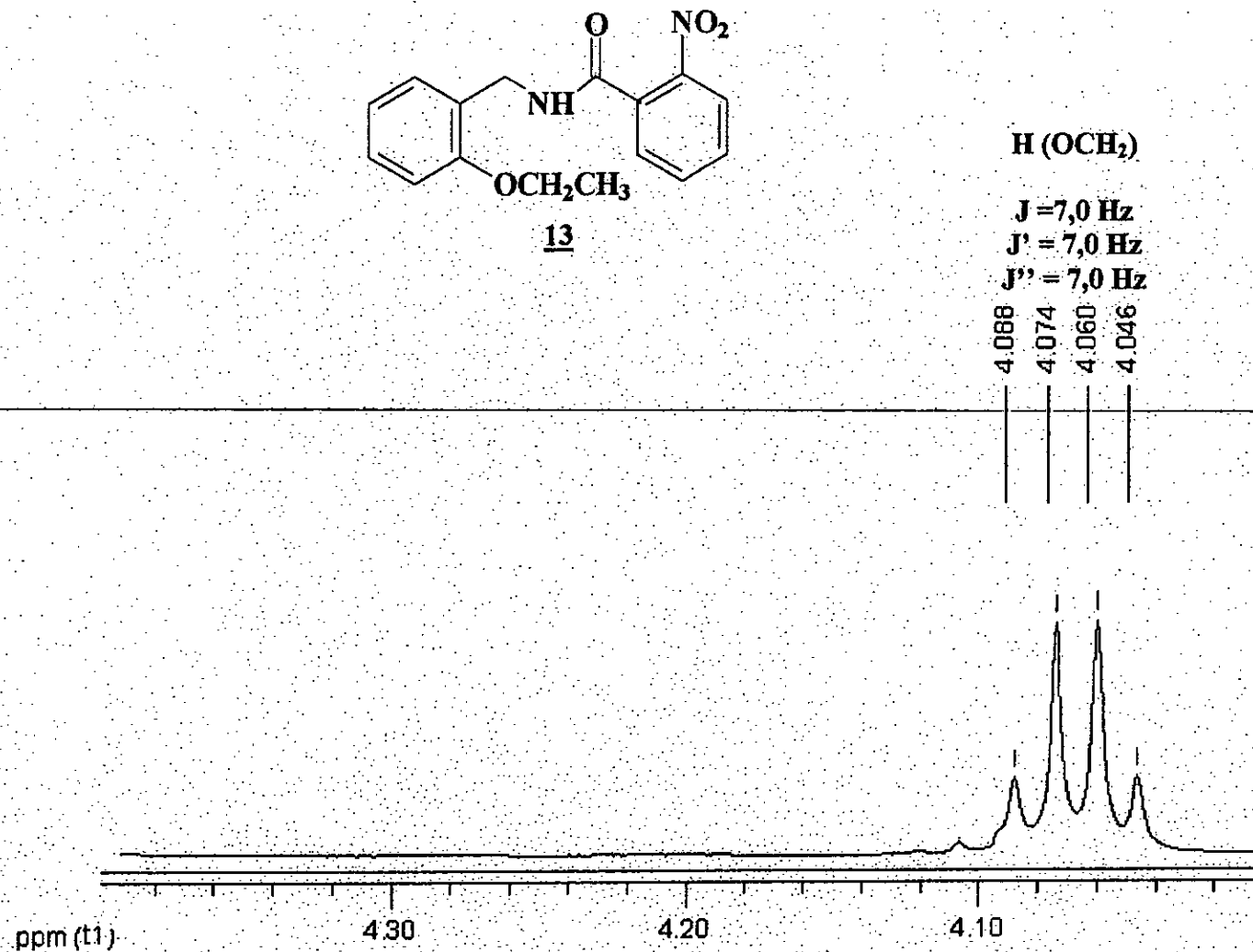
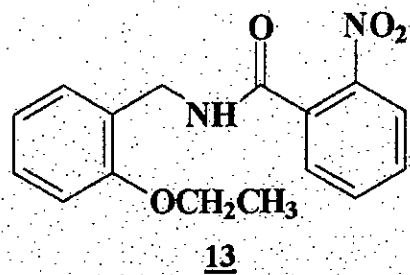


Fig. 67 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle du groupement éthoxyle du composé **13**.



H (CH₃)

J = 6,5 Hz

J' = 7,0 Hz

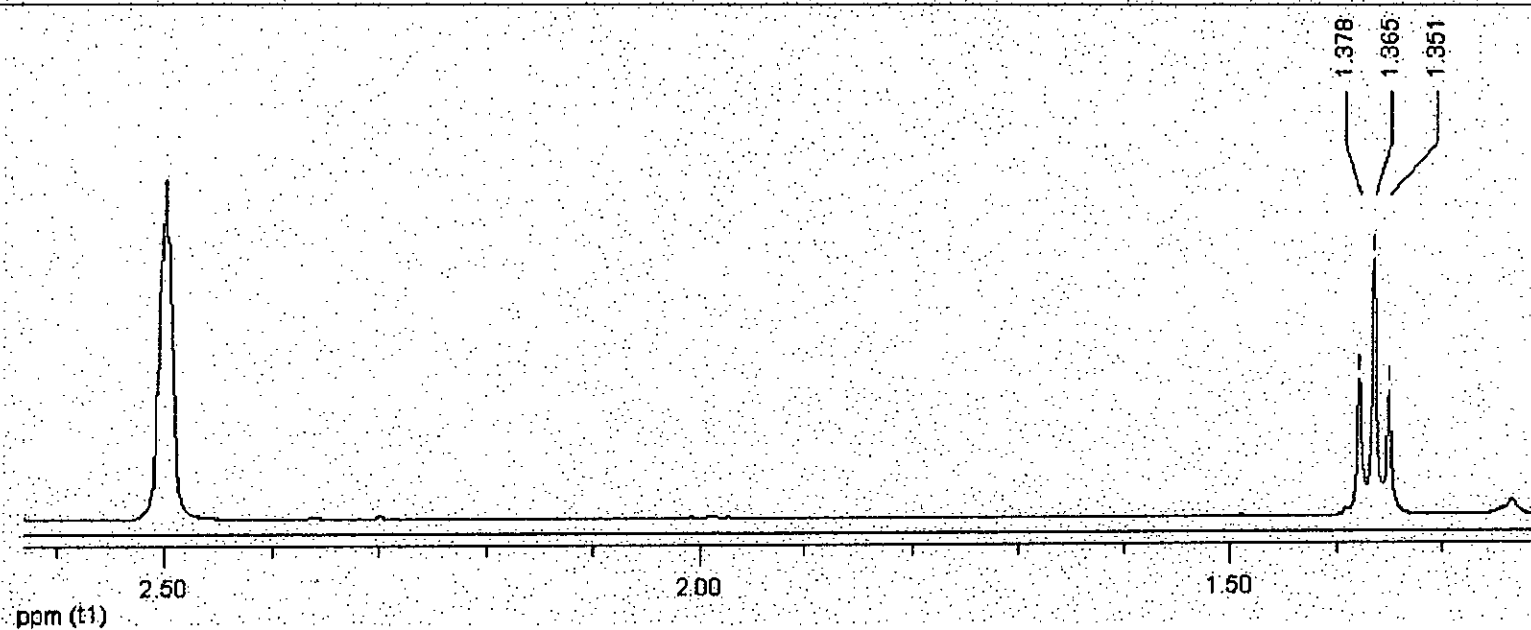
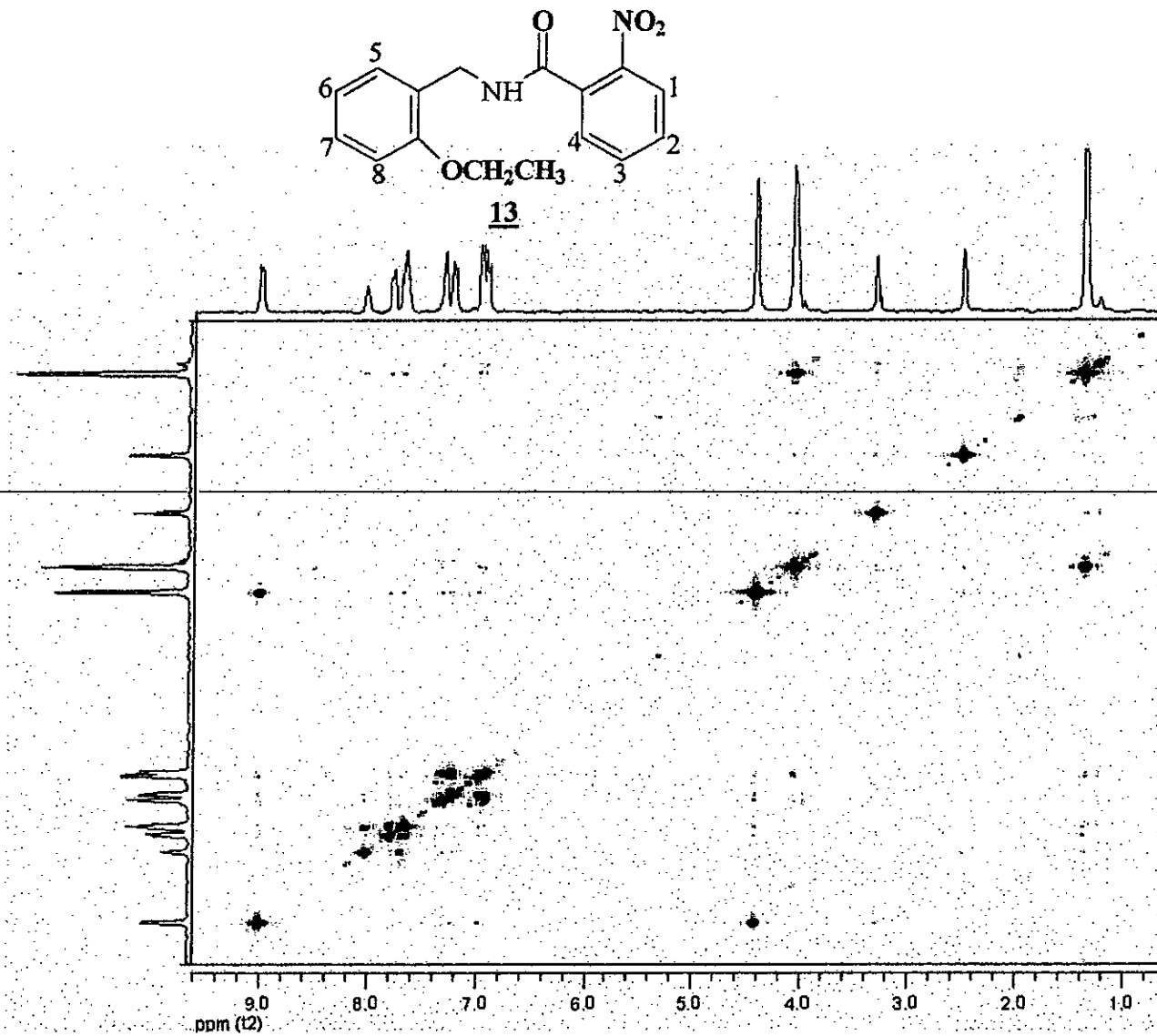
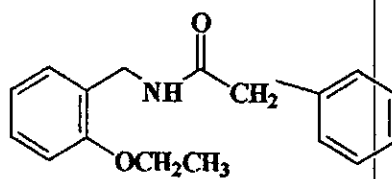


Fig. 68 :- Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical méthyle du groupement éthoxyle du composé **13**.

Fig. 69 : Spectre COSY du composé **13**.



14

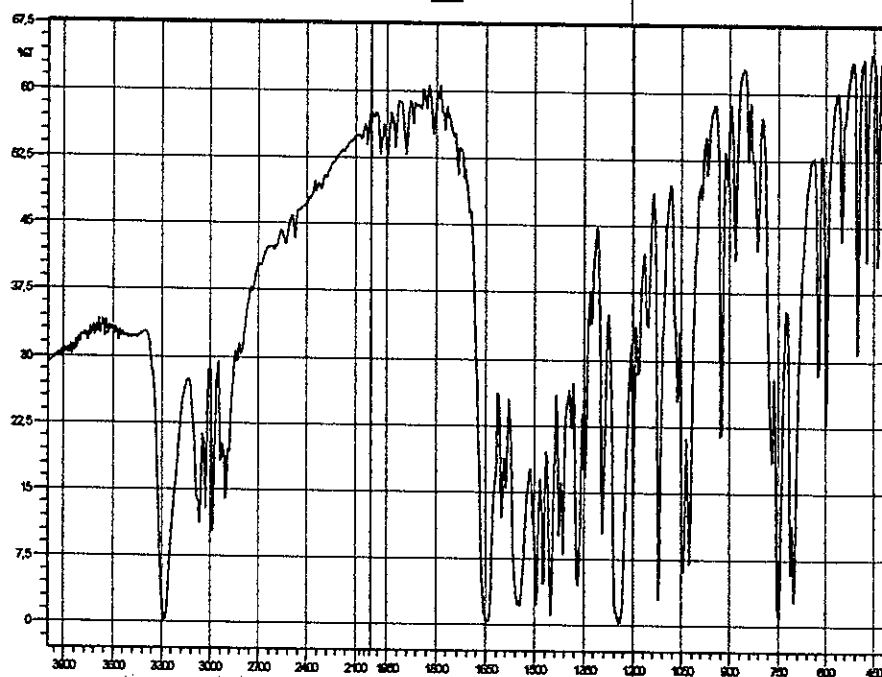


Fig. 70 : Spectre IR du composé 14.

