

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



Faculté des sciences

Université de JIJEL



Département de chimie

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Magistère en chimie

Option : Chimie pharmaceutique

Présenté par

Kamel HARROUCHE

**Thème : SYNTHÈSE ET EVALUATION PHARMACOLOGIQUE
D'ANALOGUES DE BENZOTHIADIAZINE-1, 1-DIOXYDES
PORTANT UNE FONCTION SULFONYLTHIOUREE**

Soutenu publiquement le : 07 juillet 2007

devant les Membres du jury :

Dr. E. LEGHOUCI	M.C	Université de Jijel	Président
Dr. M. BELGHOBSI	M.C	Université de Jijel	Rapporteur
Dr. S. KHELILI	M.C	Université de Jijel	Examineur
Dr. A. YAHIA	M.C	C.U. Oum El Bouaghi	Examineur

جامعة جيجل
المكتبة TA/133
رقم الجرد:

REPUBLICQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

625/4



Faculté des sciences

Université de JIJEL



Département de chimie

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Magistère en chimie

Option : Chimie pharmaceutique

Présenté par

Kamel HARROUCHE



Thème : SYNTHÈSE ET EVALUATION PHARMACOLOGIQUE
D'ANALOGUES DE BENZOTHIADIAZINE-1, 1-DIOXYDES
PORTANT UNE FONCTION SULFONYLTHIOUREE

Soutenu publiquement le : 07 juillet 2007

devant les Membres du jury :

Dr. E. LEGHOUCI	M.C	Université de Jijel	Président
Dr. M. BELGHOBSI	M.C	Université de Jijel	Rapporteur
Dr. S. KHELILI	M.C	Université de Jijel	Examineur
Dr. A. YAHIA	M.C	C.U. Oum El Bouaghi	Examineur

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie Faculté des sciences et au laboratoire de recherche de pharmacologie et de phytochimie.

Je tiens à remercier le Dr. Essaid LAGHOUCI, Maître de conférences à l'université de Jijel, directeur de laboratoire de pharmacologie et de phytochimie de m'avoir accueilli dans son laboratoire et également d'avoir accepté de présider le jury.

J'exprime mon plus profond respect à Monsieur Mabrouk BELGHOBSI, maître de conférences à l'université de Jijel, chef de département de chimie, d'avoir accepté de diriger ce travail, et qui m'a accordé une grande autonomie pour la réalisation d'une partie de ce travail au laboratoire de chimie.

Je remercie le Dr. Smail KHELILI, Maître de conférences à l'université de Jijel pour son aide efficace. Je suis très reconnaissant envers lui pour ses conseils, sa compétence, son soutien et de m'avoir donné la chance qui m'a permis de tracer mon chemin dans la recherche. Je le remercie également d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Mes remerciements vont également à Monsieur Abdelouahab YAHIA, Maître de conférences au centre universitaire d'Oum El Bouaghi d'avoir accepter de juger ce travail.

Je remercie vivement Monsieur Mohamed YAKHLEF, Enseignant à l'université de Jijel de m'avoir effectué quelques spectres RMN pendant son période de stage à l'université de Saint Pétersbourg (Russie) et qui m'a apporté deux réactifs pour la synthèse de nos composés.

Un grand merci à mon collègue Moussa pour sa disponibilité au laboratoire dans les moments difficiles, pour sa patience, sa compréhension, sa fraternité et pour ses qualités humaines.

Je tiens particulièrement à remercier Mademoiselle Bouider Nafila, Enseignante à l'université de Jijel pour son aide efficace au moment de la réalisation du travail pratique,

J'adresse mes vifs remerciements aux ingénieurs et techniciens des laboratoires de chimie industrielle et de biologie Tarik, Bachir, Riad, Mohammed, Ziad, Yahia, Rachid, Souad, Samira pour leur aide précieuse et de m'avoir facilité l'accès aux laboratoires.

Je profite de l'occasion pour remercier mes collègues de magister Nadjib, Mounir, Nawal, Akila et Khaira pour leur respect qui m'a donné le sentiment d'être leur frère.

Enfin, toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin, trouvent ici mes meilleurs remerciements.

Sommaire

Page

Introduction et objectifs de la recherche	1
--	---

1^{ère} partie : Analyse bibliographique

A. Pharmacologie

1. Les diurétiques

1. 1. Généralités.....	3
1. 2. Rappel de la physiologie rénale.....	3
1. 3. Classification et principaux sites d'action des diurétiques.....	5
1. 3. 1. Diurétiques thiazidiques et apparentés.....	5
1. 3. 1. 1. Historique.....	5
1. 3. 1. 2. Relation structure-activité des thiazides.....	6
1. 3. 1. 3. Pharmacologie des diurétiques thiazidiques.....	7
1. 3. 1. 4. Indications des diurétiques thiazidiques.....	9
1. 3. 1. 5. Effets secondaires.....	10
1. 3. 2. Diurétiques inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.....	11
1. 3. 3. Diurétiques de l'anse de Henlé.....	12
1. 3. 4. Diurétiques épargnant le potassium.....	13
1. 3. 5. Autres diurétiques.....	14

2. Les canaux potassiques

2. 1. Généralités.....	16
2. 2. Modulation des canaux potassiques	18
2. 2. 1. Modulation endogène	18
2. 2. 2. Modulation exogène.....	18
2. 3. Les canaux potassiques sensibles à l'ATP	
2. 3. 1. Introduction.....	20
2. 3. 2. Structure des canaux potassiques sensibles à l'ATP.....	20

2. 3. 3. Les canaux K_{ATP} dans différents tissus et leurs modulations.....	23
2. 3. 3. 1. Les canaux K_{ATP} dans les cellules β -pancréatiques.....	23
2. 3. 3. 2. Les canaux K_{ATP} dans les cellules du muscle cardiaque.....	25
2. 3. 3. 3. Les canaux K_{ATP} neuronales.....	27
2. 3. 3. 4. Les canaux K_{ATP} du muscle lisse.....	27
2. 3. 4. Les ouvreurs des canaux K_{ATP} et leur affinité tissulaire.....	28
2. 3. 4. 1. Dérivés de l'acide nicotinique.....	28
2. 3. 4. 2. Les benzopyranes.....	29
2. 3. 4. 3. Les cyanoguanidines.....	30
2. 3. 4. 4. Les thioformamides.....	31
2. 3. 4. 5. Les benzothiadiazine-1,1-dioxydes.....	32

B. Partie chimique

1. Les benzothiadiazine-1,1-dioxydes

1. 1. Propriétés physico-chimiques.....	36
1. 2. Méthodes de synthèses.....	37
1. 2. 1. Condensation des acides carboxyliques.....	37
1. 2. 2. Condensation des anhydrides carboxyliques.....	38
1. 2. 3. Condensation des chlorures d'acyles.....	38
1. 2. 4. Condensation des aldéhydes.....	39
1. 2. 5. Condensation des orthoesters.....	39
1. 2. 6. Cyclisation à partir d'ortho-nitrobenzènesulfonamide.....	40

2. Les sulfonylthiourées

2. 1. Propriétés physico-chimiques.....	41
2. 2. Méthodes de synthèses.....	42
2. 2. 1. Synthèses à partir des sulfonamides.....	42
2. 2. 1. 1. Interaction avec les isothiocyanates.....	42
2. 2. 1. 2. Interaction avec l'acide isothiocyanique.....	43
2. 2. 1. 3. Interaction avec les thiourées substituées.....	43
2. 2. 1. 4. Interaction avec le disulfure de carbone et une amine.....	43
2. 2. 1. 5. Interaction avec le disulfure de carbone et le chloroformiate d'éthyle.....	44

2. 2. 2. Autres voies de synthèses.....	45
2. 2. 2. 1. Synthèse à partir des sulfonylcyanamides.....	45
2. 2. 2. 2. Interaction entre une sulfonylthiourée et une amine.....	45

2^{ème} partie : Partie expérimentale

1. Synthèse des molécules

1. 1. Stratégie de synthèse.....	46
1. 2. Schéma de synthèse des molécules.....	47
1. 3. Etude spectrale des composés synthétisés.....	51
1. 4. Partie expérimentale.....	55
1. 4. 1. Matériels et méthodes.....	55
1. 4. 2. Modes opératoires des composés intermédiaires.....	57
1. 4. 3. Modes opératoires des composés finals.....	59

2. Etude pharmacologique

2. 1. Matériels et méthodes.....	62
2. 2. Les dosages.....	64

3. Résultats et discussion 67

Conclusion et perspectives.....	92
--	-----------

Bibliographie	94
----------------------------	-----------

Annexes des tableaux	103
-----------------------------------	------------

Liste d'abréviations

ABC	Protéine liant l'ATP (ATP-Binding Cassette protein)
ADP	Adénosine diphosphate
ATP	Adénosine triphosphate
[ATP]_i	Concentration d'ATP intracellulaire
BK_{Ca}	Canal potassique calcium-dépendant à grande conductance
[Ca²⁺]_i	Concentration du calcium intracellulaire
CCM	Chromatographie sur couche mince
CCVD	Canal calcique voltage dépendant
CGRP	Peptide lié au gène calcitonine
Diaz	Diazoxide
DMA	Diméthylacétamide
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSO-d6	DMSO deutérié
DTM	Domaine transmembranaire
EDHF	Facteur d'hyper-polarisation des dérivés endothélium
E_K	Potentiel membranaire du potassium
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
GDP	Guanosine diphosphate
Gli	Glibenclamide
GMP_c	Guanosine monophosphate cyclique
GTP	Guanosine triphosphate
5HT	5-Hydroxy-tryptamine
IC₅₀	Concentration à 50 % de l'inhibition
IK_{Ca}	Canal potassique calcium-dépendant à moyenne conductance
K_A	Canal potassique voltage-dépendant transitoire sortant
K_{AA}	Canal potassique modulé par l'acide arachidonique
K_{Ach}	Canal potassique activé par l'acétylcholine
K_{ATP}	Canal potassique sensible à L'ATP
K_{IR}	Canal potassique voltage-dépendant à rectification entrante
K_v	Canal potassique voltage-dépendant à redresseur retardant

Mg-ADP	Complexe magnésium-ADP
Mg-ATP	Complexe magnésium-ATP
mV	millivolt
NBF	Site de fixation de nucléotide (nucleotid binding fold)
PCOs	Ouvreurs des canaux potassiques
PPM	Partie par million
pS	Picosimens
PTH	Hormone parathyroïdienne
R_f	Rapport frontal
SK_{Ca}	Canal potassique calcium-dépendant à basse conductance
SNC	Système nerveux central
STM	Segment transmembranaire
SUR	Récepteur sulfonylurée (sulfonylurea receptor)
THF	Tetrahydrofurane
TMS	Tetraméthylsilane
VIP	Peptide intestinal vasoactif

Introduction
Et
Objectifs de la recherche

Introduction et objectifs de la recherche :

Les diurétiques sont devenus le premier geste du traitement de l'hypertension et ceci malgré l'avènement successif de trois nouvelles classes d'antihypertenseurs à savoir :

les β -bloqueurs, Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et les antagonistes du calcium.

Le développement de la prescription des diurétiques s'est accompagné d'une meilleure connaissance du fonctionnement du néphron et des mécanismes très complexes régulant le mouvement des ions à travers les membranes des cellules.

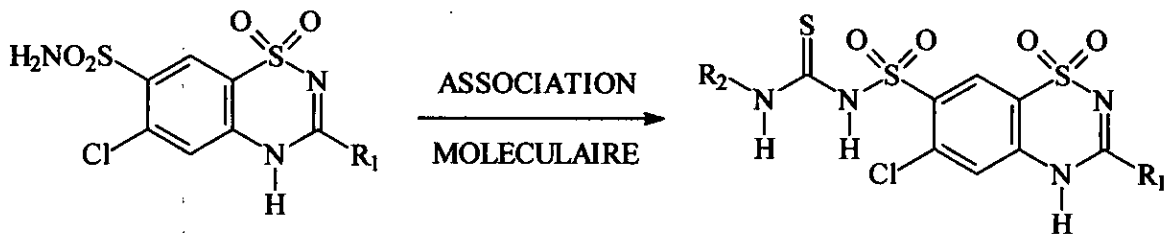
Les benzothiadiazines appelés communément thiazides constituent une classe importante des agents thérapeutiques utilisés dans le contrôle de l'hypertension artérielle par une augmentation de la sécrétion du chlorure de sodium et de l'eau (hydrochlorothiazide), ou par une vasodilatation comme le cas du diazoxide.

Ces composés sont également employés pour traiter diverses formes d'hypoglycémie par l'activation des canaux potassiques sensibles à l'ATP, et l'inhibition de la sécrétion de l'insuline.

Par ailleurs, les sulfonylthiourées obtenues par des substitutions bioisostériques par le remplacement de la fonction urée des sulfonylurées par une fonction thiourée montrent des effets puissants comme diurétiques, en outre ils sont des bloqueurs des différents canaux potassiques sensibles à l'ATP, dans lesquels ils occupent les récepteurs spécifiques des sulfonylurées [1,2].

En revanche dans les cellules cardiaques, des études récentes montrent que les sulfonylthiourées sont des bloqueurs sélectifs des canaux potassiques sensibles à l'ATP sans production d'effets secondaires sur le glucose du sang et le système cardiovasculaire [3].

Dans ce travail, nous nous sommes tout d'abord attachés à synthétiser des dérivés de l'hétérocycle 4H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde sur lequel nous avons fixé de façon covalente une fonction sulfonylthiourée (schéma 01).

**Schéma 01**

En effet, des travaux récents ont prouvé que l'association d'une benzothiadiazine et d'une fonction sulfonyle a donné des composés hybrides dotés de propriétés diurétiques et vasodilatatrices très intéressantes [4,5,6,7].

Ces molécules hybrides vont être testées dans le but d'évaluer leurs effets sur la diurèse et sur la glycémie.

Ces tests vont être soutenus par le dosage du sodium, du potassium, du calcium et de l'acide urique urinaires.

L'évaluation de l'activité pharmacologique sera faite sur un modèle d'animaux de laboratoire (in vivo) par l'utilisation des rats de type Wistar Albinos.

1^{ère} Partie

Analyse bibliographique

A. Pharmacologie

1. Les diurétiques :

1. 1. Généralités :

Les diurétiques déclenchent une augmentation de l'émission d'urine (diurèse). Au sens strict, il s'agit de substances qui agissent à différents niveaux de la surface luminale des cellules du tubule rénale, principalement en raison de l'inhibition de la réabsorption d'eau et de chlorure de sodium. Cet effet a pour conséquence la diminution de la volémie et de la surcharge sodique de l'organisme [8,9].

Leurs indications principales concernent la baisse de la tension artérielle dont ils sont des médicaments de choix. Déjà à des doses faibles, ils diminuent les résistances périphériques, et peuvent ainsi abaisser le débit cardiaque et la capacité de travail de l'organisme d'où leurs utilisations dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. D'autres indications également sont possibles tel que le traitement des œdèmes, qui correspondent à un gonflement des tissus dû à une augmentation de leur contenu en liquide localisé dans l'espace extracellulaire (volume interstitiel).

Leurs effets indésirables sont : La déshydratation favorisée par la prescription prolongée ou des posologies élevées des diurétiques, l'hypokaliémie, et l'hyponatrémie [10,11].

1. 2. Rappel de la physiologie rénale :

Le principal rôle des reins est l'excrétion sélective des diverses substances afin que la composition chimique du plasma sanguin et donc de l'espace extracellulaire soit maintenue constante. La régulation de l'équilibre hydroélectrolytique et de l'équilibre acido-basique est contrôlée par l'excrétion de deux catégories de substances :

- Les résidus et les déchets du métabolisme qui ne sont plus utilisés : l'urée, l'acide urique...
- Les substances physiologiquement essentielles telles que les ions sodium, potassium, calcium, L'eau, etc. [12].

Le rein est composé d'environ un million de néphron, il reçoit près de 20 % du débit cardiaque, ce qui représente une perfusion spécifique d'environ 4 ml/g de rein par minute.

Le néphron, unité fonctionnelle du rein, remplit trois fonctions principales :

la filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion tubulaire (Fig.01).

► **La filtration glomérulaire** : Le filtre glomérulaire normal est perméable à toutes les molécules dont le poids moléculaire est inférieur à 68000 daltons. La filtration est un processus passif qui dépend de la concentration des constituants de part et d'autre du filtre et du débit sanguin. Le volume filtré par les reins est de 125 ml / min soit 180 litres par jour [12,13].