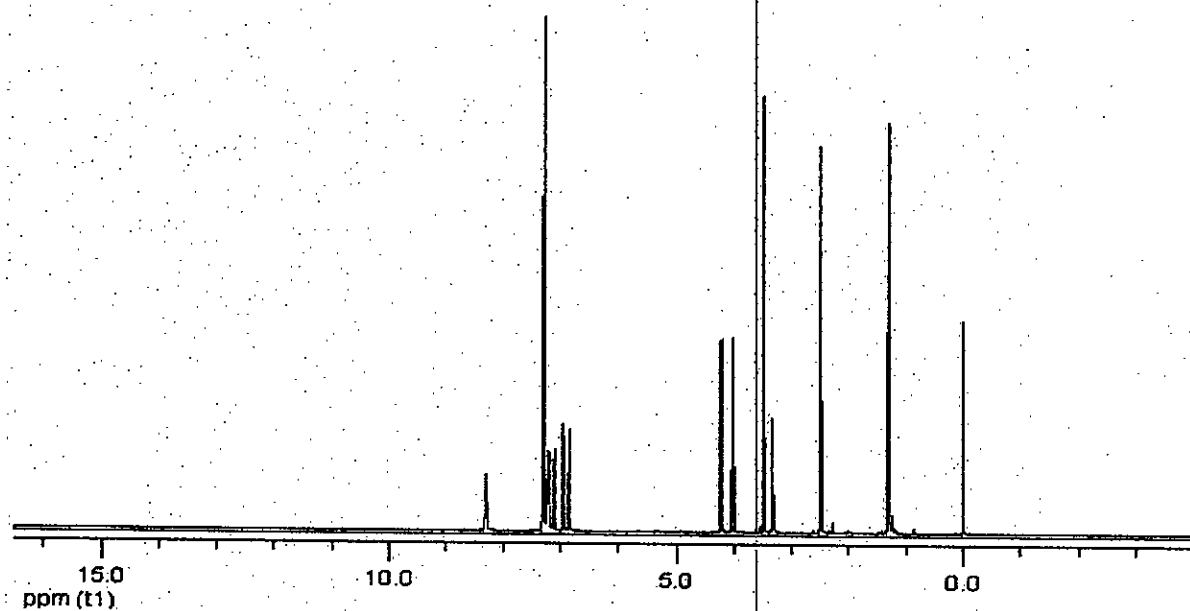
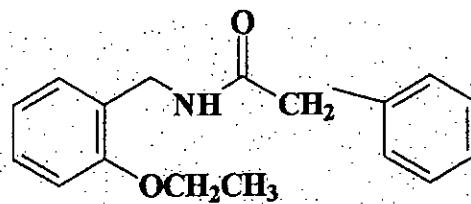


Fig. 71 : Spectre HRMN du composé 14.

14

H (NH)

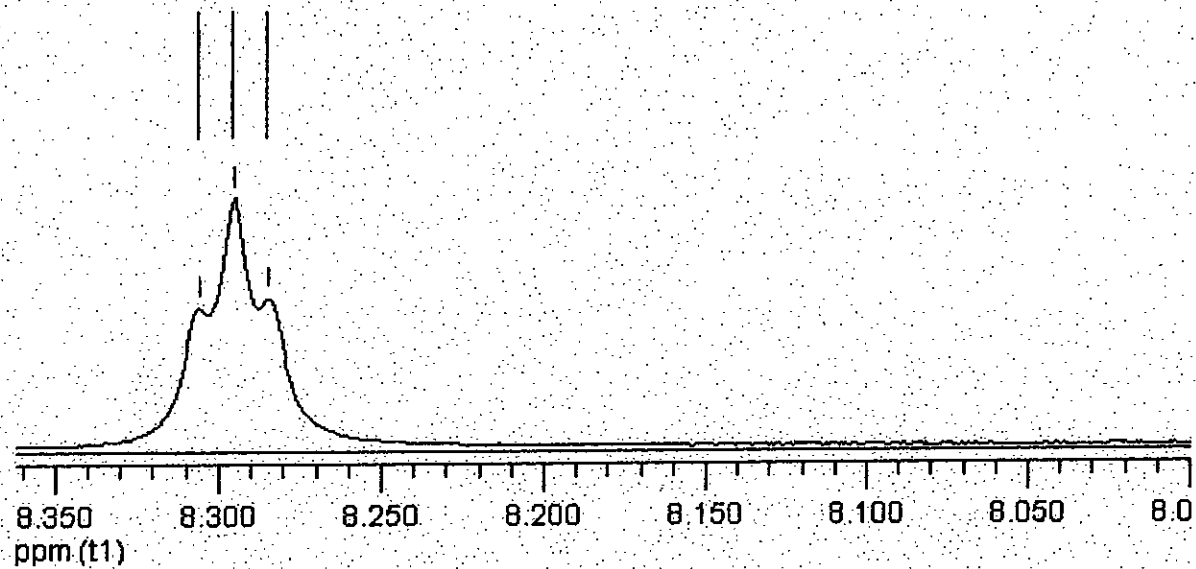
 $J_1 = 5,5 \text{ Hz}$ $J_2 = 5,0 \text{ Hz}$ 8,306
8,295
8,285

Fig. 72 : Agrandissement des déplacements chimiques du proton lié à l'azote de la fonction amide du composé 14.

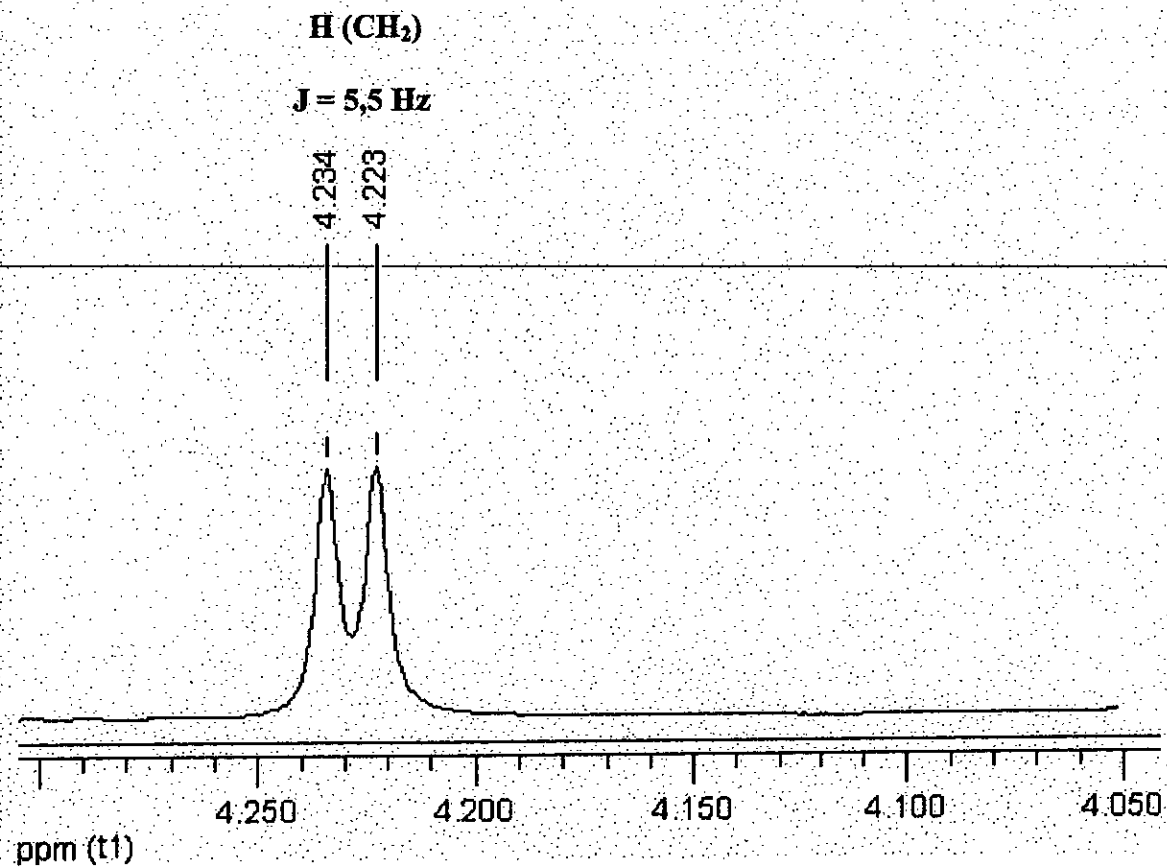
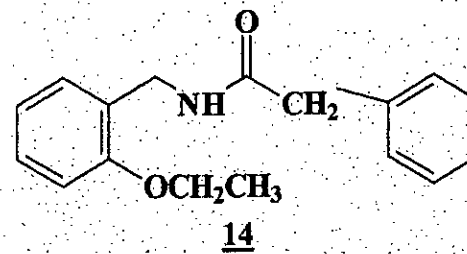
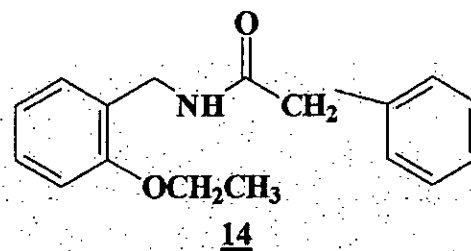


Fig. 73 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle lié à la fonction amide du composé **14**.



H (OCH₂)

J = 6,5 Hz
J' = 6,5 Hz
J'' = 7,5 Hz

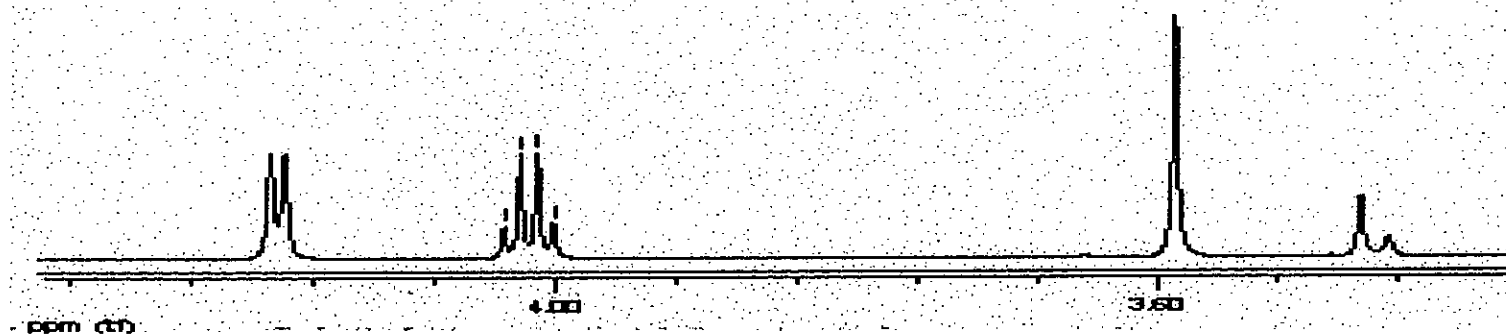
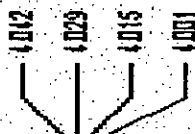
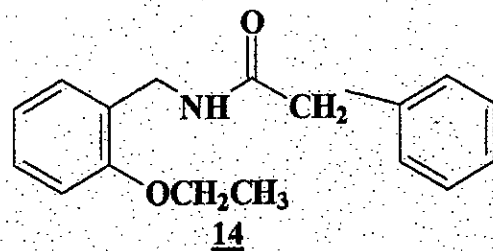


Fig. 74: Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle du groupement éthoxyle du composé **14**.

H (CH₃)

J = 7.0 Hz

J' = 6.5 Hz

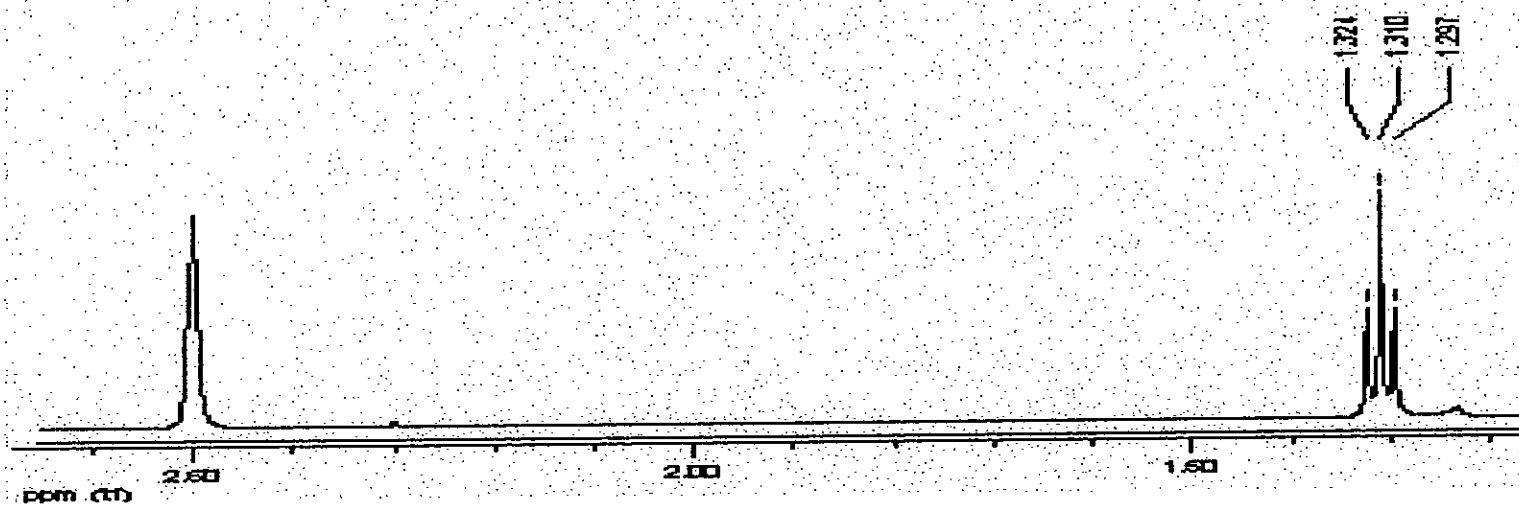


Fig. 75: Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical méthyle de groupement éthoxyle du composé **14**.

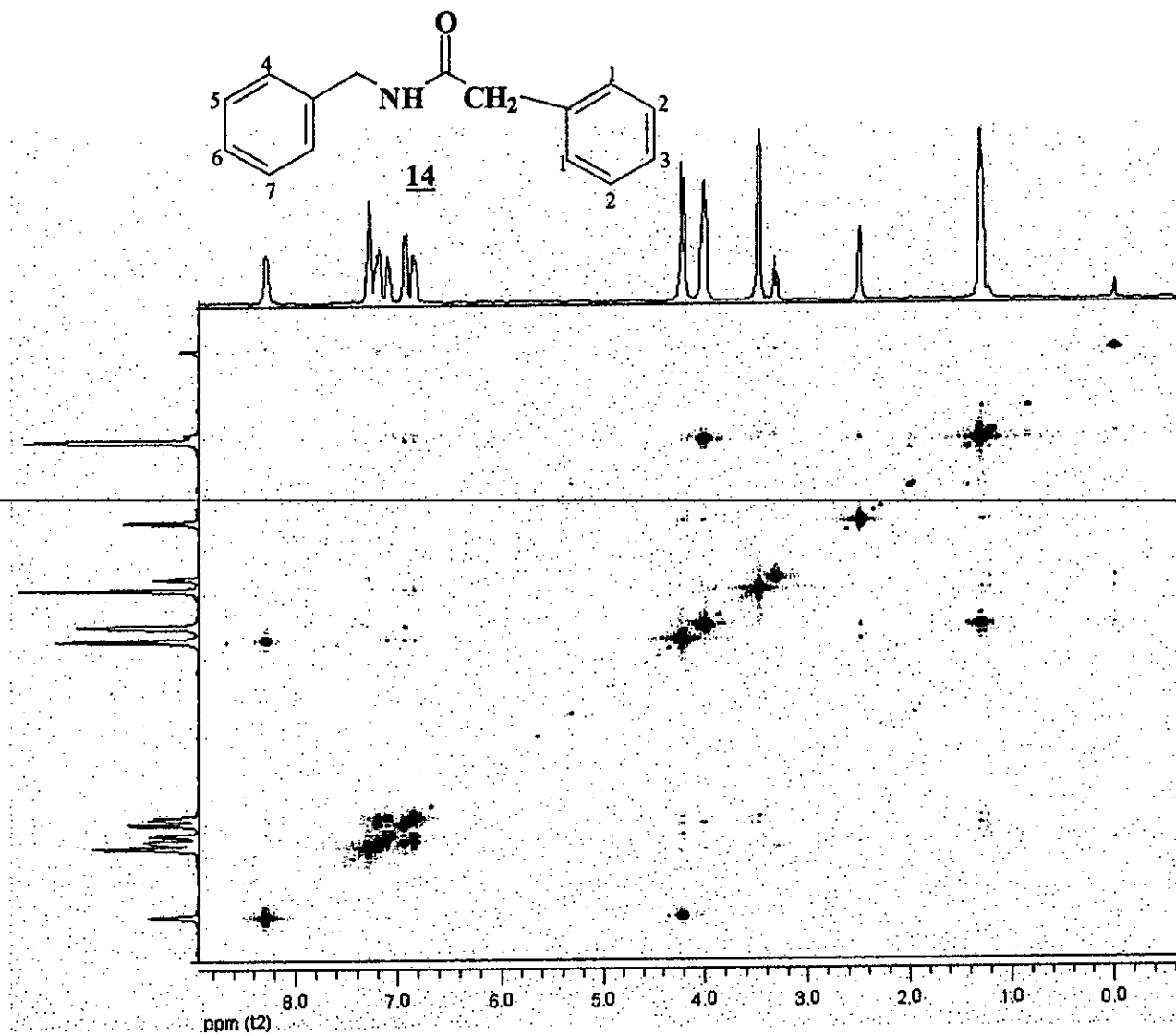
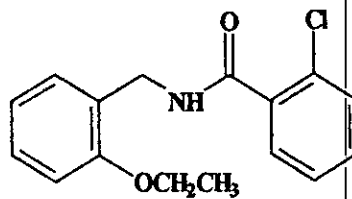


Fig. 76 : Spectre COSY du composé **14**.



15

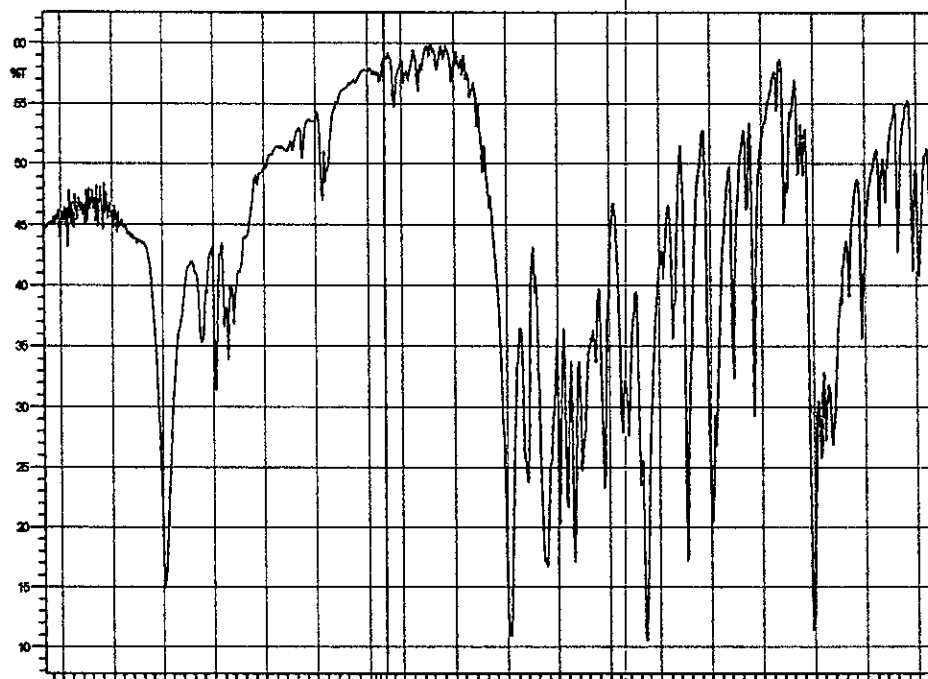


Fig. 77 : Spectre IR du composé 15

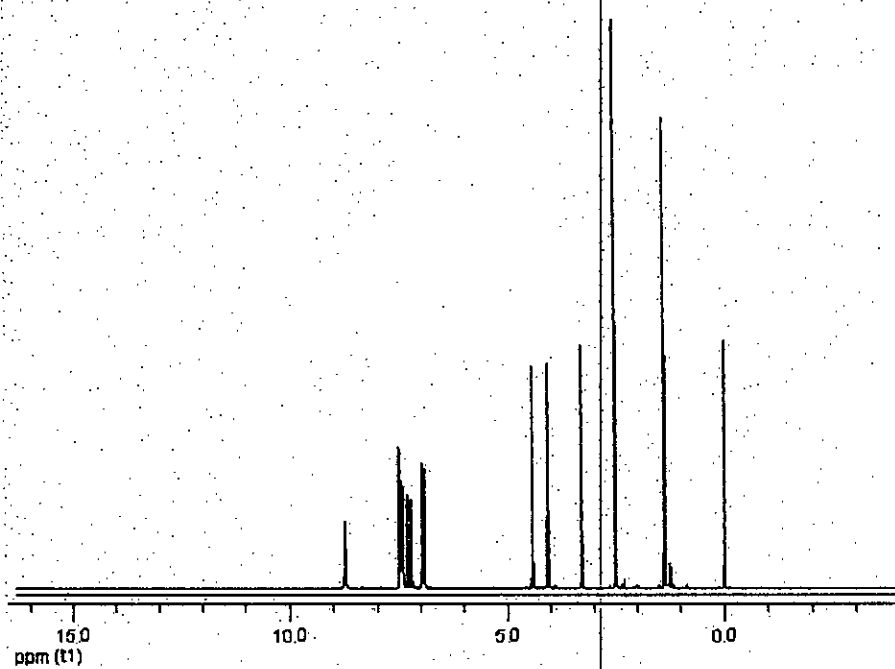
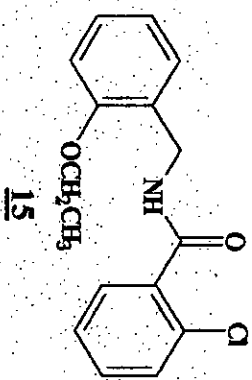


Fig. 78 : Spectre HRMN du composé 15.



H (NH)

$J_1 = 5,5 \text{ Hz}$
 $J_2 = 5,5 \text{ Hz}$

8.742
8.731
8.720

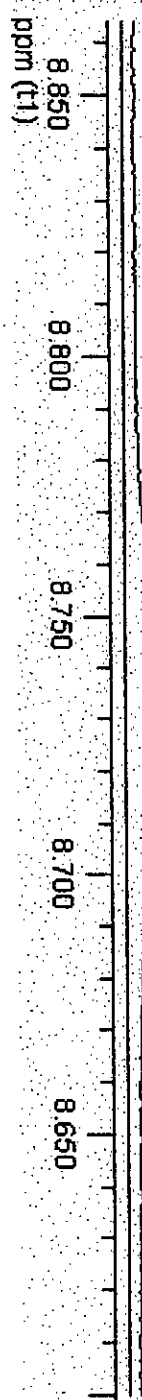


Fig. 79 : Agrandissement des déplacements chimiques du proton lié à l'azote de la fonction amide du composé **15**.

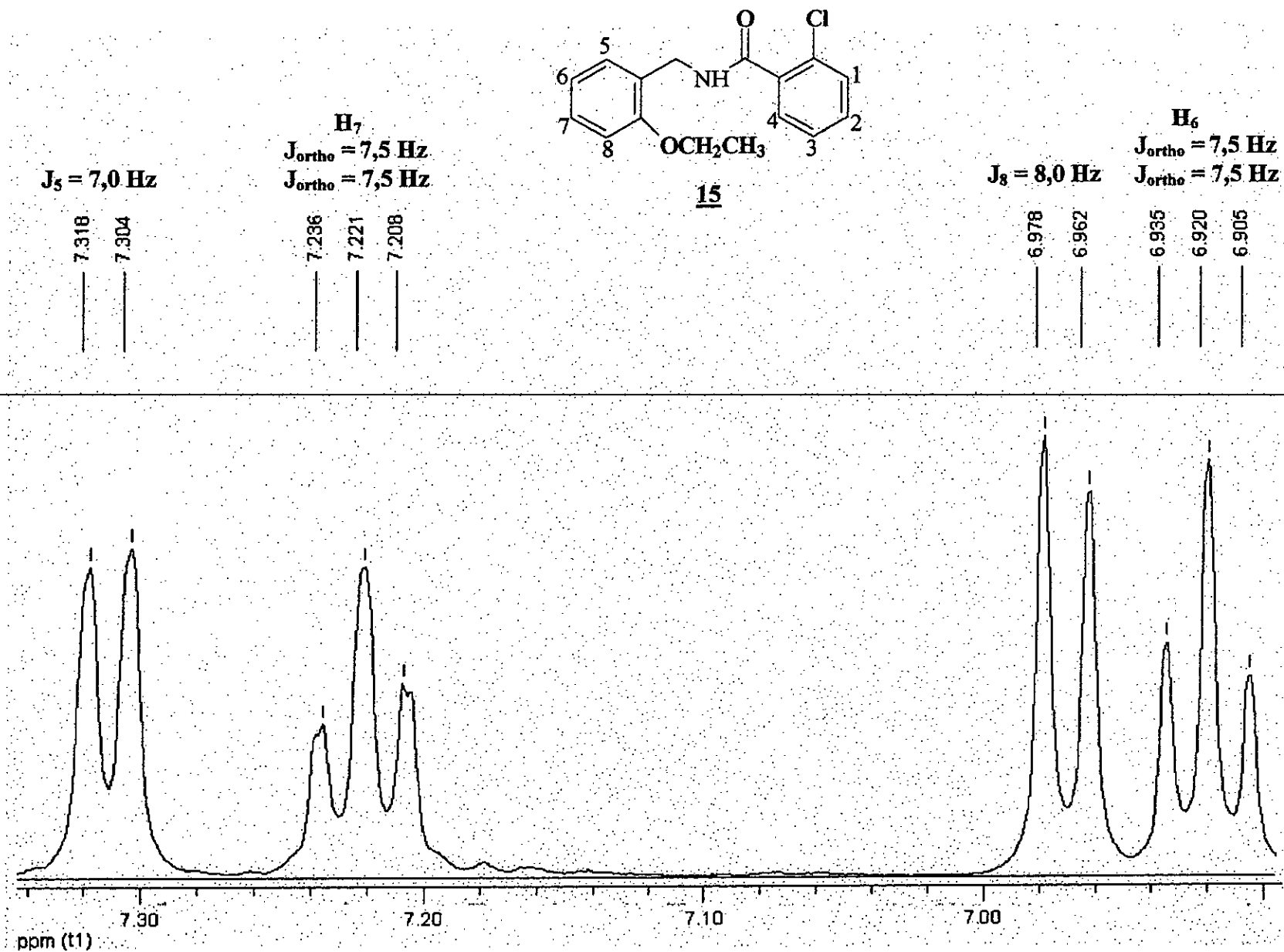
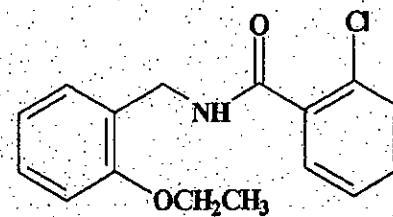


Fig. 80 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle aromatique du composé **15**.