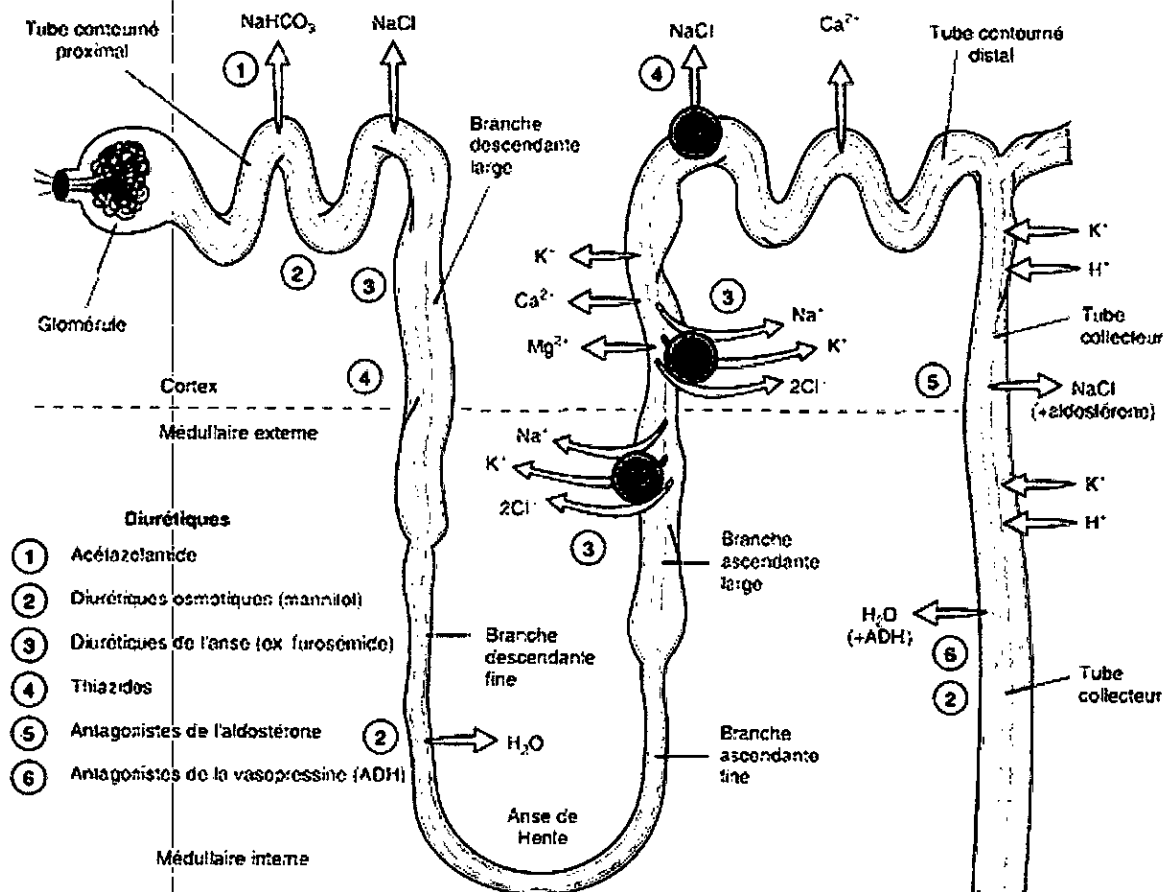


Fig. 01 : Schéma du néphron et les sites d'action des diurétiques [9].

► **La réabsorption tubulaire** : La réabsorption d'eau est comprise entre 99 % et 85 % du débit de filtration glomérulaire. Au niveau du tube contourné proximal, le site principal de la réabsorption de l'eau, 65 % du sodium est activement réabsorbé vers le plasma qui entraîne une réabsorption passive de l'eau. A ce niveau il y a la réabsorption aussi du bicarbonate, du sulfate, du glucose, de divers acides et acides aminés. Le potassium y est également réabsorbé mais à une concentration beaucoup plus faible que le sodium. Au niveau de l'anse de Henlé, la réabsorption de l'eau suit un transport passif dans la branche descendante, et une réabsorption active du sodium, potassium, et de chlore dans la branche ascendante.

La partie large de l'anse de Henlé est imperméable à l'eau, environ 25 % du sodium filtré y est réabsorbé. Au niveau du tube distal, la réabsorption du sodium est de 10 % dans la première partie, dans la deuxième partie la réabsorption est favorisée seulement par l'aldostérone. Au niveau du tube collecteur, la réabsorption de l'eau se fait en présence de l'hormone antidiurétique, avec un échange ionique entre le sodium et le potassium [12,13].

La sécrétion tubulaire : Dans le tube proximal il y a la sécrétion d'ions hydrogène et de nombreux médicaments à fonction acides : diurétiques thiazidiques, pénicilline, indométacine, acide salicylique, ainsi que la sécrétion de médicaments à fonction basiques : histamine, thiamine, choline, quinine, morphine, l'amiloride. Pas de sécrétion au niveau de l'anse de Henlé. Au niveau du tube distal, il y a la sécrétion d'ions hydrogène, ammonium, et potassium. Une surcharge de chlorure de potassium peut entraîner une compétition entre l'ion potassium et l'ion hydrogène pour être secrétés dans la lumière du tubule en échange du sodium. L'augmentation de l'élimination du potassium au détriment de l'ion hydrogène conduit à l'acidose plasmatique et alcalinisation des urines, le phénomène inverse s'observe en cas de carence en potassium [12,13].

1. 3. Classification et principaux sites d'action des diurétiques :

1. 3. 1. Diurétiques thiazidiques et apparentés :

Ce sont ceux qui nous intéressent dans cette étude.

1. 3. 1. 1. Historique :

Les premiers diurétiques efficaces du 20^{ème} siècle étaient les organomercuriques, leurs utilisations clinique était efficace seulement par injection, cependant leurs utilisations prolongée a eu comme conséquence des effets secondaires toxiques. Vers la moitié du 20^{ème} siècle, les affections cardiovasculaires avaient surpassé les maladies infectieuses comme principale cause de mort. L'hypertension artérielle de cause inconnue, était l'une des problèmes cardiovasculaires. Des efforts furent focalisés pour la première fois sur la mise au point de traitement de la maladie du cœur. La découverte de médicaments inhibiteurs de l'anhydrase carbonique était d'incroyable importance pour le traitement de l'hypertension.

Cette famille de diurétiques était largement répondue, mais elle a eu des inconvénients sérieux tel que la perte de bicarbonates menée à l'acidose métabolique. Les scientifiques ont espérés développer un agent empêchant la réabsorption du sodium et des ions chlorures dans le rein

et l'augmentation de la production d'urine. Les chercheurs chez Merk développèrent le chlorothiazide annonçant une nouvelle ère de médicaments diurétiques, ils les ont appelés les thiazides.

La découverte des thiazides a fait une révolution dans le traitement de l'hypertension et les œdèmes. Ils ont été efficaces par voie orale remplaçant ainsi rapidement les mercuriels et les inhibiteurs de l'anhydrase carboniques [14,15].

1. 3. 1. 2 . Relations structure-activité des thiazides :

Le chlorothiazide est le prototype des diurétiques thiazidiques : c'est un 6-chloro-7-sulfamoyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde. Les diurétiques thiazidiques se caractérisent par la présence d'un atome d'halogène ou d'un groupe trifluorométhyle en 6 et d'un groupe sulfonamide en 7. Les modifications structurales réalisées sur la tête de série ont porté essentiellement sur, la saturation de la double liaison entre 3 et 4, et l'introduction de substituant sur l'azote 2 et / ou le carbone 3 [13]. De nombreux dérivés thiazidiques ont été synthétisés dans le but d'étudier leur activité diurétique (Schéma 02).

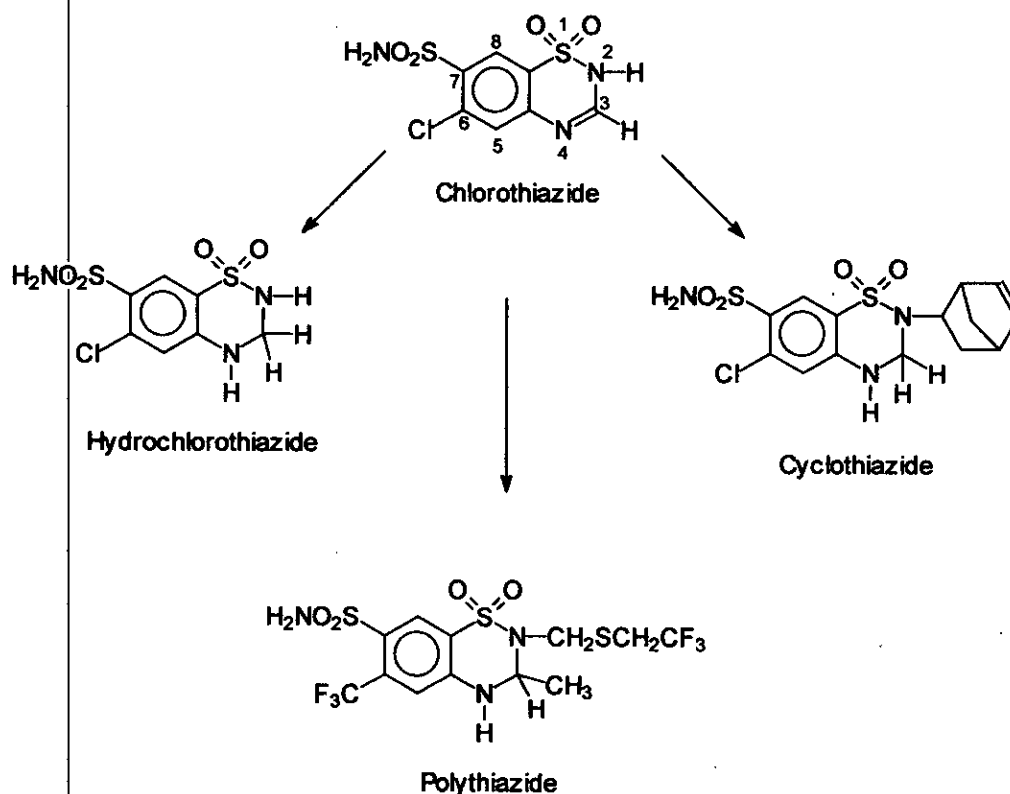


Schéma 02

1. 3. 1. 3. Pharmacologie des diurétiques thiazidiques :

Les thiazides agissent essentiellement par l'inhibition du cotransport Na^+/Cl^- au niveau du premier segment du tube contourné distal (face endo-luminale des cellules du tube contourné distal). Ils n'inhibent pas la réabsorption du calcium, cette dernière étant modulée par l'hormone parathyroïdienne (PTH). L'existence d'un site d'action secondaire au niveau proximal a été reliée à leur capacité d'inhibition de l'anhydrase carbonique (Fig. 02) [9,13].

L'excrétion des ions sodium, chlore, potassium, et magnésium est augmentée, mais à un degré moindre que celle des bicarbonates. Les urines sont acides et peuvent être isotoniques.

L'absorption intestinale de ces diurétiques, rapide et satisfaisante, est de 60 % à 80 %.

La cinétique de l'effet étant souvent identique après injection intraveineuse, ils ne sont utilisés que par voie orale.

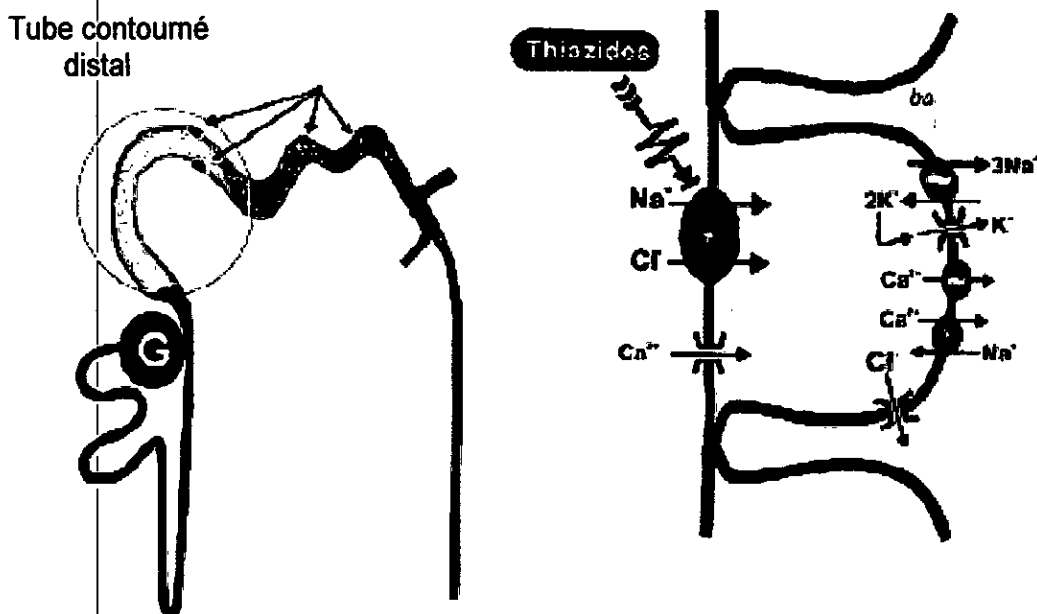


Fig. 02 : mécanisme d'action des diurétiques thiazidiques.

L'effet diurétique se manifeste lentement et devient maximal entre 4 et 6 heures. La durée moyenne d'action étant de 12 à 24 heures. Ce sont donc des diurétiques faciles à manier du fait du caractère lent et prolongé de leur action. Ces médicaments passent à travers la membrane placentaire et dans le lait maternel ; cependant la dose ingérée par l'enfant reste inférieure à 1 % de celle administrée à la mère.

La présence de substituants liposolubles sur l'hétérocycle en position 2 et / ou 3, entraîne un taux de liaison plus important aux protéines plasmatiques. La plupart de ces molécules possèdent une forte capacité de liaison aux hématies (tableau 01). Elles se lient à l'anhydrase carbonique selon un mode compétitif et réversible. Cette association n'entraîne pas cependant de manière systématique une inactivation de cette enzyme.

Tous les thiazides sont résorbés lorsqu'ils sont administrés par voie orale, mais présentent des différences dans leur métabolisme. Ils sont sécrétés par le système sécrétoire des acides organiques et entrent en compétition avec la sécrétion de l'acide urique [9,12].

Tableau 01 : Quelques données pharmacologiques des diurétiques thiazidiques et apparentés [13,16].

Thiazide	Dose per os (mg)	Durée d'action (h)	Fixation aux PP(%)	Elimination urinaire (%)
Chlorothiazide	500	1 - 2	40-45	92
Hydrochlorothiazide	75	2 - 3	66	70
Hydrofluméthiazide	100	6 - 25	80	85
Bendrofluméthiazide	10	2 - 5	95	>98
Polythiazide	1	26	85	25
Chlortalidone	100	24 - 55	75	45

1. 3. 1. 4. Indications des diurétiques thiazidiques :

L'hypertension artérielle : Deux mécanismes ont été avancés pour expliquer l'effet antihypertensif des thiazides : le premier implique un effet d'épuisement de sodium, tandis que le deuxième montre que les thiazides agissent par un mécanisme vasodilatateur qui est indépendant de l'effet salurétique. Ce dernier effet a été constaté sans qu'il ait diurèse significative, le diazoxide constitue un agent de cette classe (antihypertenseur vasodilatateur) [17].

Des études récentes sur les diurétiques offrent plus d'espoir à ceux qui souffrent de l'hypertension. Les résultats montrent que les diurétiques sont parmi les médicaments dont le rapport bénéfice/ danger reste le mieux établi dans le traitement de l'hypertension artérielle modérée, sans complications rénales, oculaires, neurovasculaires ou cardiaques, que les drogues nouvelles et plus coûteuses, en plus ils sont les plus probables à empêcher l'arrêt du cœur. Ces études suggèrent que les médecins devraient commencer le traitement de l'hypertension avec un diurétique de type thiazidique ou ajouter un diurétique à leur régime [18,19,20].

► **L'insuffisance cardiaque :** La mise en place d'un régime désodé associé au repos physique constitue la première mesure hygiénodététique garantissant le succès d'une thérapeutique diurétique et éventuellement digitalique de l'insuffisance cardiaque. Pour un traitement d'entretien, il est préconisé de débiter par un thiazide à faible dose en traitement discontinu : 3 jours par semaine. En dépit de la réduction continue de la tension artérielle par un traitement avec le chlorothiazide le débit cardiaque est réduit en une semaine, il devient normale après un ou plus d'un mois de traitement continu [15,21].

► **Insuffisance rénale :** Les diurétiques thiazidiques (à l'exception de la métalazone) cessent d'être actifs quand le débit de filtration glomérulaire s'abaisse à 20 ml /min. ils sont associés aux diurétiques de l'anse, en cas d'échec d'induction de la déplétion volémique, mais cela nécessite une surveillance attentive pour en éviter les effets secondaires [13,16].

Autres indications : Les diurétiques thiazidiques, surtout celles à longue durée d'action, sont utilisés pour le traitement du diabète insipide ; leurs emplois dans le cas d'hypercalciurie est possible, car ils provoquent une réduction de l'élimination du calcium [13].