15

H (CH₂)

J = 6,0 Hz

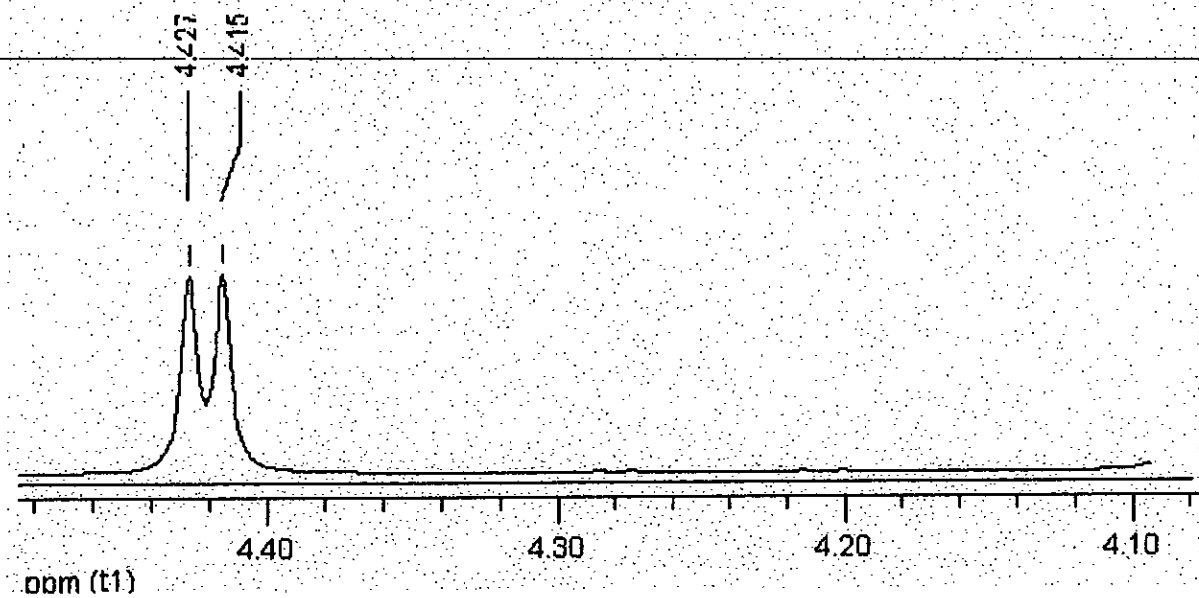
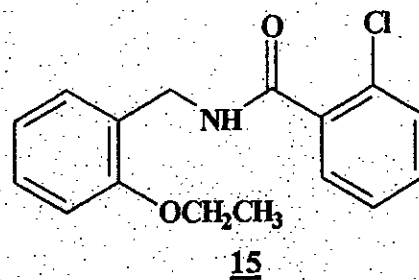


Fig. 81 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle lié à la fonction amide du composé 15.



H (OCH₂)

J = 7,0 Hz

J' = 7,0 Hz

J'' = 7,0 Hz

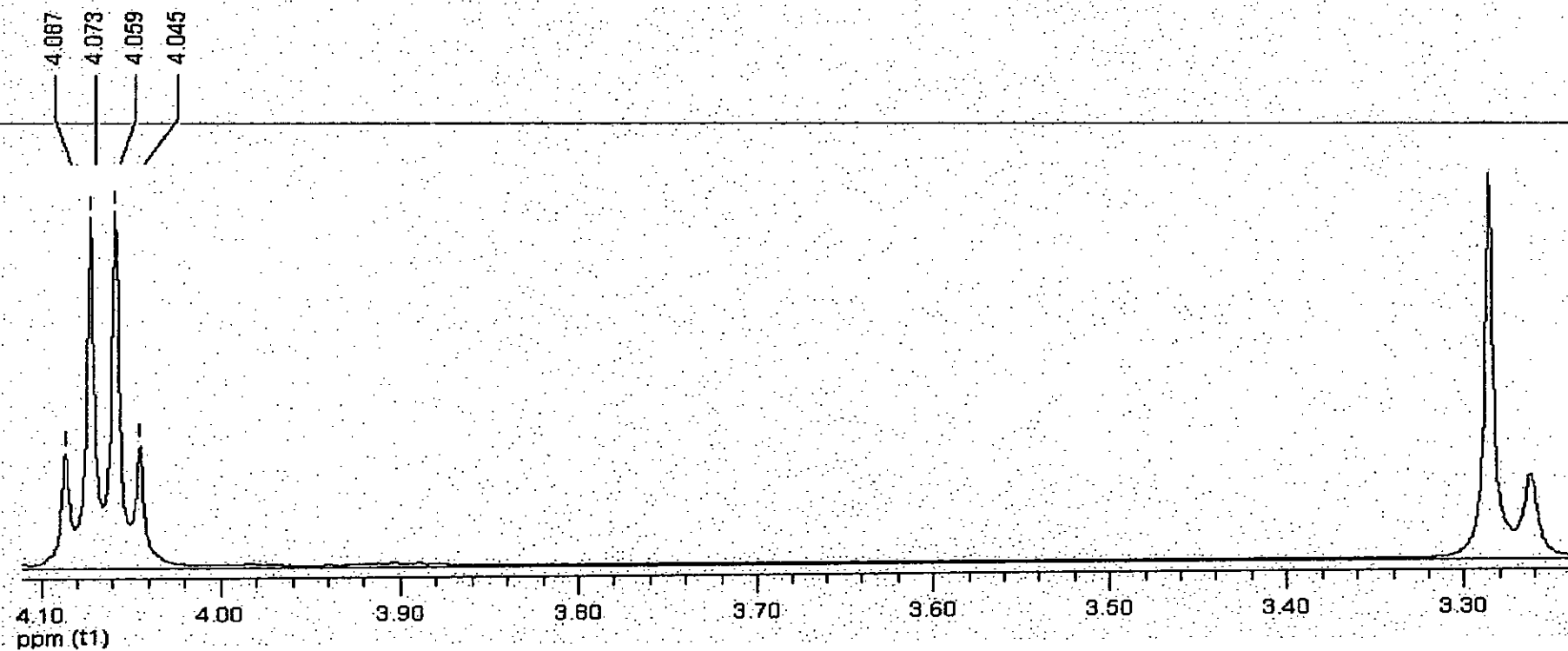


Fig. 82 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle du groupement éthoxyle du composé **15**.

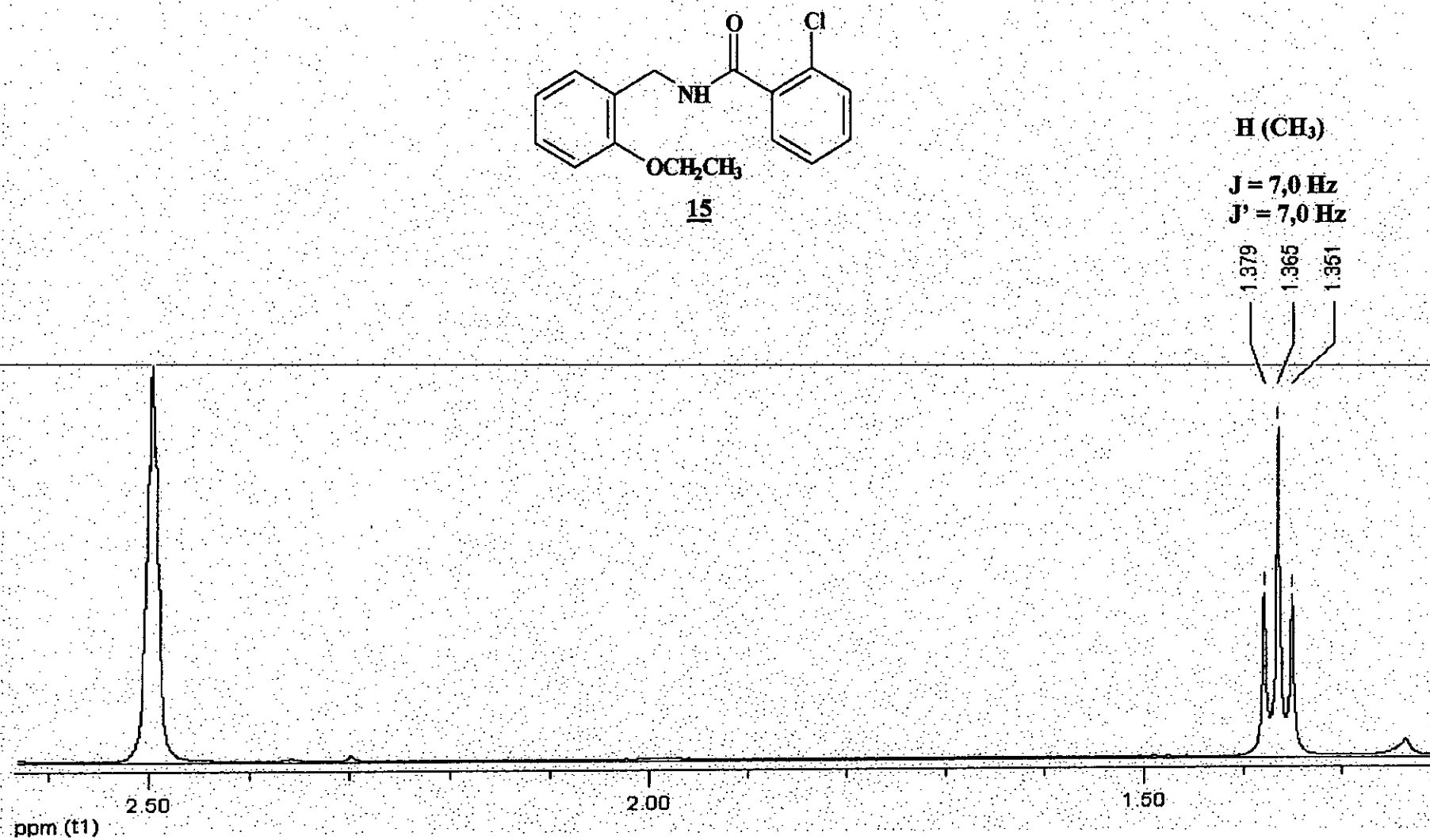


Fig. 83 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical méthyle du groupement éthoxyle du composé **15**.

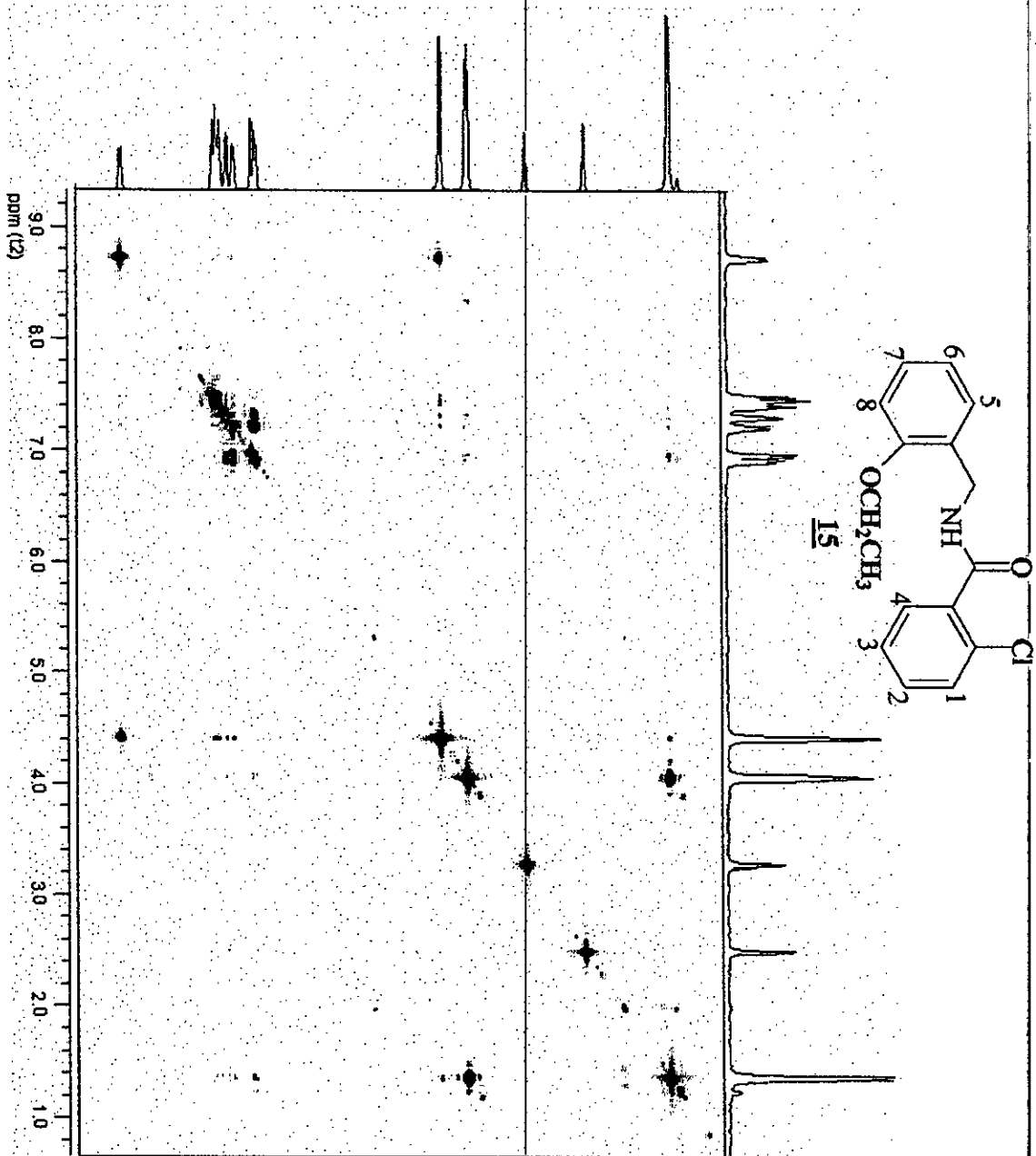


Fig. 84 : Spectre COSY du composé **15**.

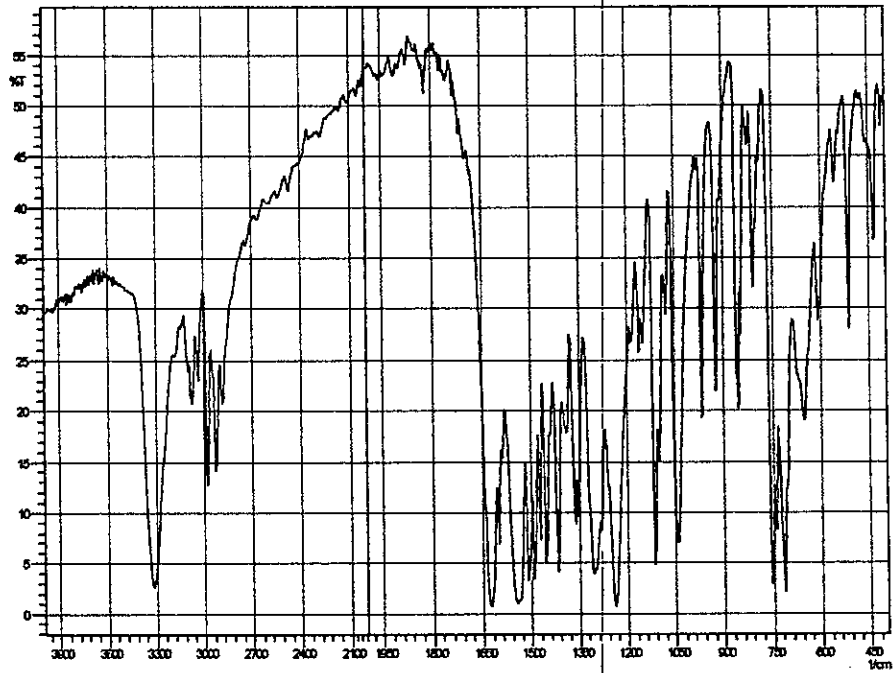
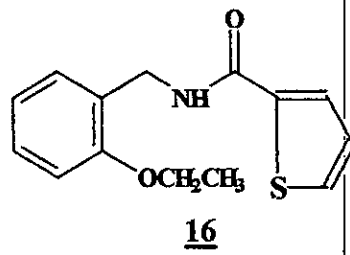


Fig. 85 : Spectre IR du composé **16**.

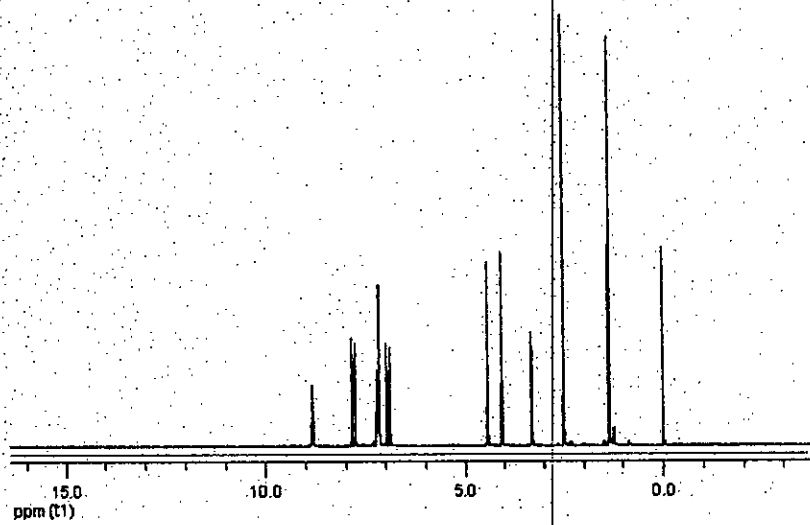
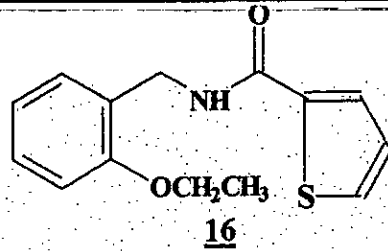


Fig. 86 : Spectre HRMN du composé **16**.



H (NH)

$J_1 = 5,5 \text{ Hz}$

$J_2 = 6,0 \text{ Hz}$

8.830
8.819
8.807

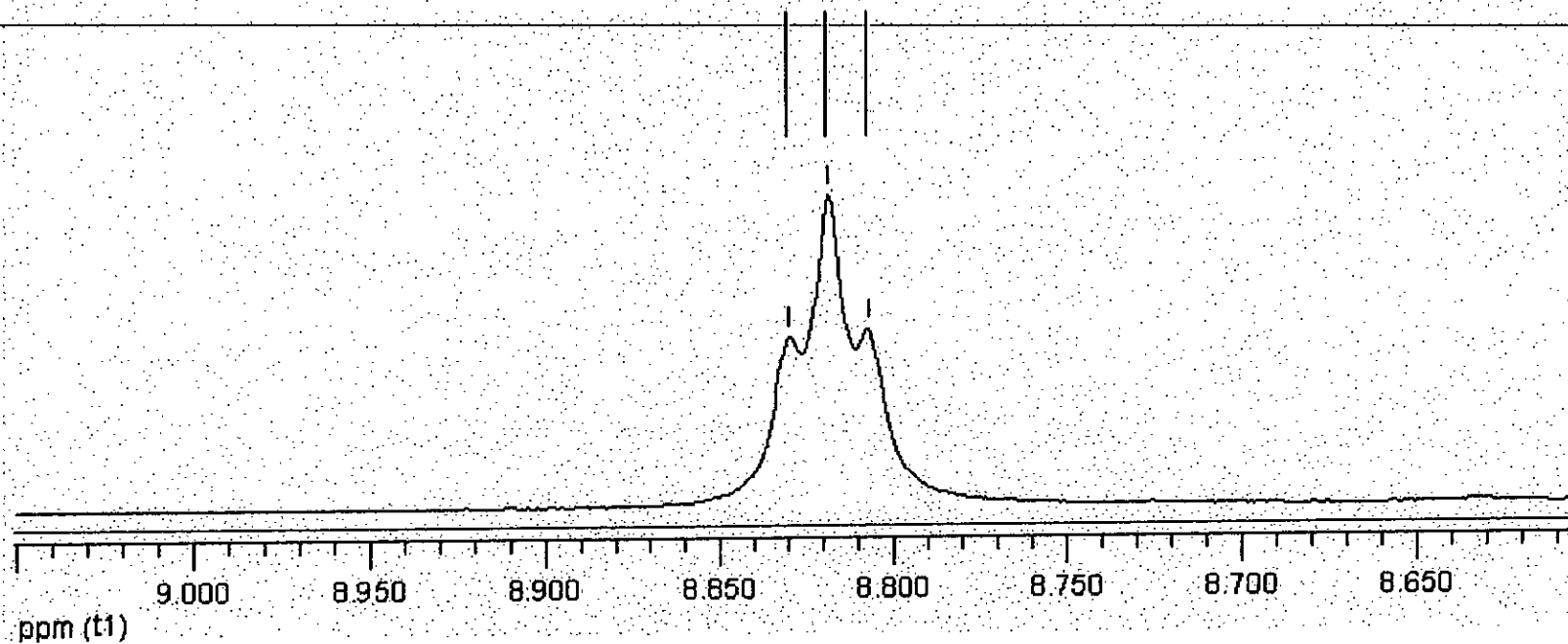


Fig. 87 : Agrandissement des déplacements chimiques du proton lié à l'azote de la fonction amide du composé **16**.

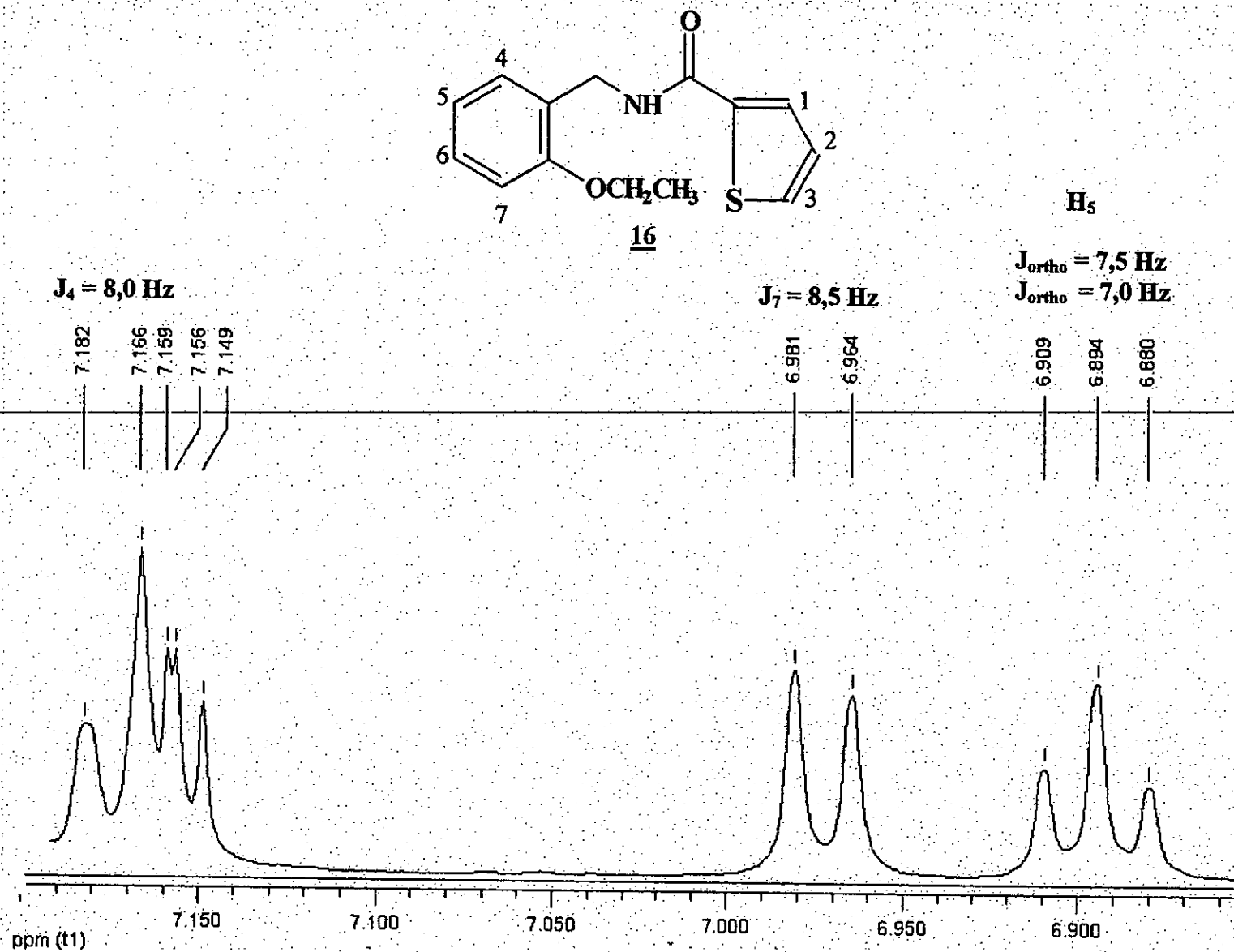


Fig. 88 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle aromatique du composé **16**.