1. 3. 1. 5. Effets secondaires :

- **L'hypokaliémie** : a cause de l'utilisation fréquente des diurétiques thiazidiques, l'hypokaliémie demeure probablement l'anomalie électrolytique rencontrée le plus souvent en clinique. On observe une hypokaliémie lorsque la concentration plasmatique de potassium est inférieure à 3,5 mmol/l. Elle peut être à l'origine de crampes musculaires, de constipation, voire d'arythmie cardiaque particulièrement chez les malades digitalisés et justifie l'apport de KCl par voie orale ou l'association à un diurétique épargnant le potassium [13,17].
- **L'hyperuricémie** : souvent sans traduction cliniques, n'apparaît qu'après un traitement prolongé ; les doses orales bloquent les mécanismes de transport d'acide urique (urate) dans les tubules rénaux ; elle peut nécessiter la prescription d'un uricolytique chez un malade goutteux [17].
- **L'hyperglycémie** : elle survient surtout chez les sujets diabétiques, favorisée par la déplétion potassique causé par les thiazides.

L'emploi de fortes doses de diurétiques thiazidiques permet d'observer les effets secondaires suivants :

- Déshydratation extra cellulaire,
- Insuffisance rénale aigue,
- Alcalose métabolique,
- Hypercalcémie,
- Troubles du rythme cardiaque[13,17].

1. 3. 2. Diurétiques inhibiteurs de l'anhydrase carbonique :

L'acétazolamide est le chef de file de cette classe (Fig. 03). L'activité diurétique reste modeste et ces substances conservent un intérêt surtout du fait de leurs effets sur l'équilibre acido-basique et de leurs actions extra-renaes [13].

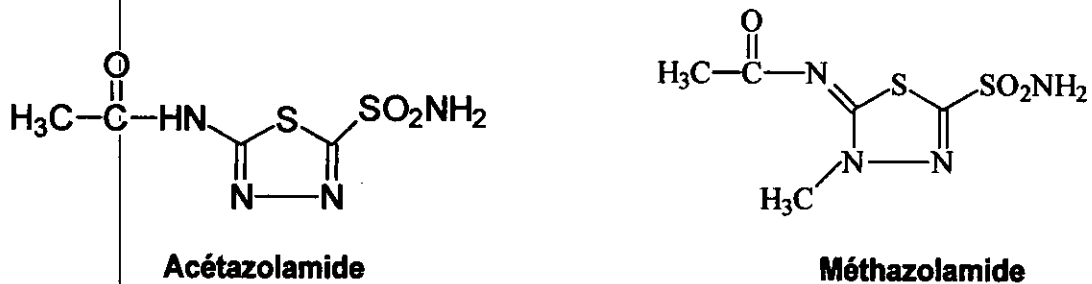


Fig. 03 : Structure de quelques inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

L'acétazolamide augmente la diurèse par l'inhibition de l'anhydrase carbonique au niveau du tube contourné proximal. Il réduit la production intracellulaire d'ions H^+ et limite de ce fait l'approvisionnement en ion H^+ du transporteur Na^+/H^+ situé dans la membrane apicale. Un risque d'acidose pourrait survenir à cause de l'élimination accrue des ions HCO_3^- (Fig. 04).

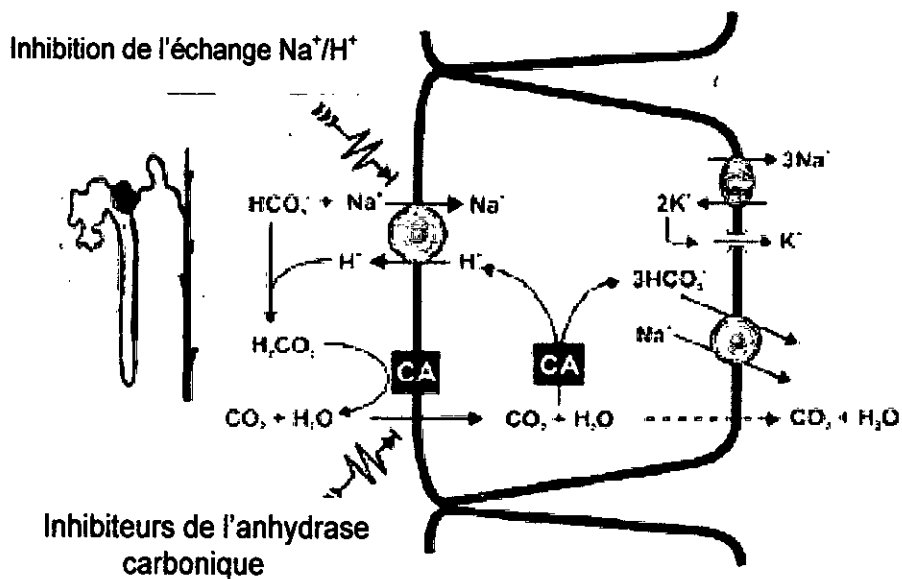


Fig. 04 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

1. 3. 3. Diurétiques de l'anse de Henlé :

Ils agissent en éliminant de l'eau, du sodium, du potassium, du chlore, et très peu de bicarbonates. L'action salidiurétique se manifeste essentiellement au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé par l'inhibition du cotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ (Fig.05). Cette inhibition provoque une augmentation associée de l'excrétion de Mg^{2+} et de Ca^{2+} .

Les diurétiques de l'anse sont rapidement résorbés par voie orale et atteignent la lumière tubulaire rénale soit par filtration glomérulaire soit par sécrétion tubulaire. 50 % de la dose du furosémide administrée est excrétée sous forme active dans les urines [9,16].

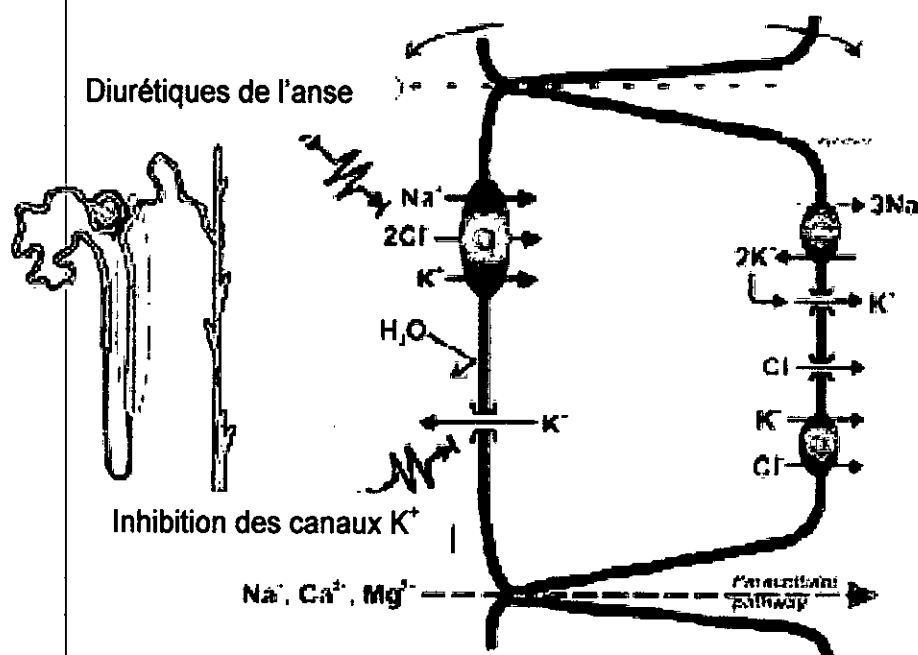


Fig. 05 : Mécanisme d'action des diurétiques de l'anse.

Le torasémide et ses dérivés sulfonylurées représentent une nouvelle classe de diurétiques capable d'inhiber la réabsorption de NaCl dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. Le torasémide est un diurétique très puissant. L'élimination de potassium est moins importante relativement au furosémide [22,23].

Une série de sulfonylthiourées a été obtenue par une substitution isostérique de la fonction urée du torasémide en thiourée correspondante. Ces nouvelles substances représentées par le BM20 (Fig. 06), ont une action rapide dans les deux premières heures après une administration par voie orale [1].

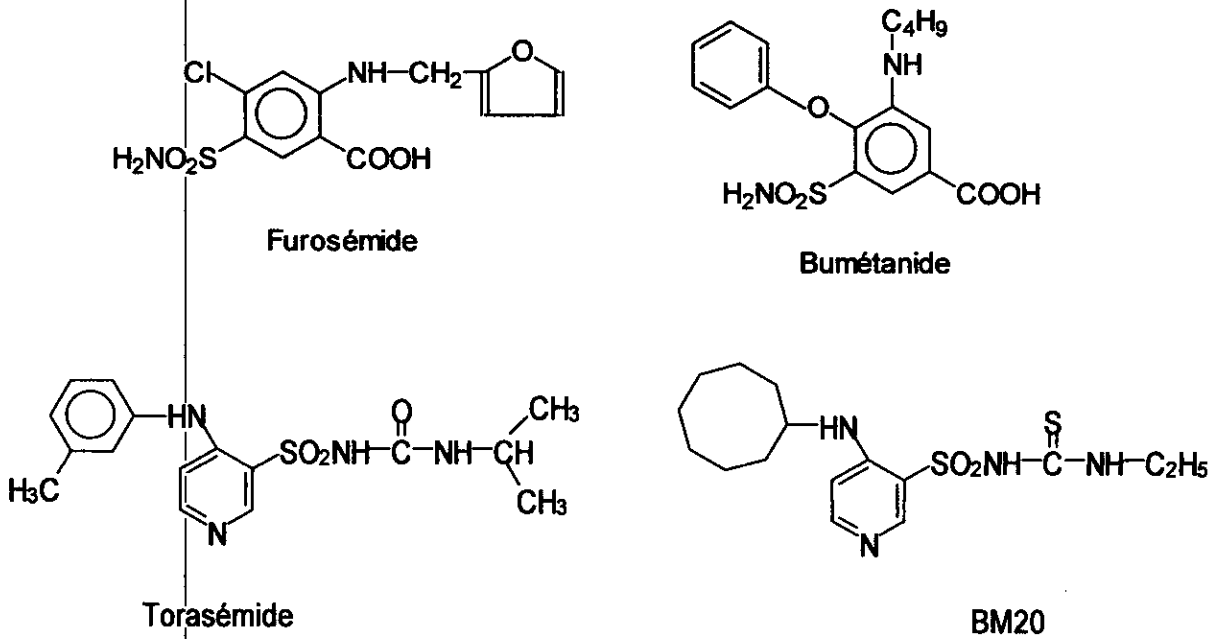


Fig. 06 : Structures chimiques de quelques diurétiques de l'anse.

1. 3. 4. Diurétiques épargnant le potassium :

Les diurétiques épargnant le potassium agissent au niveau du tube contourné distal et de la portion initiale du tube collecteur. Ils inhibent la sécrétion tubulaire du potassium et ne sont que faiblement natriurétiques (Fig. 07). Ils sont utilisés le plus souvent, associés à des diurétiques hypokaliémiants comme les thiazidiques, ou à d'autres antihypertenseurs [13].

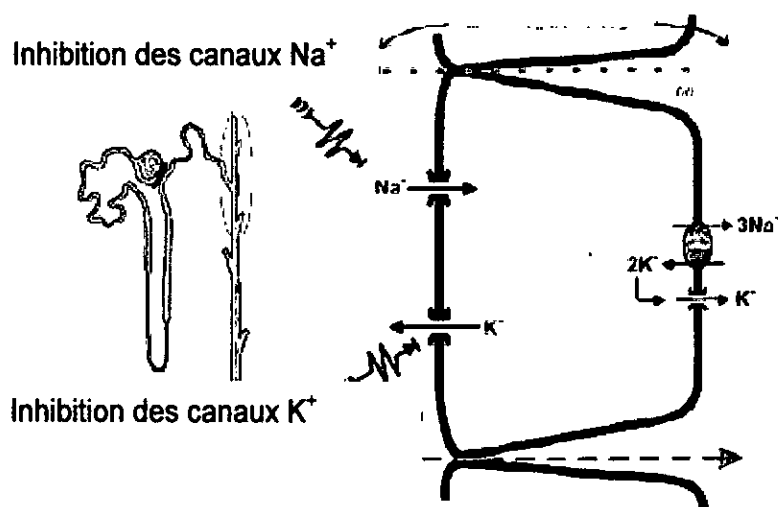
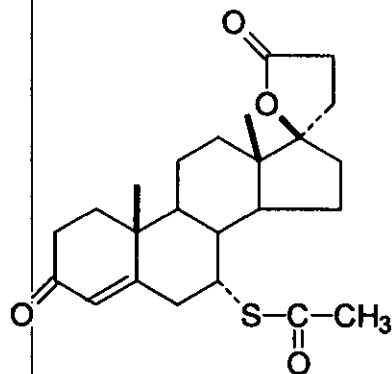


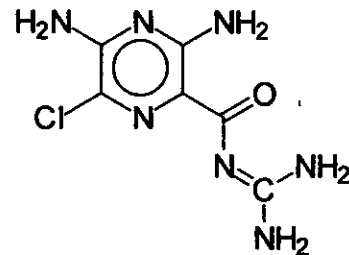
Fig. 07 : Mécanisme d'action des diurétiques épargnant le potassium.

Les diurétiques épargnant le potassium appartiennent à deux séries chimiques (Fig. 08) :

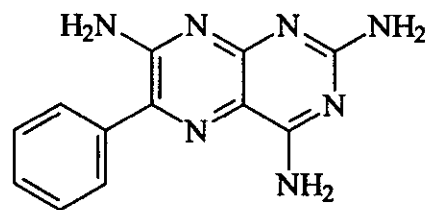
- les diurétiques stéroïdiens, antagonistes de l'aldostérone, ou spiro lactones.
- les diurétiques non stéroïdiens constitués essentiellement par l'amiloride et le triamterène.



Spironolactone



Amiloride



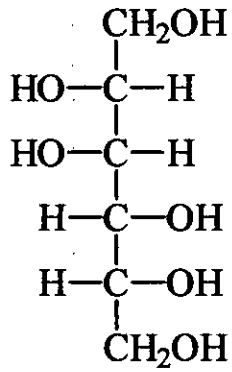
Triamterène

Fig. 08 : Structures chimiques de quelques diurétiques épargnant le potassium.

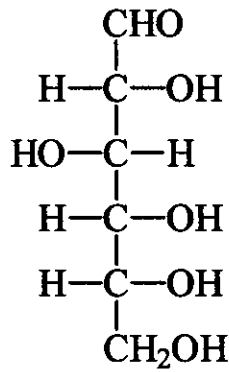
1. 3. 5. Autres diurétiques :

- **Diurétiques osmotiques** : L'urée, le glucose, l'isosorbide ou le mannitol sont librement filtrés au niveau glomérulaire, subissant une faible réabsorption, et s'accumulent dans le lumen. Ils contribuent donc à l'osmolarité urinaire. Le mannitol est le plus utilisé.

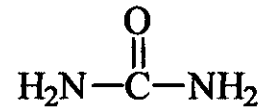
Parmi les trois dérivés xanthiques naturels (théophylline, théobromine, caféine) qui exercent une activité diurétique, la théophylline reste le composé le plus utilisé (Fig. 09).



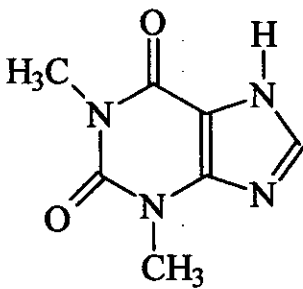
Mannitol



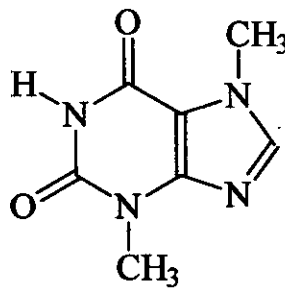
Glucose



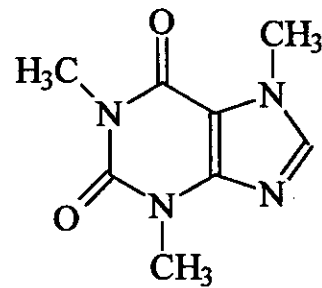
Urée



Théophylline



Théobromine



Caféine

Fig. 09 : structures chimiques des diurétiques osmotiques et des dérivés xanthiques.

2. Les canaux potassiques :

2. 1. Généralités :

Les canaux ioniques sont des protéines membranaires qui assurent le passage de un à cent millions d'ions par seconde. Ils jouent un rôle essentiel, principalement dans le bon fonctionnement, et le maintien du potentiel de repos des cellules. Le potentiel d'action des cellules nerveuses et musculaires apparaît quand un canal ionique situé à la surface de ces cellules est ouvert par un signal chimique envoyé par un neurone adjacent [24,25].