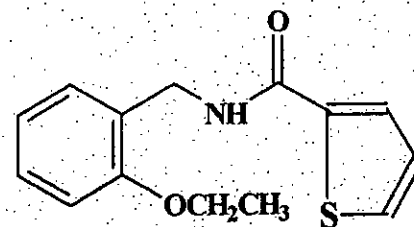
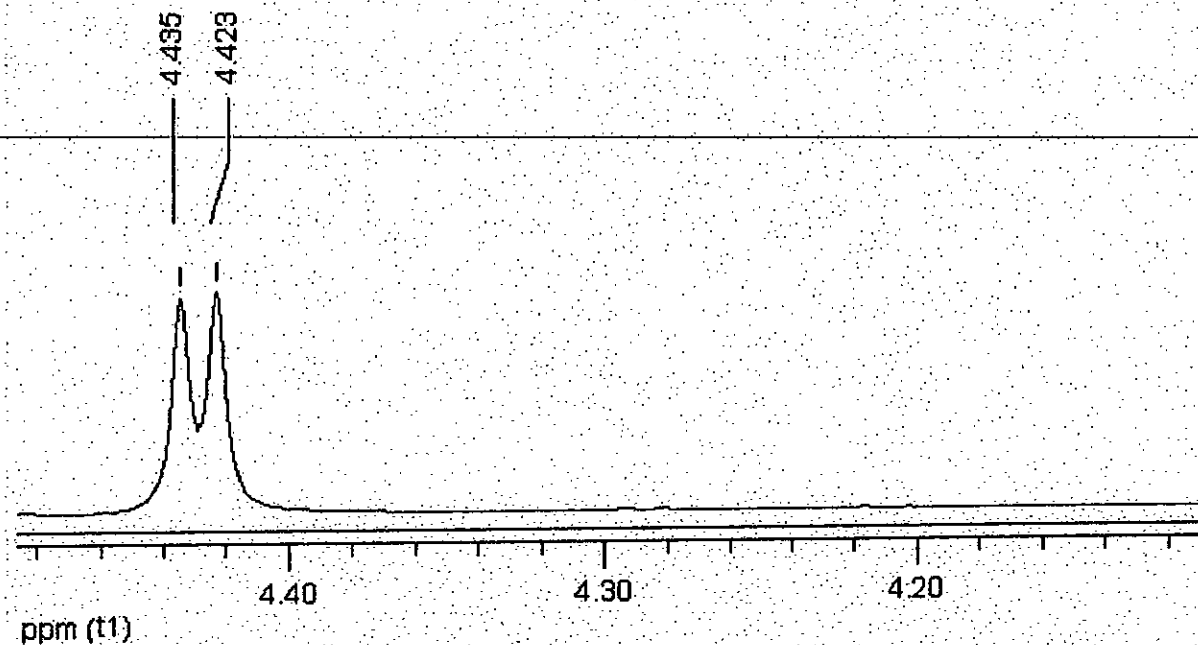
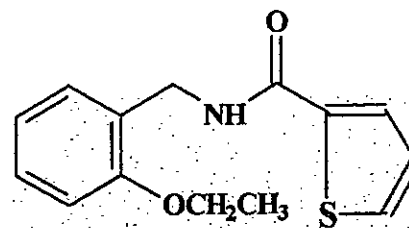
**16****H (CH₂)****J = 6,0 Hz**

Fig. 89 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle lié à la fonction amide du composé **16**.

16H (OCH₂)

J = 7,0 Hz

J' = 7,0 Hz

J'' = 7,0 Hz

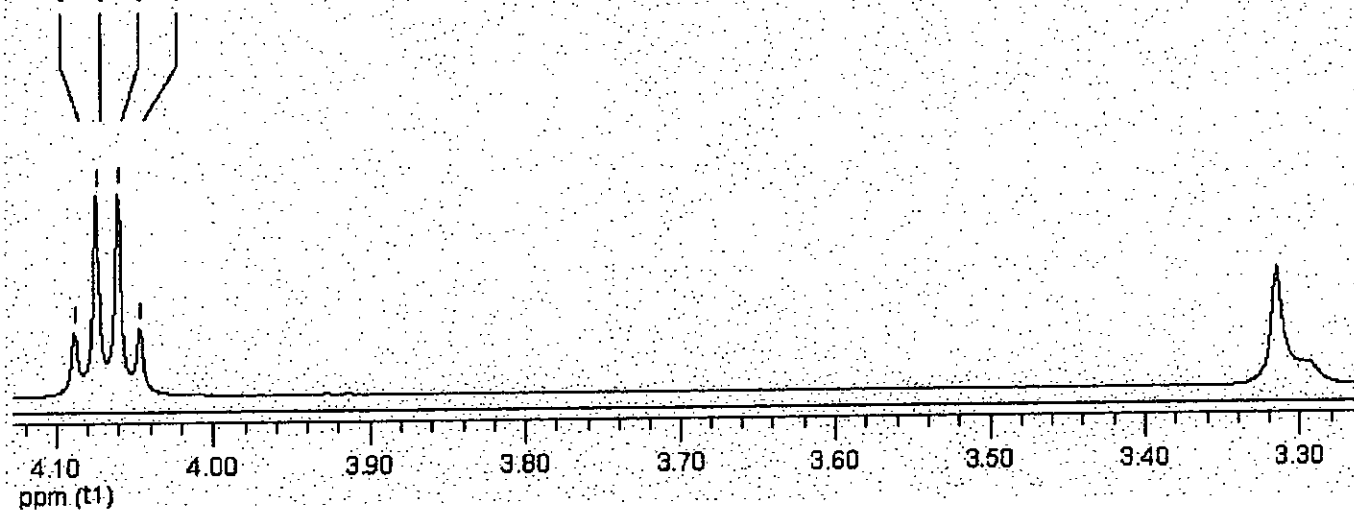
4.089
4.075
4.061
4.047

Fig. 90 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle du groupement éthoxyle
composé 16.

du

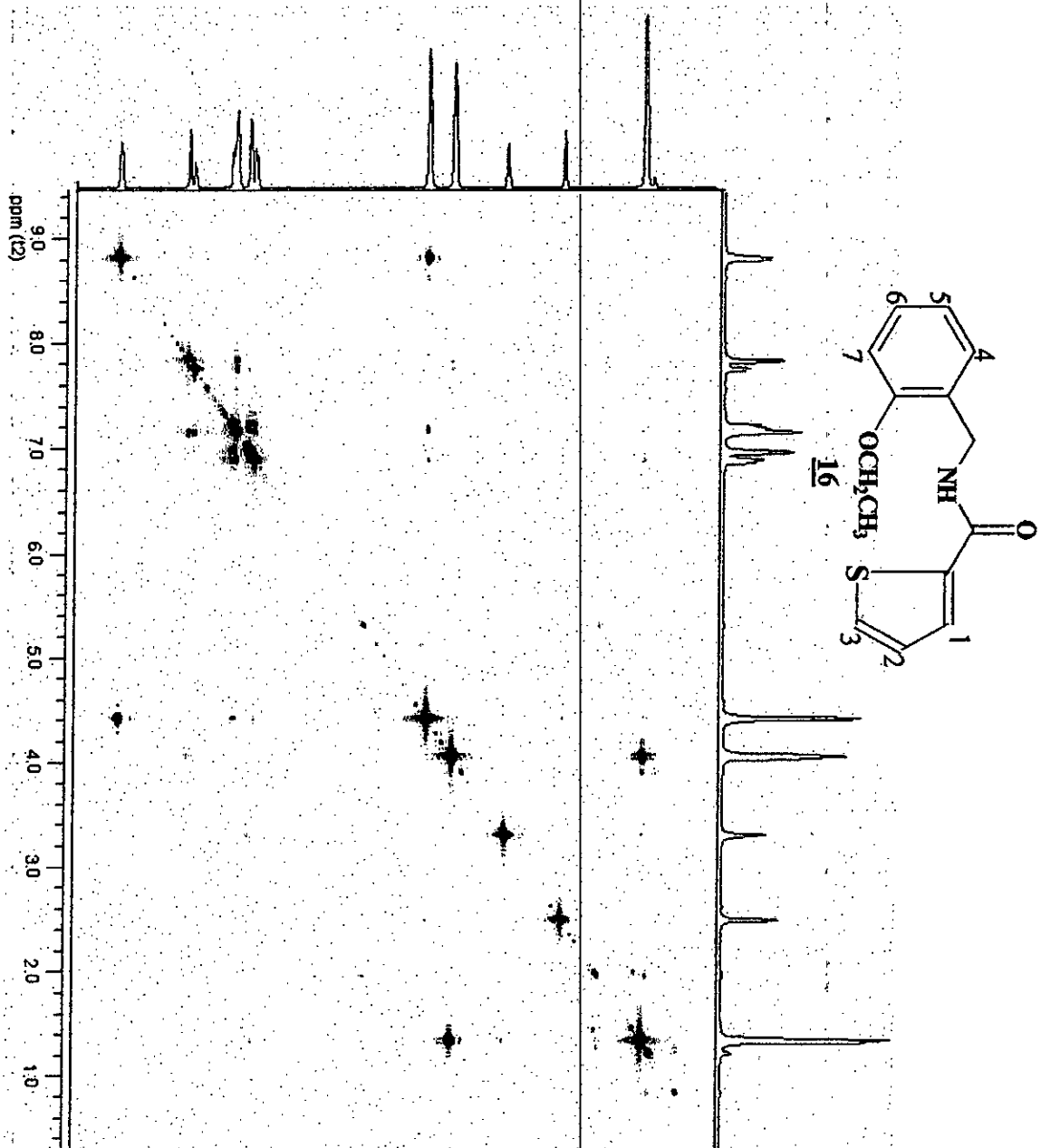
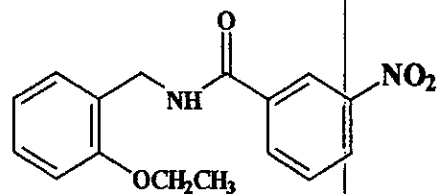


Fig. 92 : Spectre COSY du composé **16**



17

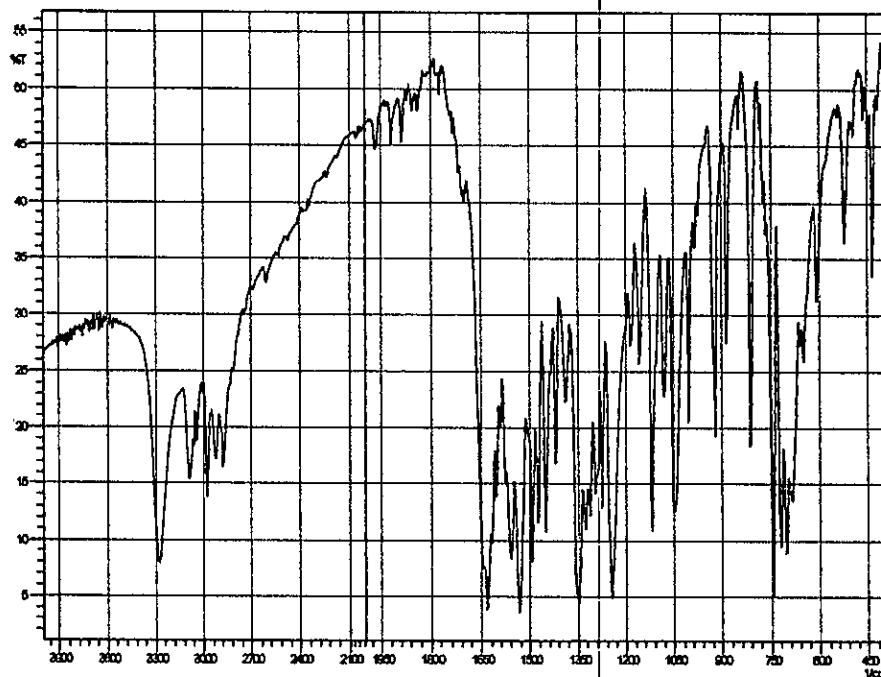


Fig. 93 : Spectre IR du composé 17.

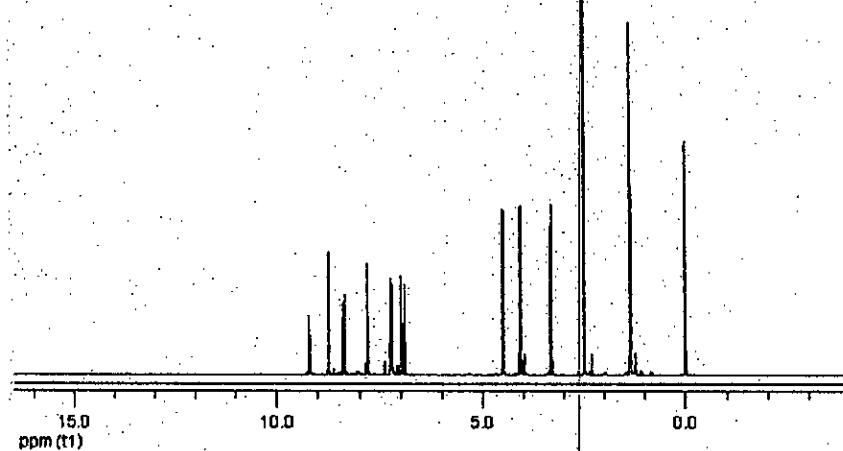
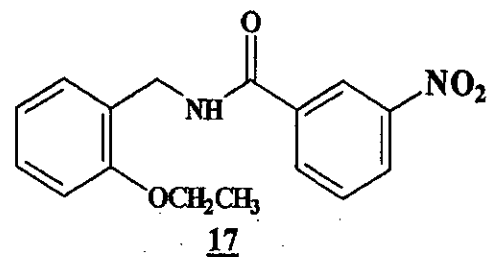


Fig. 94 : Spectre HRMN du composé 17.



H (NH)

$J_1 = 5,5 \text{ Hz}$

$J_2 = 5,5 \text{ Hz}$

9.223

9.212

9.201

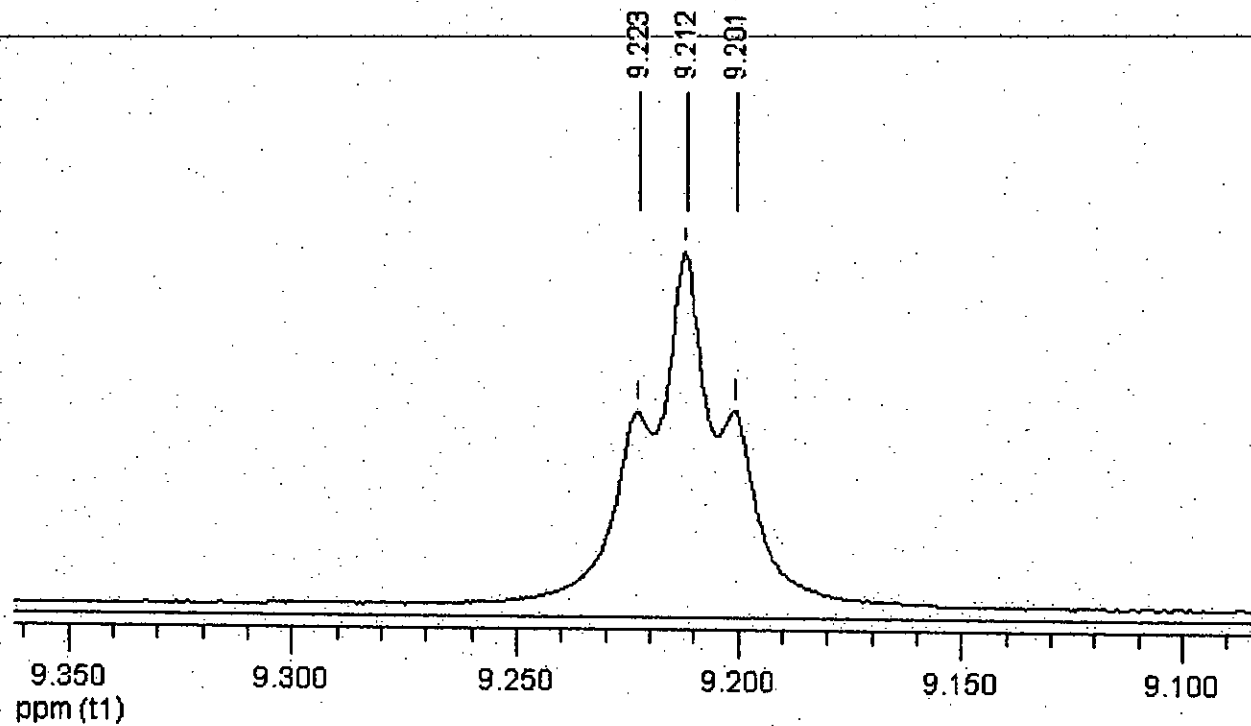


Fig. 95 : Agrandissement des déplacements chimiques du proton lié à l'azote de la fonction amide du composé **17**.

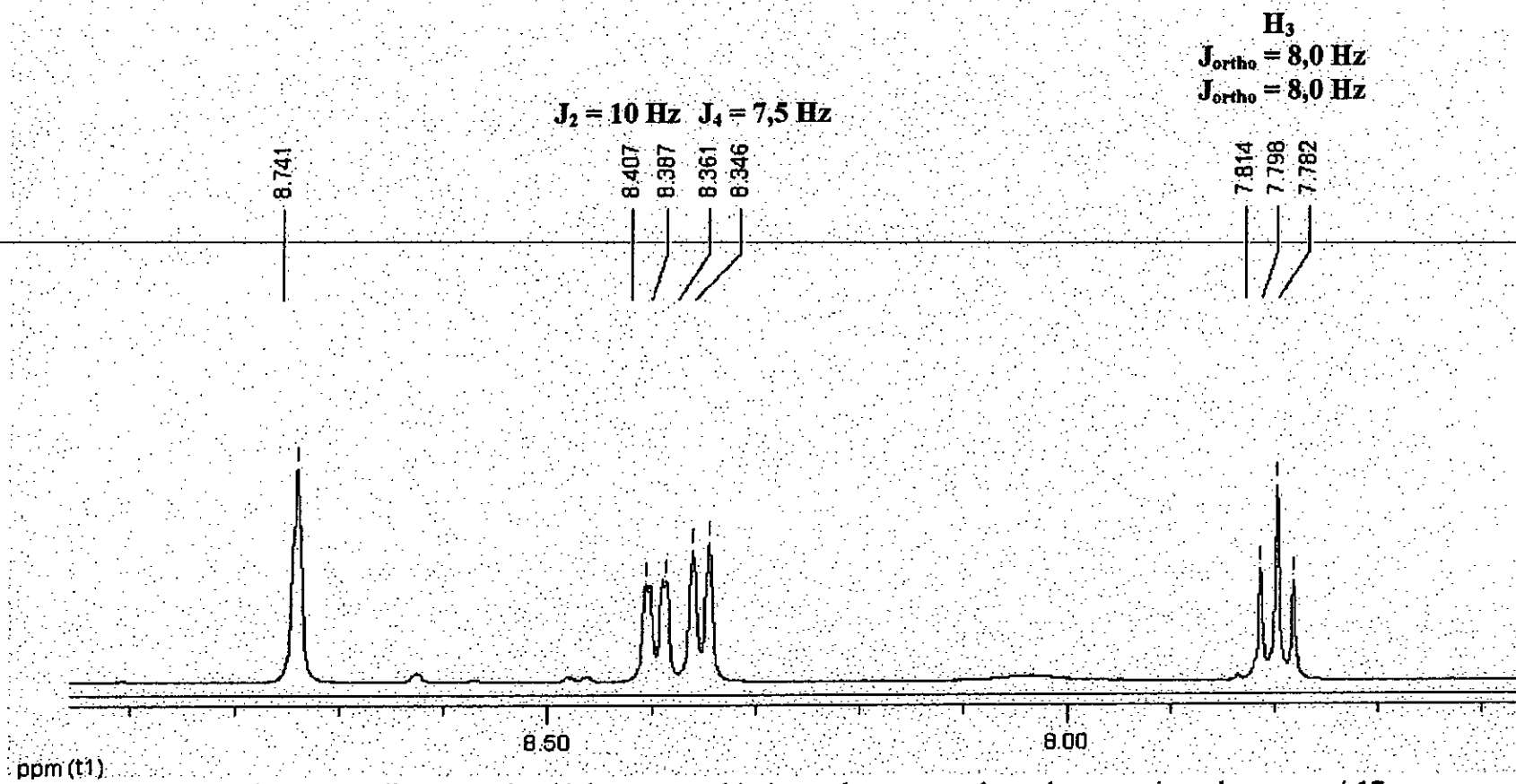
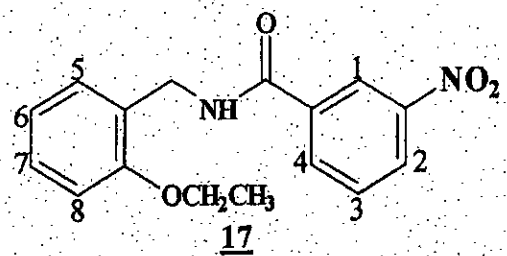


Fig. 96 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle aromatique du composé 17.

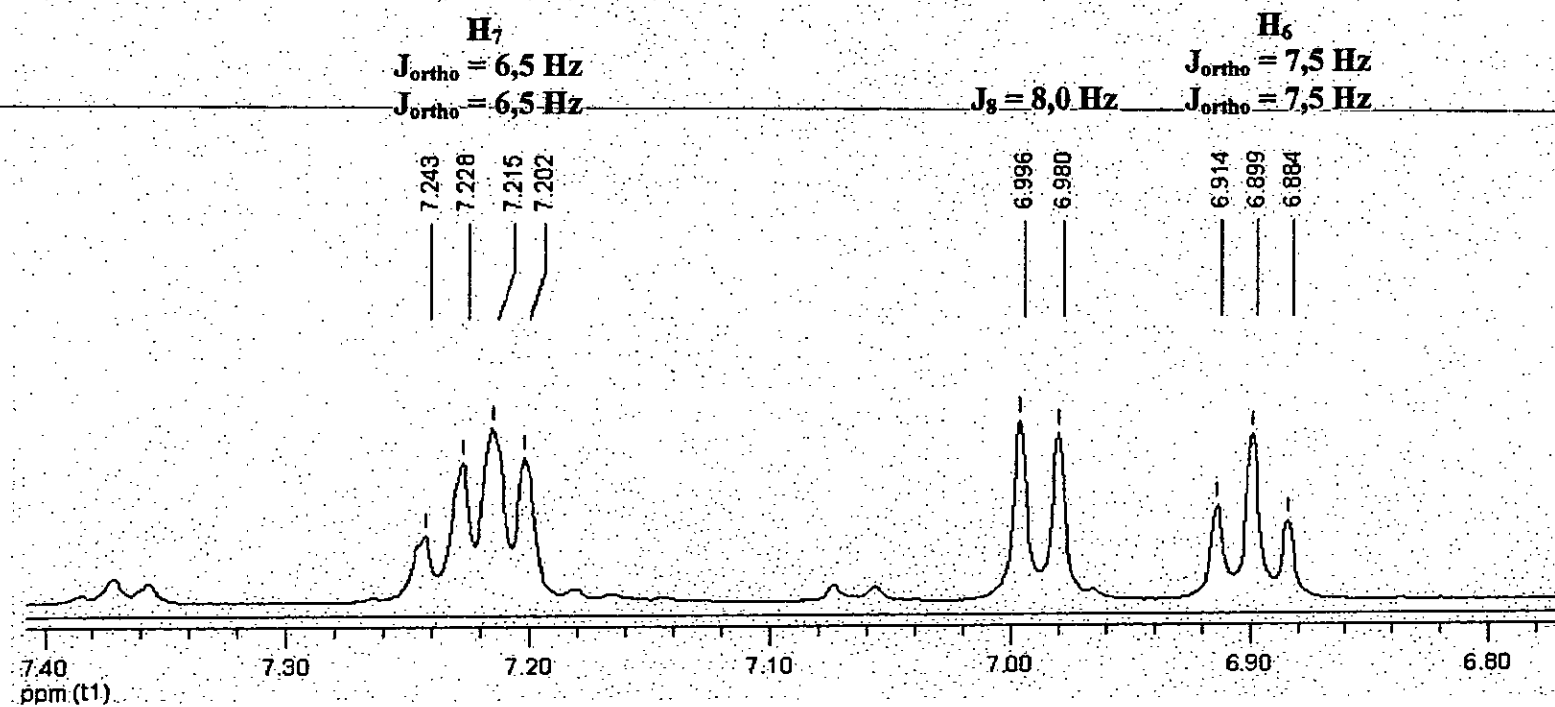
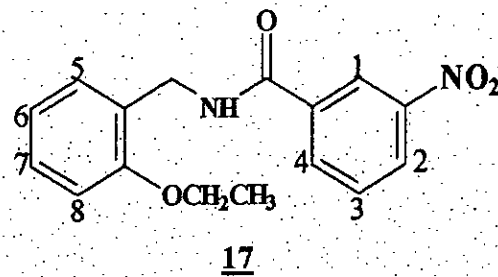


Fig. 97 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du cycle aromatique du composé 17.

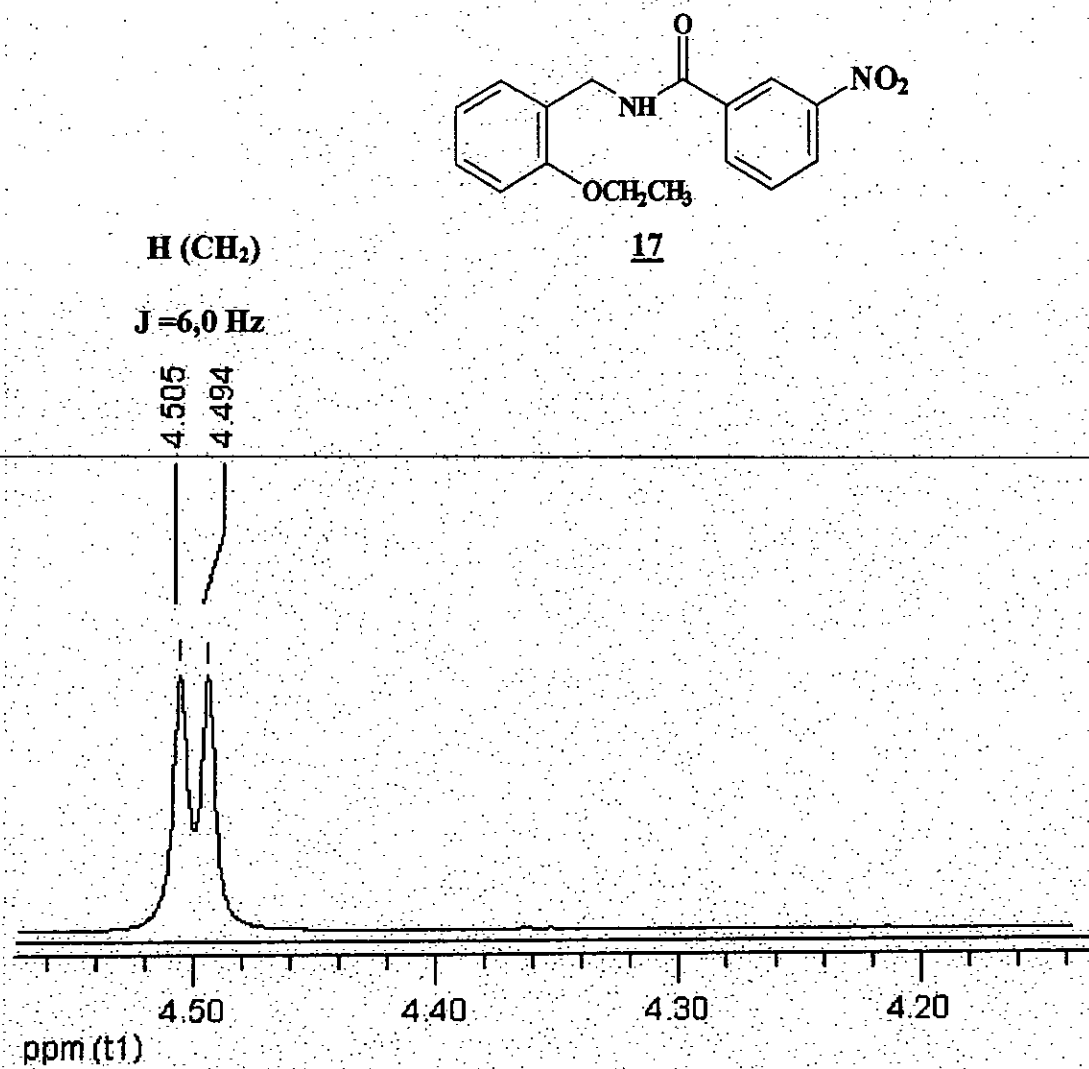
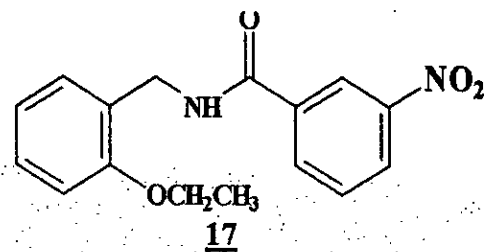


Fig. 98 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle lié à la fonction amide du composé **17**.