La structure et la fonction des canaux ioniques sont demeurées longtemps méconnues, en raison de leur faible densité et du fait que ce sont des protéines membranaires intrinsèques qui se prêtent mal à la purification. L'identification de ces protéines a débuté par les travaux de Hodgkin et Huxley qui publiaient en 1952 la première caractérisation des mécanismes ioniques de l'excitation des cellules neuronales. Il fallut cependant attendre plus de 30 ans, avec la mise au point de la méthode du patch clamp, pour confirmer que les courants ioniques dans les cellules excitables sont produits lors de l'ouverture et de la fermeture de protéines-pores qui laissent spécifiquement passer des ions. Avec le déploiement spectaculaire des techniques de clonage et de biologie moléculaire dans les années 90, les structures primaires de nombreux canaux ioniques ont été identifiées [26].

Roderick Mackinnon provoqua la surprise dans l'ensemble de la communauté scientifique lorsqu'il réussit, avec son équipe de recherche, à déterminer la structure spatiale d'un canal sélectif aux ions potassiques en 1998. ces travaux ont permis pour la première fois, à l'échelle atomique, pourquoi les canaux potassiques peuvent si bien discriminer les ions K^+ des autres ions et distinguer les processus de diffusion des ions dans un canal [27,28].

Les canaux potassiques et leurs modulations sont devenus récemment une cible attrayante pour la recherche expérimentale et clinique. Ils sont très nombreux et forment la classe la plus abondante des canaux ioniques, au moins 16 types et beaucoup plus de sous-types ont été décrits jusqu'ici (tableau 02).

Les canaux potassiques ont une structure multimérique comportant généralement 4 sous-unités identiques α portant la fonction canal (pore ionique), associées à une ou plusieurs sous-unités régulatrices transmembranaires ou cytosoliques. Chaque sous-unités α comporte 2,4,6, ou 7 hélices transmembranaires. La diversité structurale des canaux potassiques est associée à une diversité fonctionnelle :

ceux intervenant dans la repolarisation sont dépendants du potentiel ; certains peuvent servir

d'effecteurs lors de la stimulation de récepteurs membranaires couplés aux protéines G ; d'autres sont réglés via la concentration cytosolique de Ca^{2+} ou d'ATP [29,30].

Tableau 02 : Principaux types et sous-types de canaux potassiques [27].

Type de canaux	Sous-types	Conductance (pS)
Canaux Potassiques voltage-dépendants	<ul style="list-style-type: none"> - Canaux à redresseurs retardant (K_V) (Delayed rectifier) - Canaux à rectification entrante (K_{IR}) (Inward rectifier) - Canaux transitoires sortants (K_A) (Transient outward rectifier) 	<p style="text-align: center;">5-60</p> <p style="text-align: center;">5-30</p> <p style="text-align: center;">20</p>
Canaux potassiques Sensibles aux ligands	<ul style="list-style-type: none"> • Canaux potassiques sensibles aux ions Ca^{+2} : <ul style="list-style-type: none"> - Canaux à grande conductance (BK_{Ca}) - Canaux à moyenne conductance (IK_{Ca}) - Canaux à basse conductance (SK_{Ca}) • Canaux potassiques régulés par des Ligands : <ul style="list-style-type: none"> - Canaux potassiques sensibles à l'ATP (K_{ATP}) - canaux potassiques modulés par l'acide arachidonique et acides gras (K_{AA}) - Canaux potassiques activés par l'acétylcholine (K_{ACh}) 	<p style="text-align: center;">100-250</p> <p style="text-align: center;">18-50</p> <p style="text-align: center;">10-14</p> <p style="text-align: center;">20-60</p> <p style="text-align: center;">/</p> <p style="text-align: center;">25-50</p>

2. 2. Modulation des canaux potassiques :

L'utilisation thérapeutique des modulateurs des canaux potassiques est un champ de recherche en croissance rapide. Plusieurs composés naturels et synthétiques, qui modulent l'ouverture ou la fermeture de ces canaux ont été identifiés.

2. 2. 1. Modulation endogène :

Les canaux K_{ATP} sont modulés par la concentration intracellulaire de l'ATP, le canal est fermé lorsque la concentration en ATP est élevée, et s'ouvre quand la concentration devient faible [31]. D'autres ligands endogènes tels que le NO (monoxyde d'azote) [32], EDHF (facteurs d'hyper-polarisation des dérivés endothélium), prostacycline, VIP (peptide intestinal vasoactif), et le CGRP (peptide lié au gène calcitonine) ont également montré leurs efficacités à relâcher le muscle lisse vasculaire en ouvrant les canaux potassiques [33,34].

Quelques ligands telle que la Sérotonine, régulent essentiellement les canaux potassiques neuronaux, des neuromédiateurs (Acétylcholine, Adénosine, Somatostatine, GABA) activent des récepteurs spécifiques qui, à leur tour, modulent l'activité des canaux potassiques par des mécanismes couplés aux protéines G [35,36].

2. 2. 2. Modulation exogène :

Le fonctionnement des canaux potassiques a pu être modulé par un certain nombre de substances exogènes, bloquant ou activant ces canaux et ont donc un potentiel thérapeutique prometteur.

Les toxines naturelles isolées à partir de plantes exotiques, et les venins de scorpions et de serpents sont des agents expérimentaux sélectifs très utiles dans l'identification de divers sous-types de canaux potassiques.

L'apamine, une toxine polypeptidique isolée à partir de venin d'abeille, bloque les canaux potassiques à basse conductance régulés par le Ca^{+2} SK_{Ca} des cellules musculaires lisses. La charybdotoxine, isolée à partir de venin de scorpion, bloque les canaux potassiques à haute conductance liés au Ca^{+2} (BK_{Ca}) dans le muscle squelettique, et le muscle lisse. La dendrotoxine, isolée à partir de venin de serpent, bloque les canaux potassiques transitoires extérieurs, impliqués dans la phase rapide de la repolarisation des neurones du système nerveux central [37].

Une grande variété de composés synthétiques sont capables de bloquer les canaux potassiques. Le clofilium, le sotalol et autres composés antiarythmiques de la classe III (Fig. 10), connus par leur prolongement de la durée du potentiel d'action en retardant la repolarisation par blocage des canaux à redresseurs retardant du muscle cardiaque [38,39].

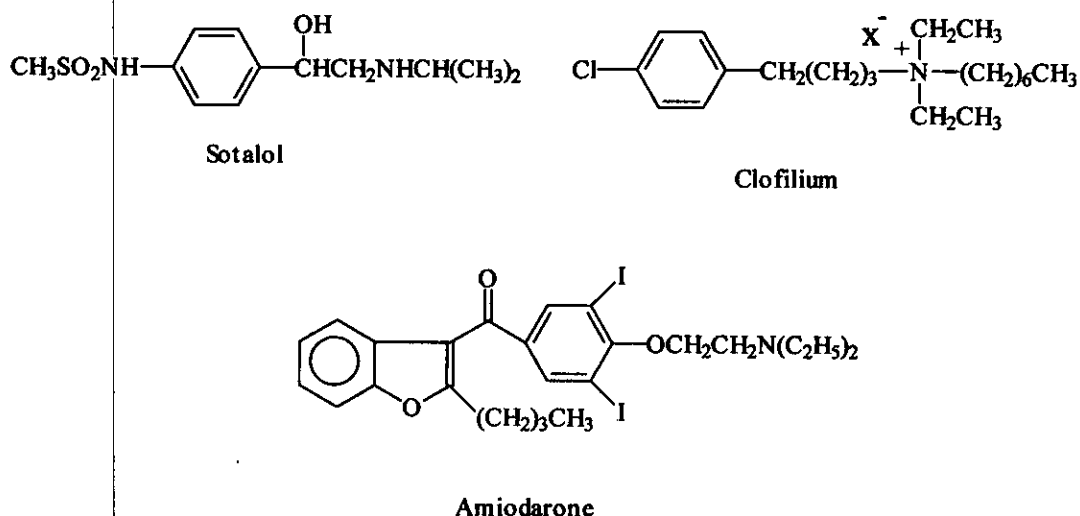


Fig. 10 : Structures chimiques de quelques antiarythmiques de la classe III.

Les sels d'ammonium quaternaires, les aminopyridines, et les sulfonylurées sont des produits qui bloquent les canaux potassiques régulés par l'ATP dans divers tissus. Récemment des sulfonylthiourées ont prouvé leur pouvoir d'inhibition sélective des canaux K_{ATP} du muscle cardiaque (Fig. 11) [40,41].

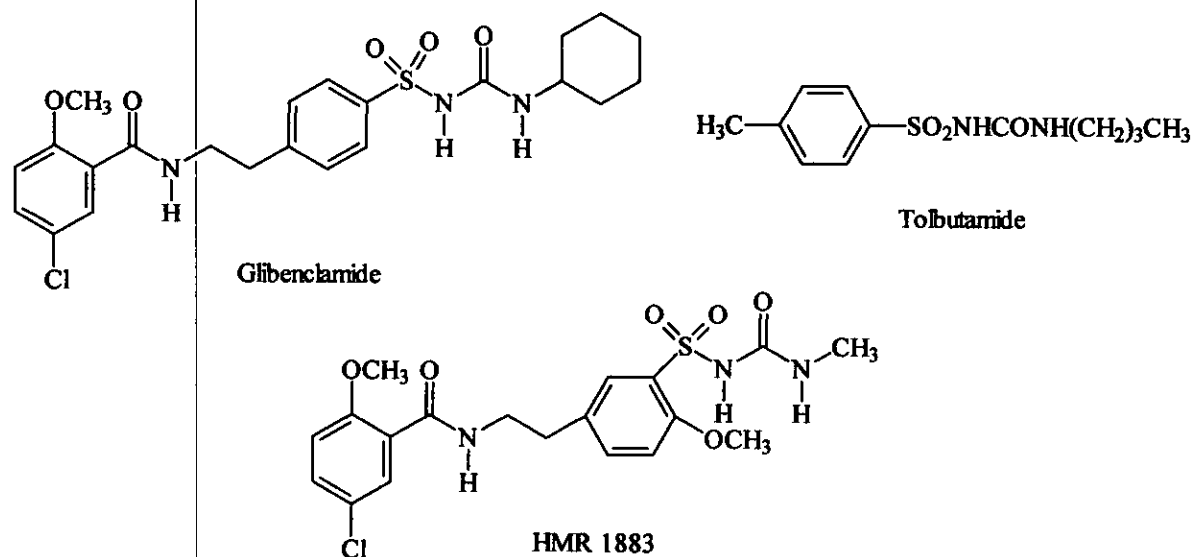


Fig. 11 : quelques bloqueurs des canaux potassiques ATP-dépendants.

2. 3. Les canaux potassiques sensibles à l'ATP :

2. 3. 1. Introduction :

La fermeture ou l'ouverture des canaux potassiques sensibles à l'ATP (K_{ATP}) dépend de la concentration intracellulaire en triphosphate d'adénosine (ATP). Ils existent dans une variété de tissus où ils assurent un couplage entre l'excitabilité de la membrane et le métabolisme énergétique de la cellule, et jouent un rôle crucial dans différentes fonctions cellulaires [42].

Depuis la découverte des canaux potassiques sensibles à l'ATP dans les cellules du muscle cardiaque en 1983 par Noma [43], des travaux ont prouvés que ces types de canaux sont présents dans différents tissus, y compris les cellules β -pancréatiques [44], les cellules du muscle lisse vasculaire [45], les cellules du muscle squelettique [46], les cellules neuronales [47], les mitochondries [48], et dans d'autres cellules non excitables.

Il est important de souligner que les canaux K_{ATP} de tissus différents peuvent avoir des propriétés physiologiques différentes, cette diversité résulte en des différences dans la composition moléculaire des canaux K_{ATP} . Ainsi dans les cellules β -pancréatiques la sécrétion d'insuline est liée au changement de la concentration de glucose dans le sang, dans les myocytes, l'augmentation de l'activité des canaux K_{ATP} pendant l'ischémie peut les protéger contre des dommages myocardiques par le raccourcissement du potentiel d'action, dans les cellules du muscle lisse vasculaire, ces canaux règlent la tonalité des vaisseaux, par contre dans les cellules du muscle squelettiques, ils contribuent à l'augmentation du flux de potassium et à la fatigue pendant des exercices sévères. Leur rôle physiologique dans les neurones est la modulation de l'activité électrique, et la contribution à la réponse lors d'une ischémie cérébrale [49,50,51].

2. 3. 2. Structure des canaux potassiques sensibles à l'ATP :

L'équipe de Bryan réussit en 1995 à purifier le récepteur du glibenclamide d'une lignée cellulaire dérivée des cellules β -pancréatiques. La détermination de la séquence aminotermine de la protéine et la réalisation du clonage et de l'expression fonctionnelle du gène qui code pour le récepteur des sulfonyles montre que les canaux K_{ATP} sont des protéines hétéromultimères composés de deux sous-unités : les sous-unités α qui forment le pore du canal, les Kir, et les sous-unités β , les SUR, qui sont les régulateurs de l'activités du canal (Fig. 12) [52].

Les sous-unités Kir sont des membres de la famille des canaux "K⁺ inward rectifiers" et possèdent deux domaines transmembranaires (M1 et M2) en forme d'hélice α reliés par une boucle repliée dans la membrane, les extrémités de la protéine sont intracellulaires [53].

Les canaux Kir présentent une rectification entrante, c'est-à-dire qu'ils conduisent mieux le flux de potassium entrant dans la cellule que celui qui en sort. La famille Kir est composée de groupes Kir1 à Kir7, seulement Kir6.1 et Kir6.2, donc les membres du groupe Kir6, font partie des canaux K_{ATP}. Il y a à peu près 71 % d'homologie entre les acides aminés composant les sous-unités Kir6.1 et Kir6.2 [54]. Le motif Gly-Tyr (Phe)-Gly, est déterminant pour la sélectivité du canal au potassium. Les canaux K_{ATP} contenant Kir6.2 sont très sensibles à l'ATP ; le site d'inhibition de l'ATP est formé par les extrémités amino- et carboxy-terminales. Les canaux K_{ATP} basés sur Kir6.1 ne sont que faiblement sensibles à l'ATP [55].

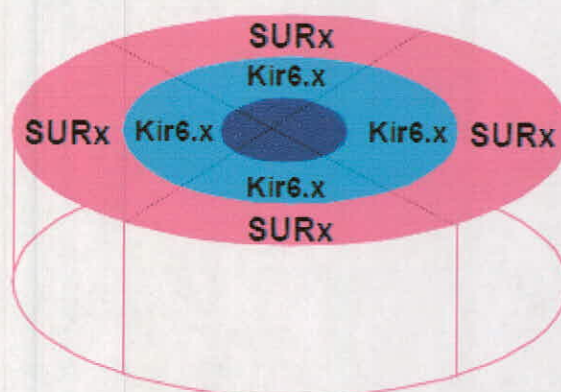


Fig. 12 : Structure octamérique (SUR/Kir6.x) des canaux K_{ATP}.

Les sous-unités SUR, pour "sulfonyleurea receptor", sont membres de la superfamille des protéines ABC "ATP-Binding Cassette", c'est-à-dire qu'elles possèdent au moins un domaine de liaison aux Mg-nucléotides. La protéine humaine SUR1 est composée de 1582 acides aminés avec un poids moléculaire de 176 kDa [56].

La sous-unités β des canaux K_{ATP}, le SUR, contient 17 segments transmembranaires (STM) qui sont groupés en trois domaines (DTM). Le DTM 0 est le domaine initial et contient l'extrémité amino-terminale extracellulaire et les STM 1-5. Les domaines DTM 1 et DTM 2 sont composés de 6 STM chacun (6-11, 12-17 respectivement) ainsi que de deux domaines de liaison aux nucléotides, appelés NBF 1 et NBF 2 pour "nucleotid binding fold", le MgATP se fixe de préférence à NBF1 tandis que MgADP se fixe à NBF2 (Fig.13) [57,58,59].

Le site récepteur des sulfonylurées et des ouvreurs se trouve, d'après des études récentes, sur la surface intracellulaire du DTM 2 et notamment sur les STM 14-15 ainsi que sur la boucle intracellulaire du STM 16 [60,61]. Des travaux utilisant la mutagenèse dirigée ont permis d'identifier en position 1238 l'acide aminé déterminant l'affinité de SUR pour les sulfonylurées. Le remplacement de la sérine 1238 dans le SUR pancréatique par une tyrosine (qui est l'acide aminé correspondant dans les SUR cardiaques et vasculaires) réduit l'affinité pour le tolbutamide d'un facteur de 100. Ceci explique la sensibilité différente des canaux pancréatique et cardiovasculaire envers les sulfonylurées (Fig. 13) [62,63].

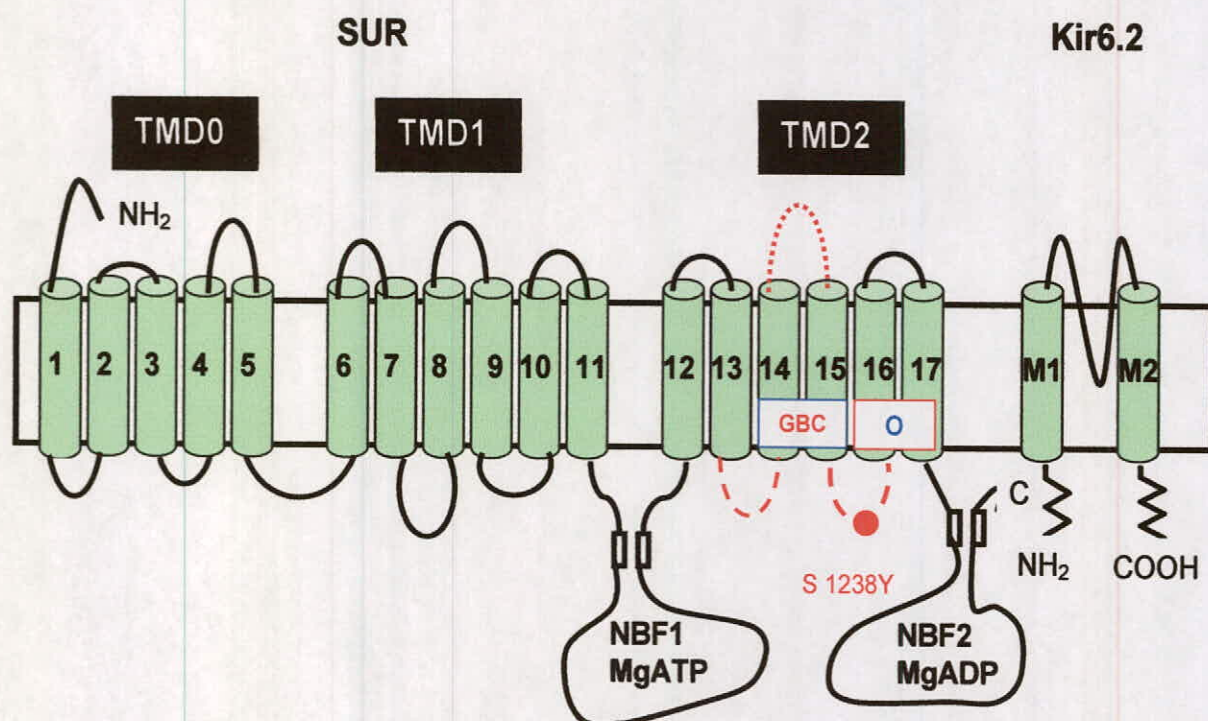


Fig. 13 : Topologie membranaire des sous-unités SUR/Kir6.2 des canaux K_{ATP} .

A ce jour, on connaît chez les mammifères deux gènes qui encodent la sous-unité SUR. Le premier code pour le SUR pancréatique (SUR1), qui est très sensible aux sulfonylurées et peu sensible aux ouvreurs (à part le diazoxide) [54]. Le deuxième code pour le SUR des muscles (SUR2), dont l'épissage alternatif donne deux isoformes (SUR2A et SUR2B) qui ne diffèrent que dans les 40 derniers acides aminés. SUR2A est le récepteur des myocytes cardiaques et squelettiques, SUR2B celui des muscles lisses. Les récepteurs SUR2 diffèrent du SUR1 par leur grande sensibilité aux ouvreurs et leur sensibilité basse pour les sulfonylurées [64,65,66].

Selon le tissu considéré, les canaux K_{ATP} sont formés par combinaison des sous-unités α (Kir6.1 ou Kir6.2) et des sous-unités β (SUR1 ou SUR2), donnant des canaux de propriétés électrophysiologiques et pharmacologiques distinctes. Le tableau 03 montre la composition et les caractéristiques des canaux K_{ATP} dans différents tissus.

Tableau 03 : Composition et caractéristiques des canaux K_{ATP} dans les tissus [67].

Composition du canal	IC ₅₀ ATP	Conductance Unitaire (pS)	Localisation	Fonction
SUR1/Kir6.2	30 μ M	80	Cellules β pancréatiques Neurones	Libération d'insuline Neuroprotection
SUR2A/Kir6.2	30 μ M	80	Cardiocytes Muscle squelettique	Cardioprotection Anti-ischémique
SUR2B/Kir6.2	30 μ M	60-80	Muscle lisse non vasculaire	Relaxation
SUR2B/Kir6.1	1 mM	20	Muscle lisse vasculaire	Relaxation

2. 3. 3. Les canaux K_{ATP} dans différents tissus et leurs modulations :

2. 3. 3. 1. Les canaux K_{ATP} dans les cellules β -pancréatiques :

Les propriétés fonctionnelles des canaux K_{ATP} ont été mieux caractérisées dans les cellules β -pancréatiques où l'activité de ces canaux est contrôlée par la concentration d'ATP et d'ADP intracellulaire ou par le rapport ADP/ATP. En période de jeûne, les canaux K_{ATP} des cellules β -pancréatiques sont polarisées ($E \approx -70$ à -60 mV), valeur proche du potentiel d'équilibre du potassium $E_K = -90$ mV (donnée par l'équation de Nernst), elles se comportent comme des cellules non excitables : elles n'engendrent pas de potentiels d'action et elles ne sécrètent pas d'insuline. Dans cette situation les canaux K_{ATP} sont ouverts.

Lorsque la glycémie s'élève, fait schématiquement intervenir une augmentation de l'utilisation de glucose par les cellules β du pancréas, avec une production accrue en ATP et une diminution du rapport ADP/ATP conduisant à la fermeture des canaux K_{ATP} (Fig.14).

Cette situation entraîne une dépolarisation de la membrane qui permet l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. L'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire $[Ca^{2+}]_i$ déclenche l'exocytose des granules de sécrétion et la libération d'insuline [68,69,70]. Les sulfonylurées (tolbutamide, glibenclamide) par leur liaison aux sous-unités (SUR1/Kir6.2) des canaux K_{ATP} des cellules β , agissent par le même mécanisme d'action du glucose. En bloquant le canal, ces composés stimulent la sécrétion d'insuline et sont utilisés dans le traitement de diabète de type 2 (non insulino-dépendants).

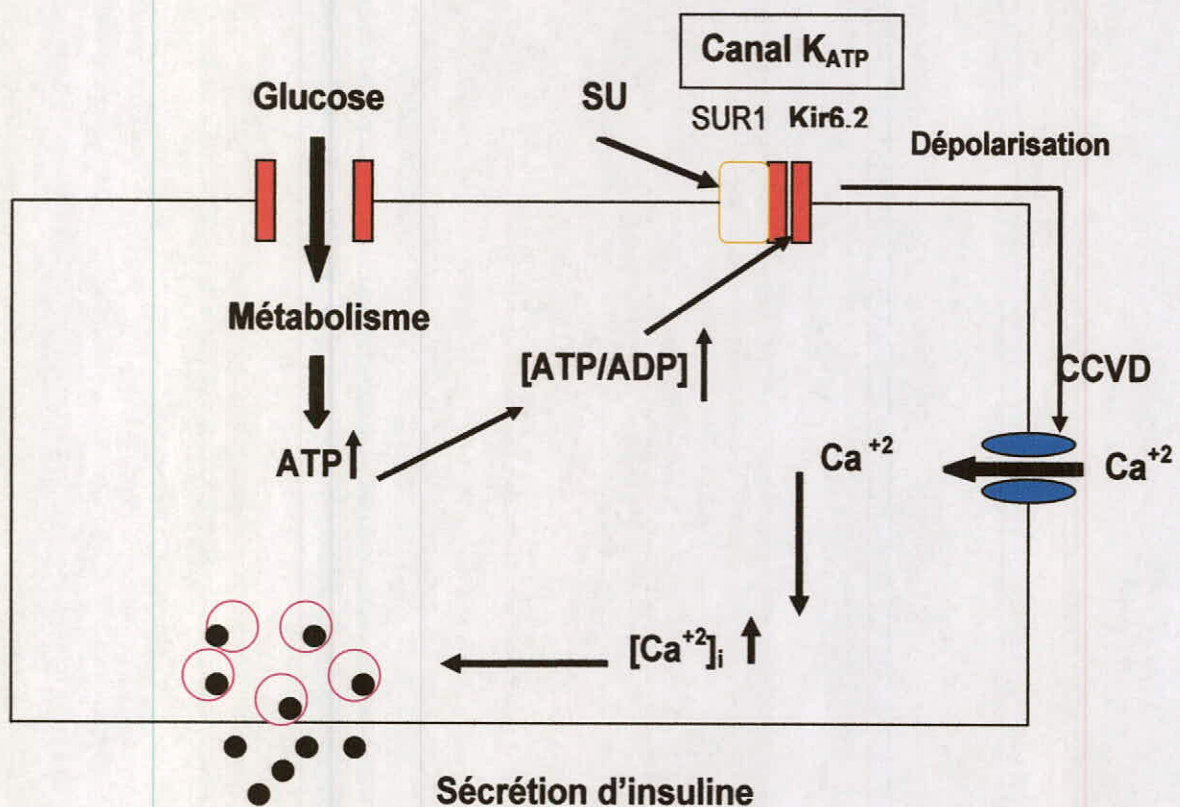


Fig. 14 : Fonctionnement et régulations des canaux K_{ATP} pancréatiques.

Les sulfonylurées ont une grande affinité pour le canal K_{ATP} pancréatiques (SUR1/Kir6.2). Cette affinité dépend de la nature chimique de la sulfonylurée. Le tolbutamide, par exemple (un composé de la première génération) a une affinité moindre pour ses récepteurs que la glibenclamide (un composé de la deuxième génération). En outre l'affinité dépend du type de tissus, le tolbutamide a 500 fois moins d'affinité pour SUR2 que pour SUR1 [71].

Un développement récent d'une nouvelle série de sulfonylthiourées, sur un modèle d'animaux, montre un effet significatif pour la réduction de l'hyperglycémie.

Le composé N-[(4-méthylphényl) sulfonyl]-N'-(2-éthoxypyrid-4-yl) thiourée est 3000 fois plus efficace que le metformin (Fig. 15) [2].

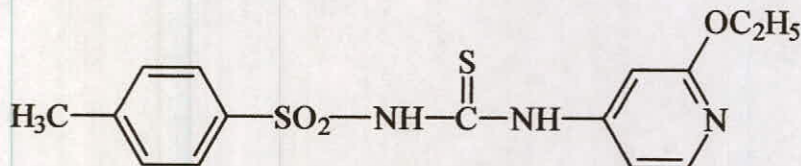


Fig. 15 : Structure chimique du N-[(4-méthylphényl) sulfonyl]-N'-(2-éthoxypyrid-4-yl) thiourée.

Les canaux K_{ATP} des cellules β -pancréatiques sont modulés par toute une série d'hormones, la plus connue d'entre elles est la somatostatine qui inhibe la sécrétion d'insuline.

La fixation de l'hormone sur son récepteur spécifique, active une protéine G (protéine qui fixe le GTP) qui elle-même provoque l'activation des canaux K_{ATP} . L'activation de ces canaux par la somatostatine conduit à une hyperpolarisation qui réduit la probabilité d'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et par conséquent l'inhibition de la sécrétion d'insuline.

Les nucléotides cytosoliques peuvent aussi moduler les canaux K_{ATP} . En plus de l'ATP, l'ADP libre, le diadénosinopolyphosphate, le GTP libre et le GDP réduisent l'activité du canal K_{ATP} [72]. Le site de fixation pour ces inhibiteurs est localisé sur la sous-unité Kir6.2, plus probablement dans la région proximale intracellulaire C-terminal.

Les complexes Mg^{+2} -nucléotides stimule l'activité du canal K_{ATP} en présence ou en absence d'ATP. Des études ont démontré que l'augmentation du complexe MgADP est le facteur principal qui induit l'ouverture du canal en présence d'une quantité bloquante d'ATP. De ce fait le complexe MgADP est considéré comme l'ouvreur physiologique du canal K_{ATP} [73,74].

2. 3. 3. 2. Les canaux K_{ATP} dans les cellules des muscles cardiaque et squelettique :

Les canaux K_{ATP} existent avec une forte densité dans la membrane cellulaire du muscle cardiaque. Dans les conditions normales ces canaux sont fermés, mais pendant l'hypoxie ou l'ischémie la concentration en ATP intracellulaire peut chuter au dessous d'un niveau critique et le canal devient actif, menant à un raccourcissement de la durée du potentiel d'action, une perte cellulaire en K^+ et une accumulation des ions K^+ extracellulaire peut s'observer, ceci suivi d'une repolarisation de la membrane qui réduit l'influx en calcium et par

conséquent une réduction de la contractilité myocardique rendant le cœur susceptible à des arythmies représentant un danger pour la vie (Fig. 16) [51].

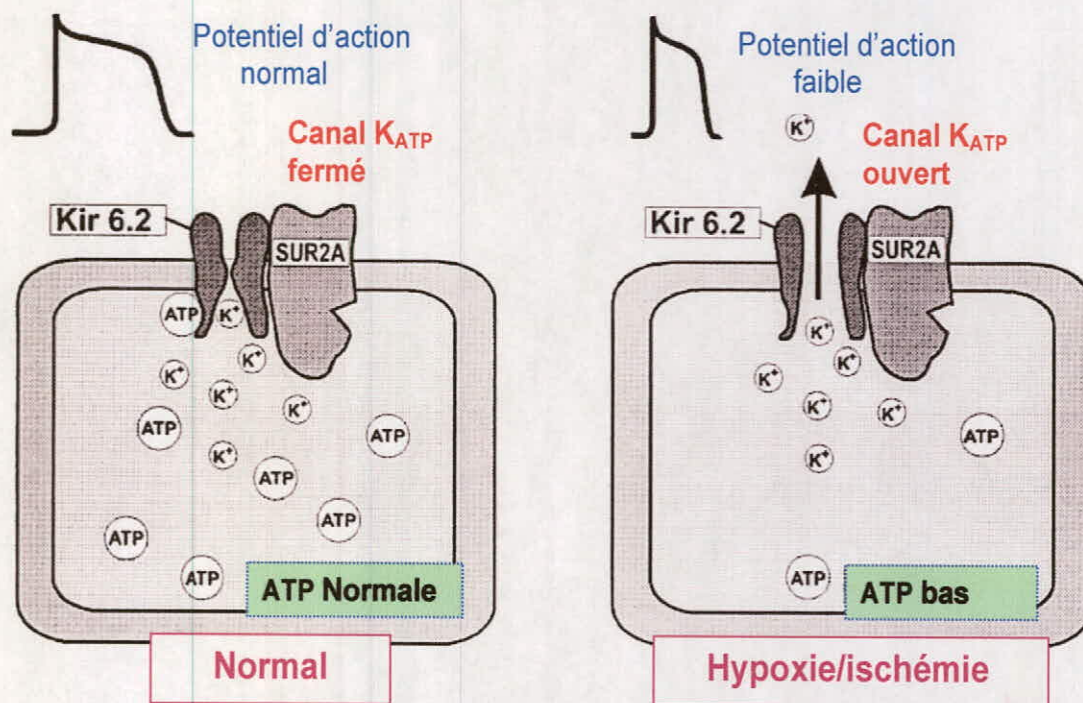


Fig. 16 : Fonctionnement des canaux K_{ATP} du myocarde.

L'apparition des arythmies dans les modèles ischémiques peut être examinée en bloquant les canaux SUR2A/Kir6.2. Heureusement, il existe des inhibiteurs efficaces pour ces canaux à savoir les sulfonylurées et en particulier le glibenclamide [75]. En effet, le glibenclamide a été employé afin d'étudier les propriétés anti-arythmiques possibles et il a pu démontrer qu'il diminue la fibrillation ventriculaire, cependant la drogue a un certain nombre d'effets secondaires, telle que l'hypoglycémie. Par conséquent elle ne peut pas être donnée pour un patient non diabétique. Le blocage sélectifs des canaux K_{ATP} cardiaques est considéré comme étant une importante approche thérapeutique pour empêcher de telles arythmies.

Récemment une nouvelle série de sulfonylthiourées, représentée par le HMR 1883 et son sel le HMR 1098 (Fig. 11) ont été développés et sont des bloqueurs cardiosélectifs des canaux K_{ATP} , étant actuellement en cours de développement clinique [76,77]. Le HMR 1883, première drogue inhibant les canaux K_{ATP} cardiaques sans production d'effets significatifs sur le glucose du sang et le système cardio-vasculaire, a montré son efficacité pour la prévention de la

fibrillation ventriculaire dans des animaux appropriés. Contrairement aux inhibiteurs des canaux K_{ATP} , il ne montre aucun effet sur les paramètres électriques ou fonctionnels du cœur dans les conditions normales [78,79,80,81].