H (OCH₂)
J = 6,5 Hz
J' = 7,0 Hz
J'' = 7,0 Hz
4.099
4.086
4.072
4.058

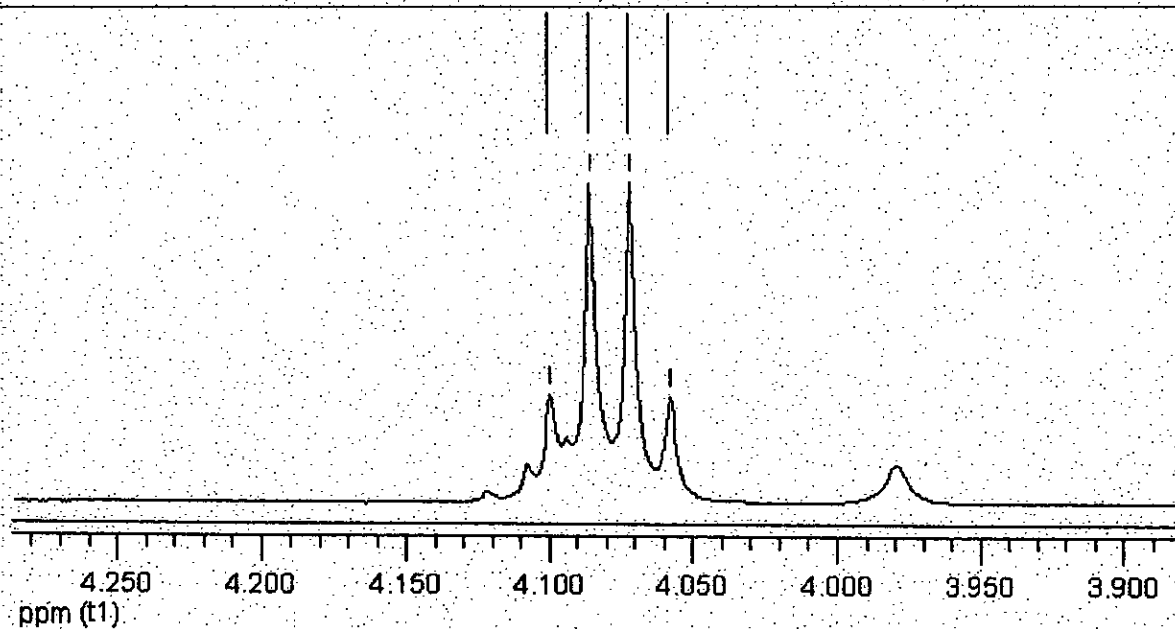
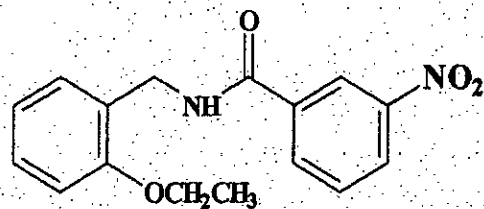


Fig. 99 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical éthyle du groupement éthoxyle du composé **17**.



17

H (CH₃)

J = 7,0 Hz

J' = 7,0 Hz

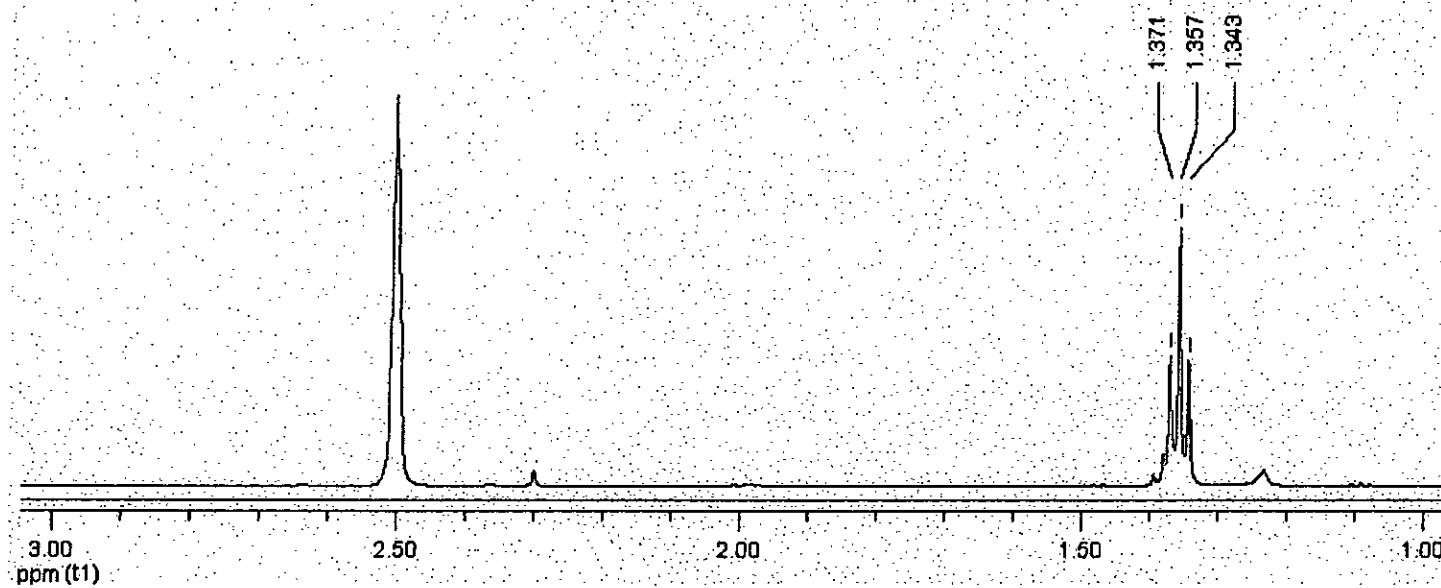


Fig. 100 : Agrandissement des déplacements chimiques des protons du radical méthyle du groupement éthoxyle du composé 17.

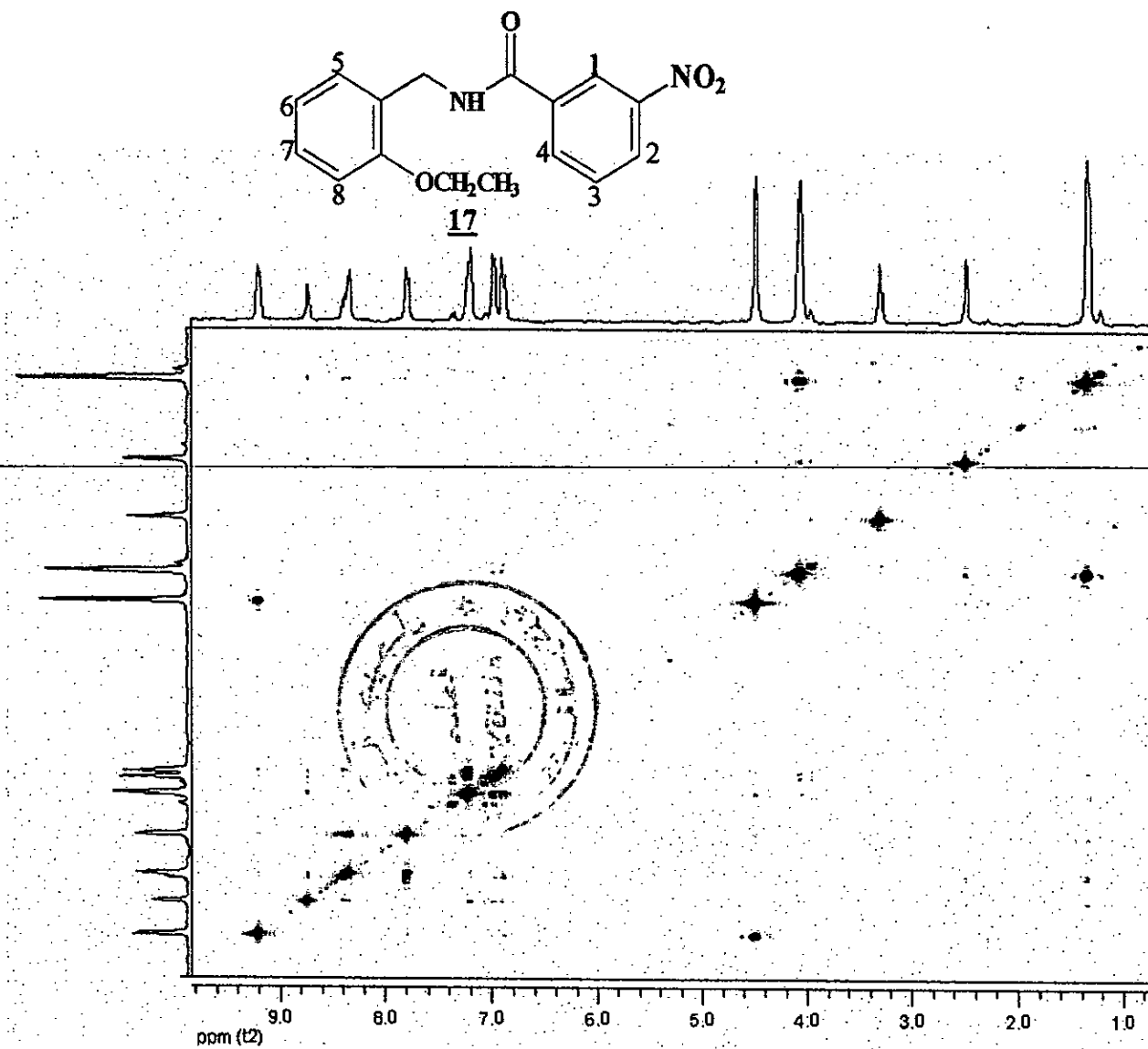


Fig. 101 : Spectre COSY du composé **17**.

Résumé :

Ce travail de recherche porte sur la synthèse d'analogues ouverts de dihydrobenzopyranes portant une fonction amide. La partie synthèse a abouti à la préparation de 17 molécules originales, dont les structures et la pureté ont été confirmées par spectroscopie IR de la RMN du proton et par la microanalyse. Ces molécules ont montré un effet diurétique très intéressant par voie orale et qui est plus faible par voie intrapéritonéale. En revanche, ces composés n'ont montré aucune activité sur la glycémie *in vivo* mais inhibent faiblement la sécrétion résiduelle d'insuline *in vitro*.

Ces résultats ouvrent la voie à des tests plus approfondis, notamment l'utilisation d'autres modèles biologiques soit *in vivo* soit *in vitro*. Il est envisagé aussi de préparer d'autres analogues pour faire une étude des relations structure-activité plus approfondie et plus élargie.

Mots clés : amide, dihydrobenzopyrane, canaux K_{ATP} , activateurs des canaux K_{ATP} , inhibiteurs des canaux K_{ATP} , simplification moléculaire, diabète DNID, effet diurétique, sécrétion résiduelle d'insuline.

المخلص

هذا البحث يعتمد على تحضير مماثلات مفتوحة الحاملة للوظيفة أميد. نتج عن قسم تحضير الجزيئات 17 مركب أصلي والتي قمنا بتحديد بنيتها الكيميائية عن طريق التحليل الطيفي و التحليل العنصري، هذه المركبات بينت أن لها تأثير قوى على إدرار البول عن طريق الفم و بدرجة أقل عند حقنها داخل الصفاق. و بالمقابل هذه المركبات لا تؤثر. يتنا على نسبة للجلوكوز في الدم. إن الدراسة بينت أن المركبات المصطنعة مثبطة للإنسولين.

هذه النتائج تفتح المجال لدراسات معمقة أمام استعمال نماذج بيولوجية أخرى و تحضير مماثلات أخرى لدراسة العلاقة "بنية-فعالية" بصور لوسع وأعمق.

الكلمات المفتاح : اللاميد، ثنائي هيدروبنزوبيران، قنوات البوتاسيوم الصمامة الـ ATP، منشطات قنوات البوتاسيوم K_{ATP} ، منشطات قنوات البوتاسيوم K_{ATP} ، التثبيط للجزيئي، التأثير المدر للبول لداء السكري، تثبيط الإنسولين.

Abstract

The aim of this research is the synthesis open analogues of dihydrobenzopyranes carrying an amide function. the synthesis has given 17 original molecules, whose structures and purity were confirmed by IR and 1H RMN spectroscopies and by microanalysis. These molecules showed an interesting diuretic effect by oral way but it was weaker by intraperitoneal way. On the other hand, these compounds didn't show any glycemic effect *in vivo*, and they slightly inhibited insulin secretion *in vitro*.

The results have opened the way to do deeper tests, in particular, the use of other biological models, *in vivo* and *in vitro*. It is also intended to prepare other analogues in order to enlarge the structure-activity study.

Keys words : amide, dihydrobenzopyrane, channel K_{ATP} , activators of K_{ATP} channels, inhibitors of K_{ATP} channels, simplification molecular, diabetes DNID, diuretics, residual insulin secretion.