Comme dans le muscle cardiaque, le canal K_{ATP} du muscle squelettique semble être fermé dans les conditions normales à moins que son probabilité d'ouverture soit augmentée par des hormones, des drogues ou une diminution de réserves énergétiques [82].

2. 3. 3. 3. Les canaux K_{ATP} neuronales :

Dans le cerveau, les canaux K_{ATP} sont présents dans plusieurs régions notamment, dans l'hypothalamus, dans le néocortex et dans l'hippocampe [83].

Les canaux K_{ATP} du système nerveux central (SNC) possèdent classiquement la même sous-unité SUR1 combinée avec la sous-unité Kir6.2. Ils sont impliqués dans le contrôle de l'homéostasie du glucose en régulant, par l'hypothalamus la sécrétion du glucagon par les cellules α par un mécanisme assez semblable à celui de la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas [84].

Le canal K_{ATP} est connu comme un canal capable de moduler la sécrétion de certaines hormones et neuromédiateurs, parmi lesquels des transmetteurs de type rapide comme le GABA et l'acétylcholine. L'application des sulfonylurées stimulatrices de la sécrétion d'insuline provoque aussi la sécrétion du GABA dans la substance noire. La fermeture des canaux K_{ATP} situés au niveau synaptique par le glucose ou par les sulfonylurées entraîne une dépolarisation des synapses, une entrée du Ca^{+2} par les canaux calciques synaptiques et une sécrétion de neurotransmetteurs [30].

2. 3. 3. 4. Les canaux K_{ATP} du muscle lisse :

Les canaux K_{ATP} ont été également identifiés dans les cellules du muscle lisse vasculaire, ils sont formés de la sous-unité SUR2B combinée avec la sous-unité Kir6.1. Les propriétés physiologiques et la sensibilité de ces canaux envers l'ATP ressemblent à ceux des cellules β -pancréatiques. Cependant leur sensibilité aux sulfonylurées est inférieure à celle des cellules β . Dans le muscle lisse vasculaire, les canaux K_{ATP} ont une importance dans le règlement du tonus de muscle. Il est encore peu clair, si ces canaux sont ouverts dans les conditions physiologiques [85].

Les ouvreurs des canaux K_{ATP} relaxe les cellules du muscle lisse vasculaire et non vasculaire. En raison de leurs propriétés vasodilatatrices, ces substances réduisent la tension artérielle.

2. 3. 4. Les ouvreurs des canaux K_{ATP} et leur affinité tissulaire :

Les canaux K_{ATP} sont activés par divers groupes de composés connus sous le nom d'ouvreurs des canaux potassiques (PCOs).

Il existe une importante différence d'affinité aux canaux K_{ATP} dans les différents tissus.

Par exemple, le cromakalim est un bon ouvreur des canaux K_{ATP} du myocarde, par contre il est faiblement actif sur les cellules β -pancréatiques. Le contraire est vrai pour le diazoxide qui est connu comme étant un activateur des canaux K_{ATP} pancréatiques et moins actif pour ceux des cellules cardiaques [86]. Mise à part le diazoxide et le cromakalim, les ouvreurs se lient de préférence au SUR2B. Leur affinité pour le SUR2A est 3 à 4 fois plus faible et pour le SUR1 l'est encore beaucoup plus [87]. Cela est dû au fait que le canal K_{ATP} du muscle lisse vasculaire contient la sous-unité SUR2B qui se combine avec la sous-unité Kir6.1, qui n'est que faiblement inhibée par l'ATP. L'ouvreur peut donc facilement surmonter cette inhibition, par contre les autres muscles lisses et le cœur contiennent la sous-unité Kir6.2 qui est très sensible à l'ATP. En général, L'effet dominant des ouvreurs est une dilatation des vaisseaux artériels sans effet sur les muscles lisses non vasculaires et le cœur. Plusieurs familles d'ouvreurs de canaux K_{ATP} ont été développées, leur classification étant basée sur la structure chimique [88,89].

2. 3. 4. 1. Dérivés de l'acide nicotinique :

Cette famille d'agonistes des canaux K_{ATP} est représentée par le nicorondil (Fig. 17), un vasodilatateur coronaire, qui a été le premier médicament connu en 1984 pour lequel on a démontré une hyperpolarisation des muscles lisses et une augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire aux ions potassium, il est largement répondu dans le traitement de l'angine de poitrine.

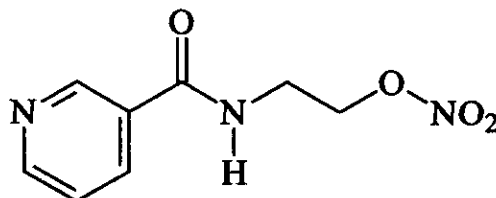


Fig. 17 : Structure chimique du nicorondil.

Le nicorondil possède deux mécanismes d'action indépendants, d'une part l'activation directe des canaux K_{ATP} et d'autre part l'augmentation du GMP cyclique qui est causée par le groupement nitrate de la molécule. Le nicorondil peut exercer une action anti-arythmique dans plusieurs modèles d'animaux et chez l'homme, cependant l'effet cardioprotectif du nicorondil dans l'ischémie du muscle cardiaque doit attirer la plus grande attention [49].

2. 3. 4. 2. Les benzopyranes :

Le prototype de cette classe d'ouvriers des canaux K_{ATP} est le cromakalim ou le BRL 34915 (Fig. 18). Il présente une bonne affinité pour les canaux K_{ATP} cardiaques avec pour effet le raccourcissement de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire, et il relaxe les muscles vasculaires lisses [51,90].

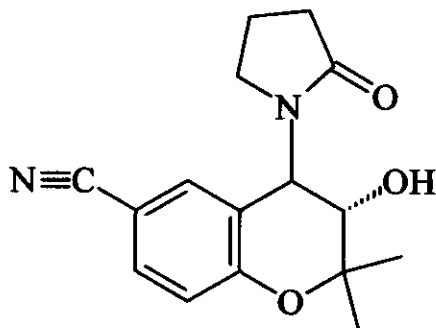


Fig. 18 : Structure chimique du cromakalim (±).

Le cromakalim est le premier composé développé par synthèse en 1986 spécifiquement comme ouvreuse des canaux K_{ATP} . Du point de vue chimique cette molécule présente deux centres d'asymétrie. L'activité biologique réside dans la forme (-)-3S,4R qui est connue par son nom générique levcromakalim, les autres énantiomères sont beaucoup moins efficaces. Plusieurs analogues du cromakalim ont été synthétisés [90,91,92] (Fig. 19).

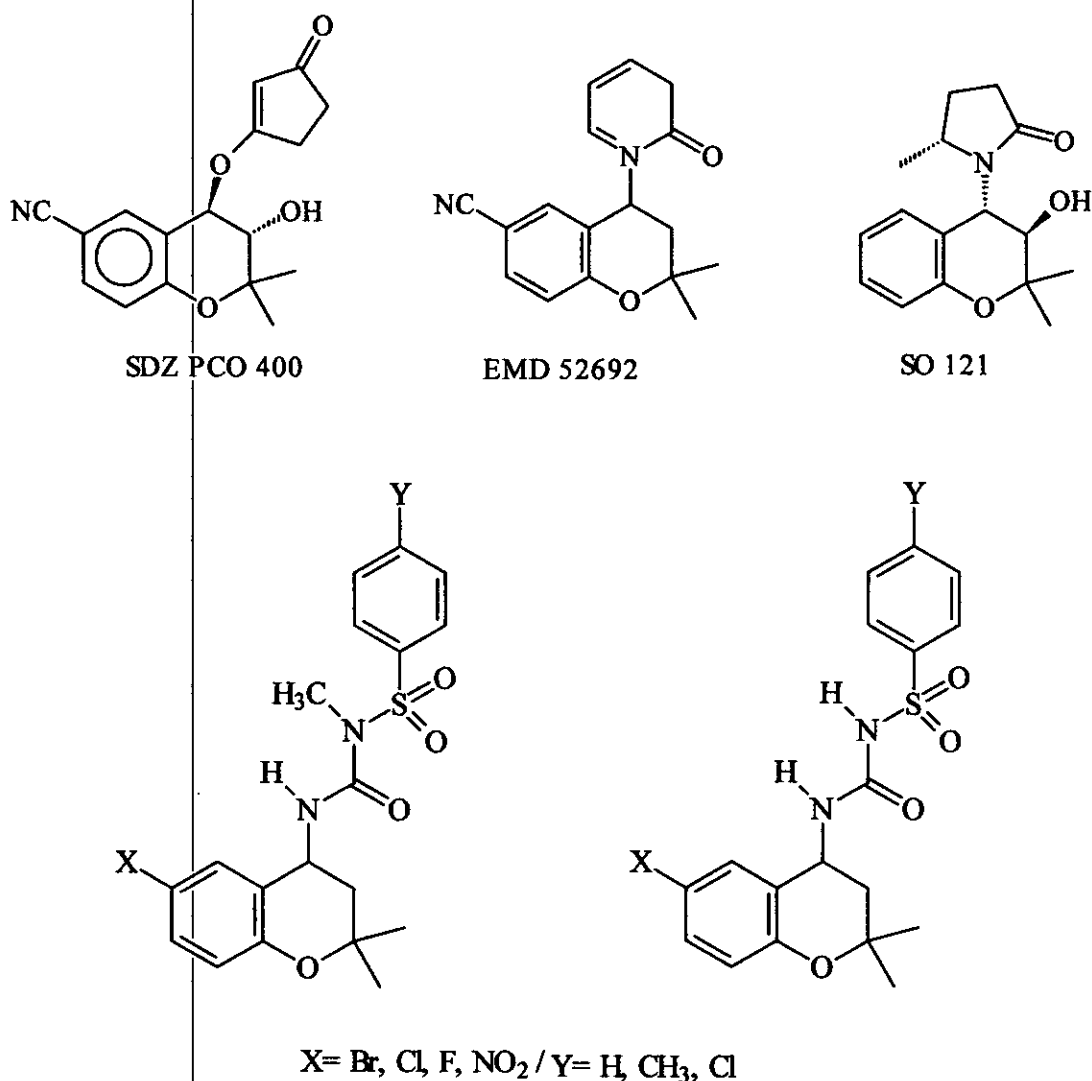


Fig. 19 : Structures chimiques de quelques benzopyranes.

2. 3. 4. 3. Les cyanoguanidines :

Le pinacidil, un antihypertenseur, est une pyridine substituée par une cyanoguanidine en position 4, appartient également au groupe des ouvreurs des canaux K_{ATP} (Fig. 20). Cette substance existe sous forme d'un mélange racémique, dont l'activité biologique réside surtout dans l'énantiomère (-),R. Dans les cellules du muscle lisse, il a montré un efflux de potassium à des concentrations basses, et active les canaux K_{ATP} des cellules β -pancréatiques, des neurones et aussi bien ceux du cœur [85,90].

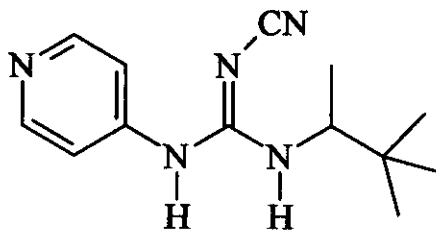


Fig. 20 : Structure chimique du pinacidil.

En plus du pinacidil, d'autres cyanoguanidines plus efficaces ont été synthétisées comme le P1060 et le P1075 (Fig. 21).

Le P1075, un isomère du pinacidil, qui ne possède pas de centre d'asymétrie, est l'un des plus puissants activateurs des canaux K_{ATP} . Il est environ 30 fois plus puissant que le pinacidil et relaxe fortement les vaisseaux sanguins [85].

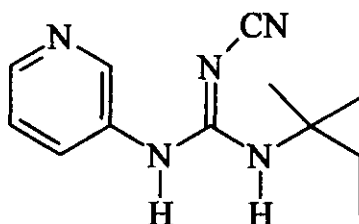


Fig. 21 : Structure chimique de P1075.

2. 3. 4. 4. Les thioformamides :

Les dérivés de thioformamide sont une nouvelle classe d'activateurs de canaux K_{ATP} (Fig. 22). Des études conduisant à la découverte du RP 49356 indiquent que l'état d'oxydation de l'atome de soufre et la stéréochimie, sont deux facteurs critiques pour l'activité. Le RP 49356 encore appelé apricalim a une activité comparable à celle du cromakalim [93].

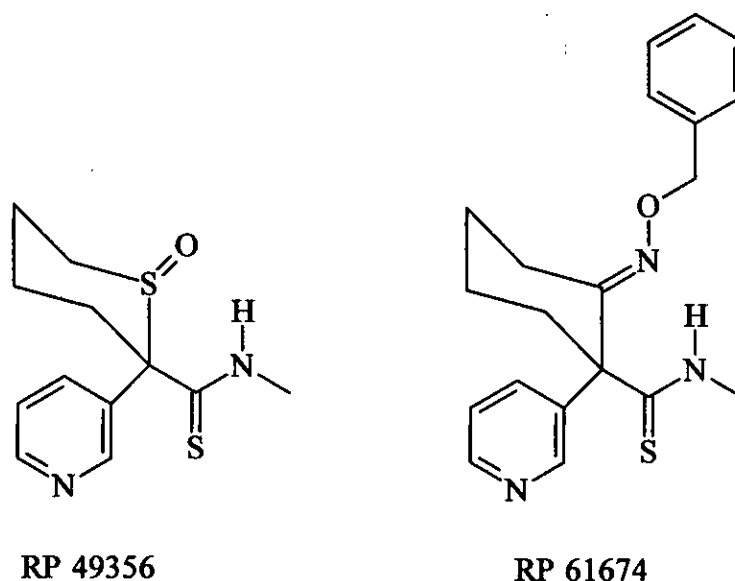
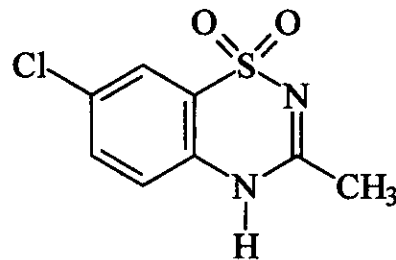


Fig. 22 : Exemples de thioformamides.

Le remplacement de la fonction sulfoxyde par une fonction oxime a conduit au dérivé RP 61674 qui s'est révélé être 500 fois plus actif que le RP 49356. Le remplacement de la pyridine par des phényles substitués ne modifie pas l'activité de la molécule, par contre une 3-quinoline la rend 4 fois plus active [93].

2. 3. 4. 5. Les benzothiadiazine-1,1-dioxydes :

Cette famille d'activateurs est illustrée par le diazoxide (Fig. 23), connu par son action antihypertensive et son effet hyperglycémiant. Du point de vue chimique le diazoxide ressemble aux diurétiques thiazidiques, en revanche son mode d'action antihypertensif est tout à fait différent des composés thiazidiques. En fait cet effet se produit juste après une injection intraveineuse, à l'opposé des diurétiques thiazidiques qui exigent une plus longue période à agir puis exercer un effet antihypertensif plus prolongé. Le diazoxide est vasodilatateur puisque son effet est lié à une augmentation du rendement cardiaque et une diminution des résistances périphériques totales. Il exerce également une action relaxante sur d'autres types de cellules musculaires [17].



Diazoxide

Fig. 23 : structure chimique du diazoxide.

L'effet hyperglycémiant du diazoxide résulte d'une inhibition de la sécrétion d'insuline, cela est expliqué par l'activation des canaux K_{ATP} des cellules β -pancréatiques qui diminue l'influx du calcium nécessaire la sécrétion des granules d'insuline.

Plusieurs analogues de diazoxide ont été synthétisés dans le but d'étudier leur activité anti-hypertensive et les propriétés vasorelaxantes. Les plus importants de ces composés sont le BPDZ 154, le NNC-55-9216 ou BPDZ 216 et le BPDZ 73 (Fig. 24). Le NNC-55-9216 est un activateur sélectif du canal SUR1/Kir6.2 des cellules β , il n'a aucun effet sur le SUR2A/Kir6.2 et SUR2B/Kir6.2 des cellules cardiaques et vasculaires, il peut s'avérer utile pour des études de mécanisme moléculaire d'action des PCOs [94].

Dans des essais de criblage, le NNC-55-9216 était un inhibiteur de la sécrétion d'insuline plus efficace que le diazoxide. Cette inhibition dépend de la présence du complexe MgATP intracellulaire, il n'a aucune action myorelaxante significative sur les aortes de rat in vitro. Le BPDZ 73 provoque une augmentation considérable de la concentration du glucose dans le sang, plus importante que celle du diazoxide, par contre les propriétés vasorelaxantes du BPDZ 73 sont moins prononcés que celles du diazoxide [95,96,97].

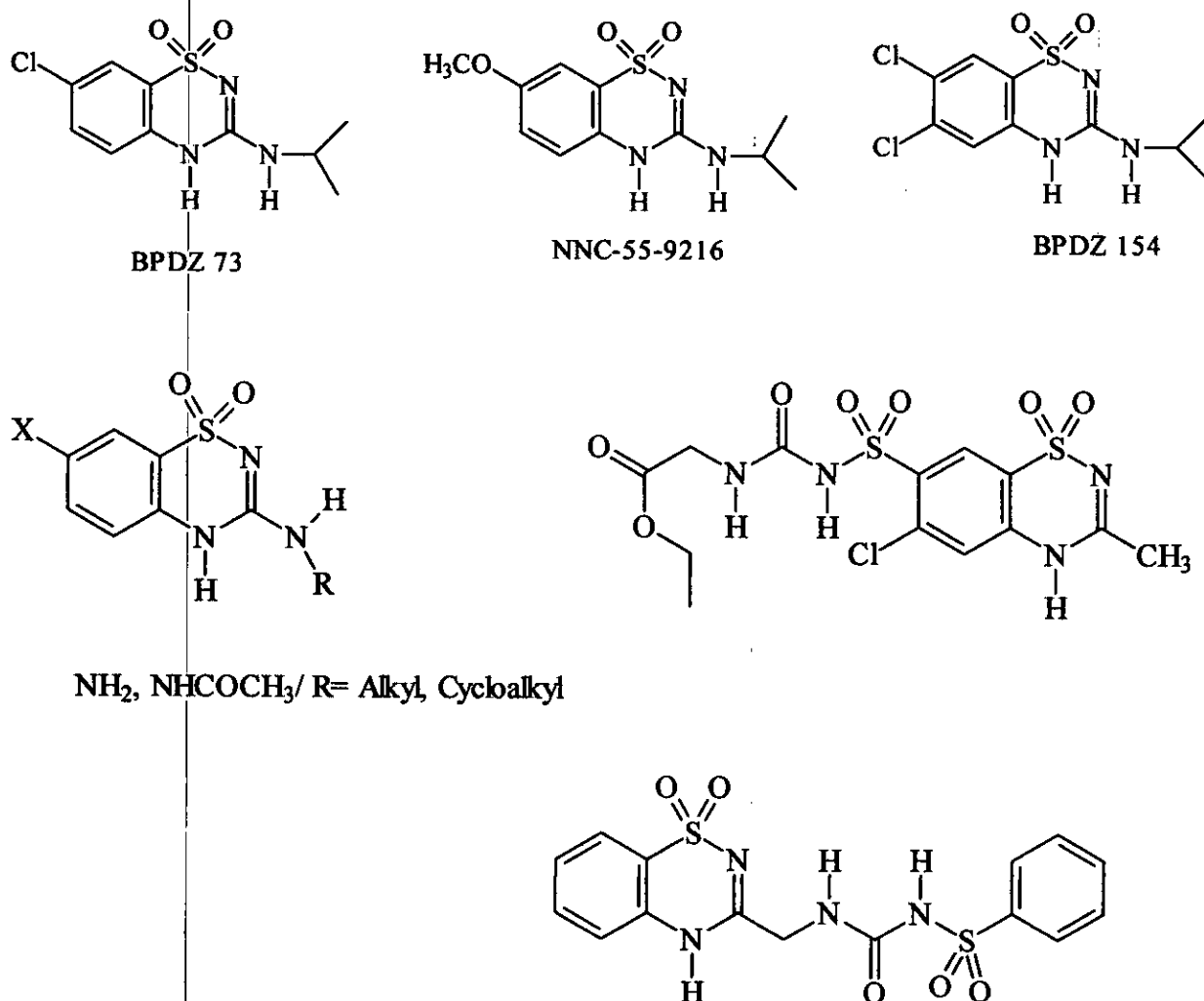
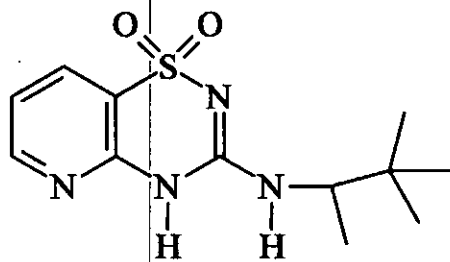
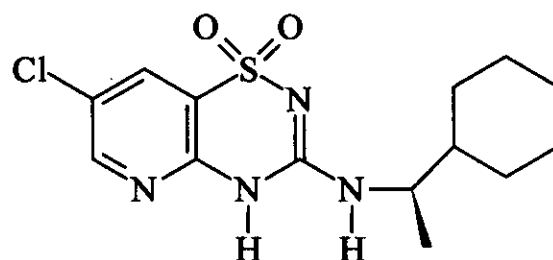


Fig. 24 : Structures chimiques de quelques analogues du diazoxide.

Le remplacement du cycle benzénique par une pyridine a conduit à de nouveaux composés pyrido-thiadiazines (Fig. 25), qui ont été synthétisés pour tester leurs effets possibles comme ouvreurs des canaux K_{ATP}. La plupart de ces composés ont une faible activité sur les cellules β du pancréas, par contre ils ont des propriétés vasorelaxantes très claire [4,5,98,99,100,101].



BPDZ 83



BPDZ109

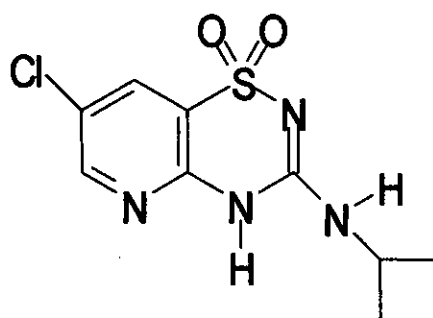
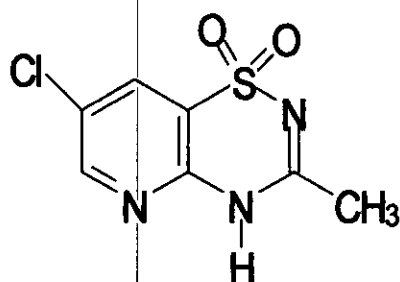


Fig. 25 : Structures chimiques de quelques pyrido-thiadiazines.

B. Partie chimique

1. Les benzothiadiazine-1,1-dioxydes :

1.1. Propriétés physico-chimiques :

Les benzothiadiazine-1,1-dioxydes se présentent sous forme de poudres ou de cristaux blancs, ou crème, inodores, de goût légèrement amer, et stables même après chauffage prolongé (02 semaines) à 60°C. Ils sont très peu solubles dans l'eau, assez solubles dans l'éthanol, solubles dans l'acétone et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins [102].

Les benzothiadiazine-1,1-dioxydes présentent des bandes d'absorption intenses dans la spectrométrie ultraviolette dues à la présence des cycles benzéniques et des groupements sulfoxydes et à la double liaison C=N.

Dans la spectrométrie infrarouge, les bandes caractéristiques des benzothiadiazines résultent de la présence des groupements suivants :

- NH, NH₂, correspondant à une fréquence de 3100-3400 cm⁻¹.
- C=C, C=N (hétérocycle), correspondant à une fréquence de 1520-1600 cm⁻¹.
- SO₂, correspondant à une fréquence de 1100-1350 cm⁻¹.

L'identification des benzothiadiazines se fait par les méthodes usuelles à savoir :

- Mise en évidence de la fonction sulfonamide par chauffage avec une solution d'hydroxyde de sodium et dégagement des vapeurs ammoniacales, qui bleussent le papier de tournesol rouge, puis acidification du milieu et formation du dioxyde de soufre, qui noircit un papier filtre imprégné d'une solution de nitrate mercurieux.
- Mesure du point de fusion.
- Détermination du rapport frontal par chromatographie sur couche mince et le comparer avec une substance de référence.
- Interprétation des spectres obtenus par la spectrométrie UV-VISIBLE, IR, ¹H RMN, ¹³C RMN.
- Analyse élémentaire et comparaison avec les résultats calculés [13].

1. 2. Méthodes de synthèses :

La synthèse de l'hétérocycle 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde se fait par condensation d'un ortho-aminobenzènesulfonamide avec des dérivés d'acides carboxyliques pour donner des ortho-(N-acylamino)-benzènesulfonamides, suivie par une cyclodéshydratation en milieu acide, basique, ou par simple fusion. Lorsque des aldéhydes sont utilisés à la place d'acides carboxyliques ou de leurs dérivés, en milieu acide, le produit de la réaction est une 3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde.

L'ortho-aminobenzènesulfonamide est obtenu par une chlorosulfonation d'aniline par l'acide chlorosulfonique, puis par action d'une solution ammoniacale concentrée (schéma 03) [99].

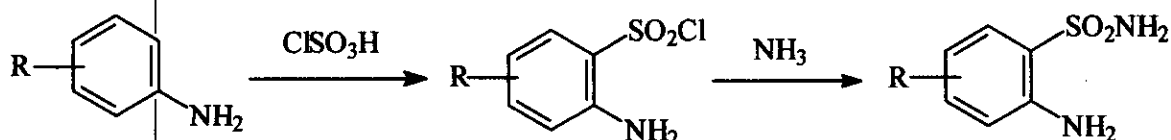


Schéma 03

Cette méthode permettra la formation d'isomère en position para, et elle a l'inconvénient d'utiliser un produit dangereux, l'acide chlorosulfonique [103].

Les différentes voies de synthèse aboutissant aux dérivés de 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxydes à partir d'ortho-aminobenzènesulfonamides sont les suivantes :

1. 2. 1. Condensation avec les acides carboxyliques :

La réaction se produit dans un excès d'acide carboxylique à reflux, en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique concentré (schéma 04) [04].

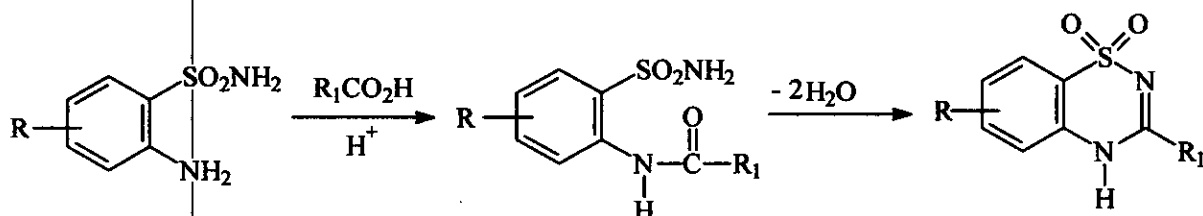


Schéma 04

Dans un premier temps le produit se dissout, puis un précipité blanc identifié à l'amide intermédiaire apparaît, ce dernier disparaît après un certain temps pour laisser place à un deuxième précipité qui correspond au produit cyclisé voulu.

1. 2. 2. Condensation avec les anhydrides carboxyliques :

La réaction est catalysée par l'acide carboxylique d'où dérive l'anhydride, et par l'acide sulfurique concentré, ou par la pyridine, l'étape de cyclisation se fait indifféremment en milieu acide ou basique (schéma 05) [101,104].

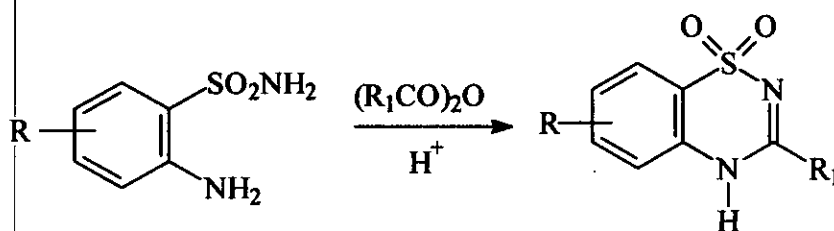


Schéma 05

1. 2. 3. Condensation avec les chlorures d'acyles :

La condensation des chlorures d'acyles se fait dans un solvant à reflux, les solvants utilisés sont le benzène, le toluène. Dans le cas des aminobenzènesulfonamides insolubles dans ces solvants, on utilise le tétrahydrofurane ou le dioxane anhydres. La première étape de condensation permet la formation d'un amide intermédiaire. L'étape de cyclisation de l'amide se produit par fusion, ou par chauffage en solution acide ou basique (schéma 06) [4,6].

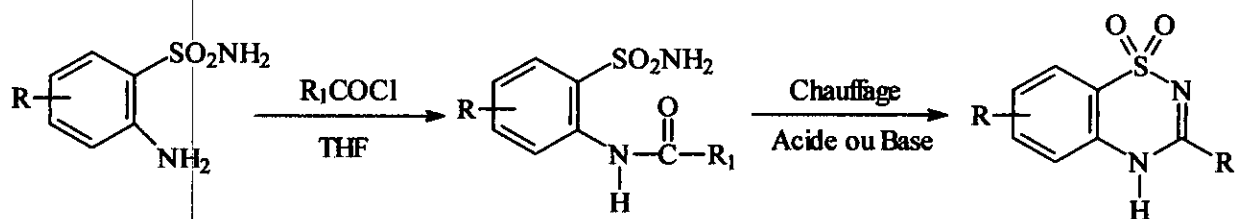


Schéma 06

1. 2. 4. Condensation avec les aldéhydes :

Deux voies de condensation sont possibles :

1. 2. 4. 1. A partir d'un aldéhyde par la méthode indirecte :

La cyclisation conduit au composé 3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde en présence d'un acide concentré [104], ou par chauffage à reflux dans le chlorure d'ammonium et le diméthylformamide pendant une heure (schéma 07) [105].

Ce dernier est oxydé par le permanganate de potassium pour donner le 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde voulu [106].

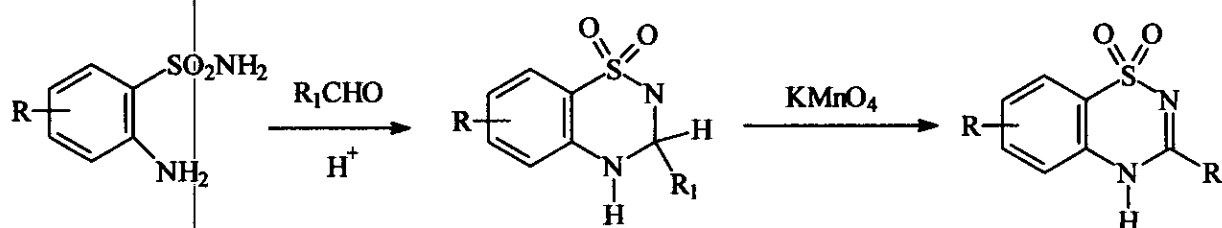


Schéma 07

1. 2. 4. 2. A partir d'un aldéhyde par la méthode directe :

Par condensation de l'aldéhyde dans le diméthylacétamide (DMA) comme solvant, en présence de bisulfite de sodium à 150°C (schéma 08) [105].

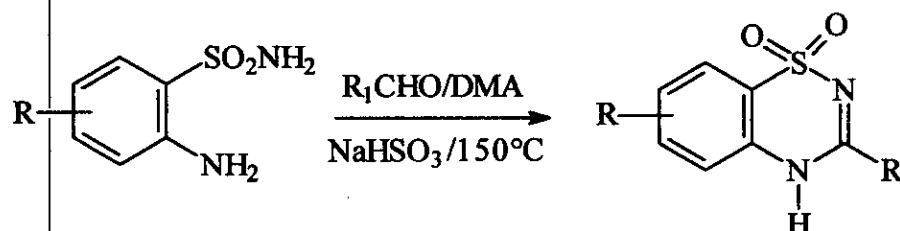


Schéma 08

1. 2. 5. Condensation avec les orthoesters :

Cette méthode est très commode pour synthétiser les 3-alkyl-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydes, cependant, elle est limitée aux groupes alkyls peu complexes, et d'autres réactifs que l'orthoester sont souvent préférés (schéma 09) [102].

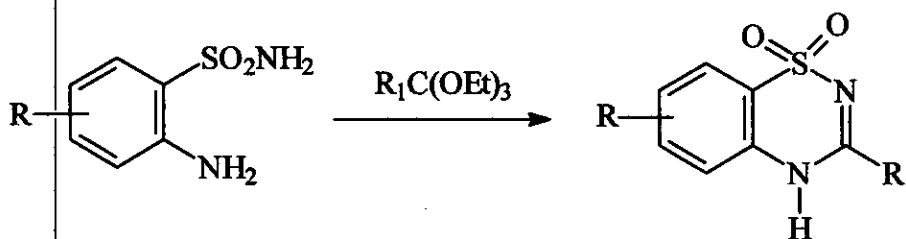


Schéma 09

1. 2. 6. Cyclisation à partir d'ortho-nitrobenzènesulfonamide :

L'action de l'ortho-nitrobenzènesulfonamide sur un chlorure d'acyle ou un anhydride d'acide carboxylique, en présence d'hydroxyde de sodium, ou dans la pyridine conduit à l'ortho-nitrobenzènesulfon-(N-alkyl)amide avec de bon rendements. La réduction de ce dernier par le fer en milieu HCl concentré, fournit le 3-alkyl-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde par cyclisation in situ (schéma 10) [108].

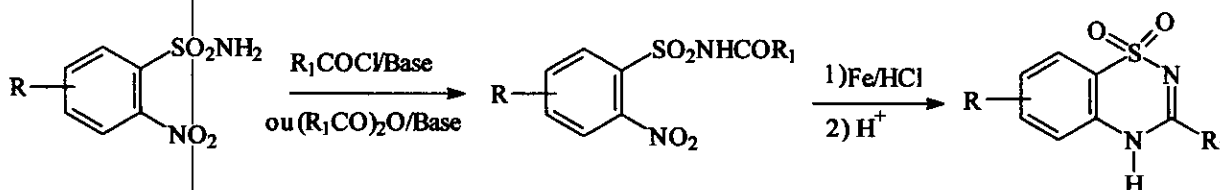


Schéma 10

2. Les sulfonylthiourées :

2. 1. Propriétés physico-chimiques :

Les sulfonylthiourées sont des solides cristallins. La présence du radical sulfamoyl leur confère des propriétés acides. Ils se dissolvent dans les alcalis avec formation de sels stables qui se cristallisent sous forme de solides brillants, de points de fusion définis, par l'addition d'alcool sur leurs solutions concentrés [109].

La solubilité des sulfonylthiourées dans l'eau et dans les solvants organiques change avec la complexité de leur structure : les sulfonylthiourées non substituées peuvent souvent être cristallisées dans l'eau bouillante ; les sulfonylthiourées contenant des substituants additionnels sont habituellement solubles dans les solvants polaires [110].

Dans des conditions appropriées, les sulfonylthiourées sont hydrolysées en sulfonamides. Les N-carbethoxysulfonylthiourées, subissent une hydrolyse par un chauffage prolongé à 150°C dans 15% d'une solution d'ammoniaque alcoolisée (schéma 11) [111].

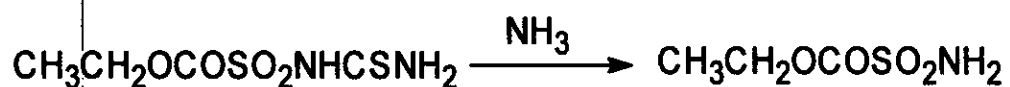


Schéma 11

Les sulfonylthiourées peuvent être converties en thiazoles substitués par les méthodes usuelles. L'action d'une sulfonylthiourée sur le 1,2-dichloroéthylméthylcétone dans l'acétate de sodium aqueux donne une sulfathiazole (schéma 12) [112].

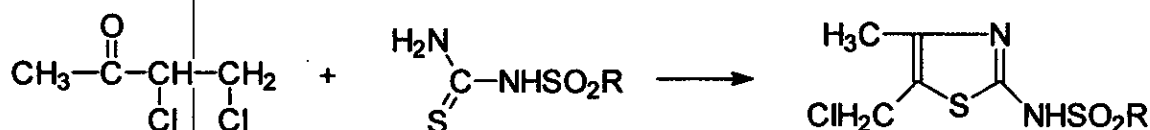


Schéma 12

2. 2. Méthodes de synthèses :

La plupart des méthodes de synthèses sont applicables à la préparation d'urées et des thiourées [113]. Des voies d'accès aux sulfonylthiourées plus commodes ont été développées.

2. 2. 1. Synthèses à partir des sulfonamides :

2. 2. 1. 1. Interaction avec les isothiocyanates :

La condensation des isothiocyanates avec les sulfonamides est une méthode générale pour la préparation des sulfonylthiourées. C'est une conversion des amines en thiourées par une agitation prolongée à température ambiante, avec des isothiocyanates aliphatiques ou aromatiques, dans différents solvants tels que l'acétone, l'éthanol, le DMF, et le DMSO, en présence d'une base (schéma 13) [114].

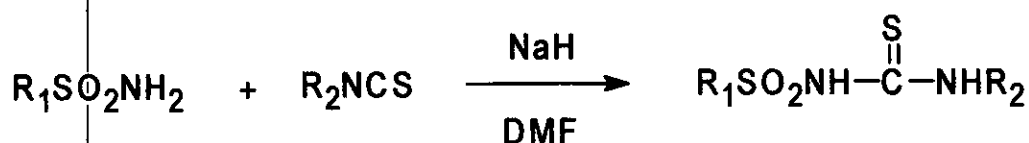


Schéma 13

Cette condensation est facilitée par la grande réactivité des isothiocyanates (leur toxicité élevée constitue un handicap lors de leur utilisation industrielle) [13].

Les sulfonylthiourées ont été produites avec d'excellents rendements quand l'isothiocyanate est ajoutée au sel de sodium du sulfonamide. La réaction se fait en 2 heures à température ambiante (schéma 14) [115].



Schéma 14

2. 2. 1. 2. Interaction avec l'acide isothiocyanique :

Lorsque le para-aminobenzènesulfonamide est condensé avec l'acide isothiocyanique la para-sulfonamidophenylthiourée est formée, le groupement sulfonamide reste inchangé dans ces conditions (schéma 15).



Schéma 15

Les sulfonamides se condensent avec l'acide isothiocyanique en milieu neutre ou alcalin, mais la réaction est plus lente qu'avec les amines (schéma 16) [116,117].



Schéma 16

2. 2. 1. 3. Interaction avec les thiourées substituées :

Le caractère acide du groupement sulfonamide, nécessite la présence d'une base. La réaction se fait par chauffage prolongé d'un mélange de sulfonamide et de thiourée substituée dans le DMSO en présence d'un excès de NaOH (schéma 17) [102].

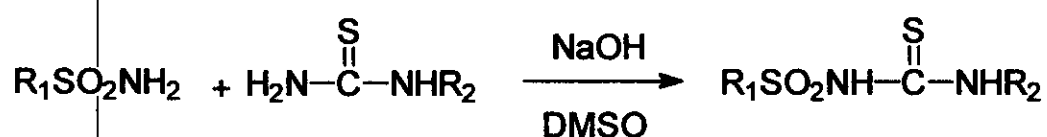


Schéma 17

2. 2. 1. 4. Interaction avec le disulfure de carbone et une amine :

La réaction se passe en trois étapes :

La condensation de disulfure de carbone sur un sulfonamide approprié en présence d'une base à température ambiante permet la formation du sel sulfonyliminocarbodithioate de potassium (schéma 18).

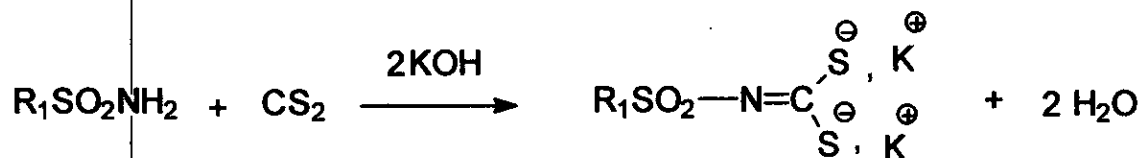


Schéma 18

Le sel obtenu est transformé en sulfonyl-méthylmercapto-thiocarbamate par l'ajout de l'iodométhane dans le méthanol (schéma 19).

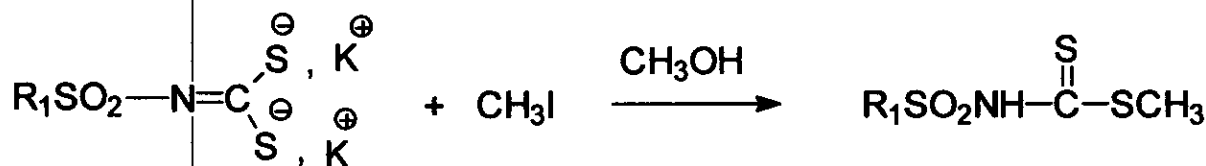


Schéma 19

Enfin le thiocarbamate est transformé en sulfonylthiourée par l'addition d'une amine appropriée (schéma 20) [118].

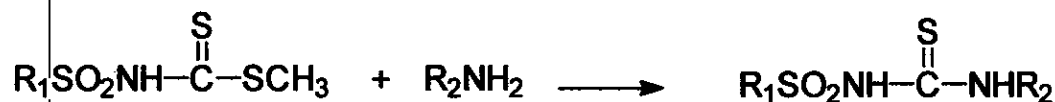


Schéma 20

2. 2. 1. 5. Interaction avec le disulfure de carbone et le chloroformiate d'éthyle :

La réaction entre un sulfonamide et le disulfure de carbone en présence d'une base conduit au sel sulfonyliminocarbodithioate de potassium. Ce dernier est traité par le chloroformiate d'éthyle pour donner un sulfonyl isothiocyanate intermédiaire qui se condense avec une amine appropriée (schéma 21) [41].

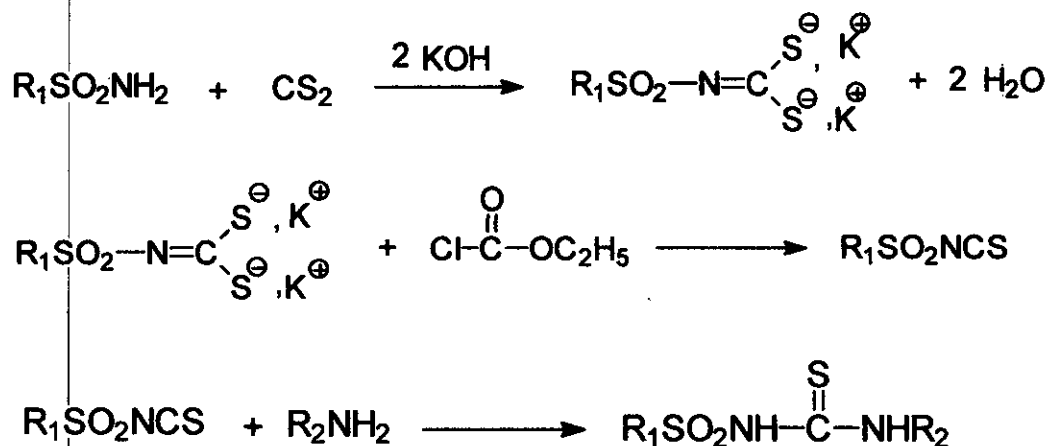
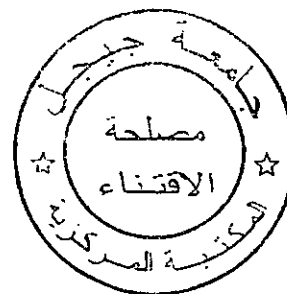


Schéma 21



2. 2. 2. Autres voies de synthèses :

2. 2. 2. 1. Synthèse à partir des sulfonylcyanamides :

Le chauffage prolongé d'un mélange de sulfure d'hydrogène et d'un sulfonylcyanamide à 100°C conduit au sulfonylthiourée (schéma 22) [119].

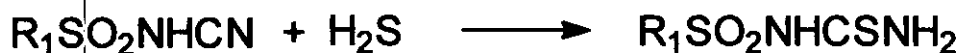


Schéma 22

2. 2. 2. 2. Interaction entre une sulfonylthiourée et une amine :

La réaction d'une sulfonylthiourée non substituée avec une amine fournit sous certaines conditions une autre sulfonylthiourée plus substituée (schéma 23) [120].



Schéma 23

Ainsi, le chauffage prolongé de l'acétylsulfonylthiourée avec le chlorhydrate de benzylamine dans l'éthanol, ou dans la diméthylamine, suivi d'une hydrolyse produit la 3-benzyl-1-sulfonylthiourée [120].

2^{ème} Partie

Partie expérimentale

Synthèse des molécules

1. Synthèse des molécules :

1. 1. Stratégie de synthèse :

Rappelons que notre objectif dans ce travail est la synthèse de dérivés de l'hétérocycle 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxydes et le greffage d'un synthon sulfonylthiourée sur cet hétérocycle. Une analyse retrosynthétique montre qu'ils existent au moins deux voies de synthèse (voir schéma 24).

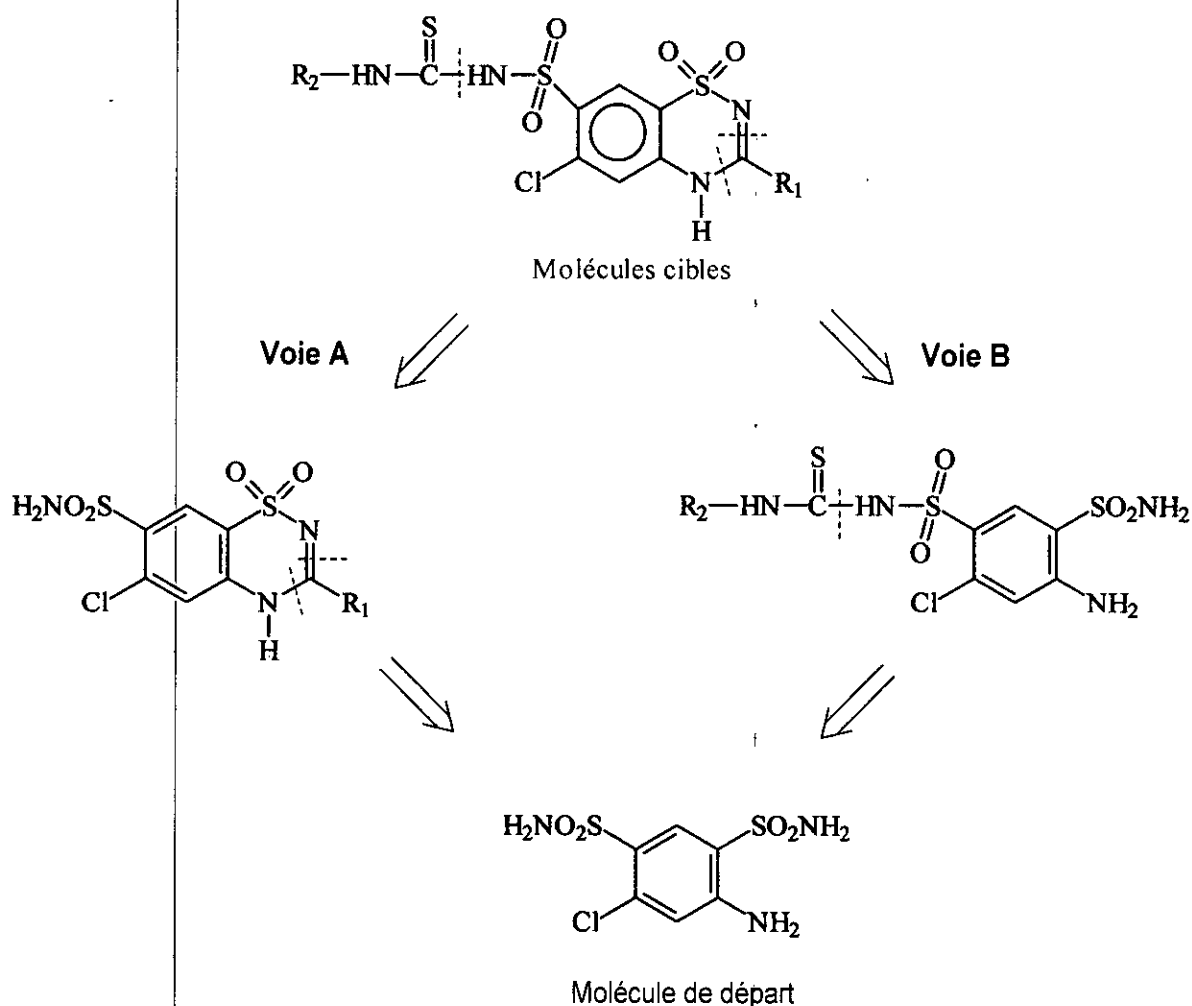


Schéma 24

La voie A consiste en la formation de l'hétérocycle 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde, puis la fixation du synthon sulfonylthiourée (02 étapes de synthèse).

La deuxième voie (voie B) est la fixation de la chaîne sulfonylthiourée sur la molécule de départ, puis construire l'hétérocycle, or la molécule de départ comporte plusieurs sites réactifs

(un groupe amine et deux groupes sulfamoyles) et la fixation d'une seule fonction sulfonylthiourée nécessite la protection des autres sites réactifs, autrement dit réaliser plusieurs étapes réactionnelles avant d'arriver aux produits finaux, ce qui diminue les rendements des réactions. Pour ces raisons notre choix de synthèse s'est porté sur la première voie. Cette méthode est inspirée de travaux antérieurs [4,5,6].

1. 2. Schéma de synthèse des molécules :

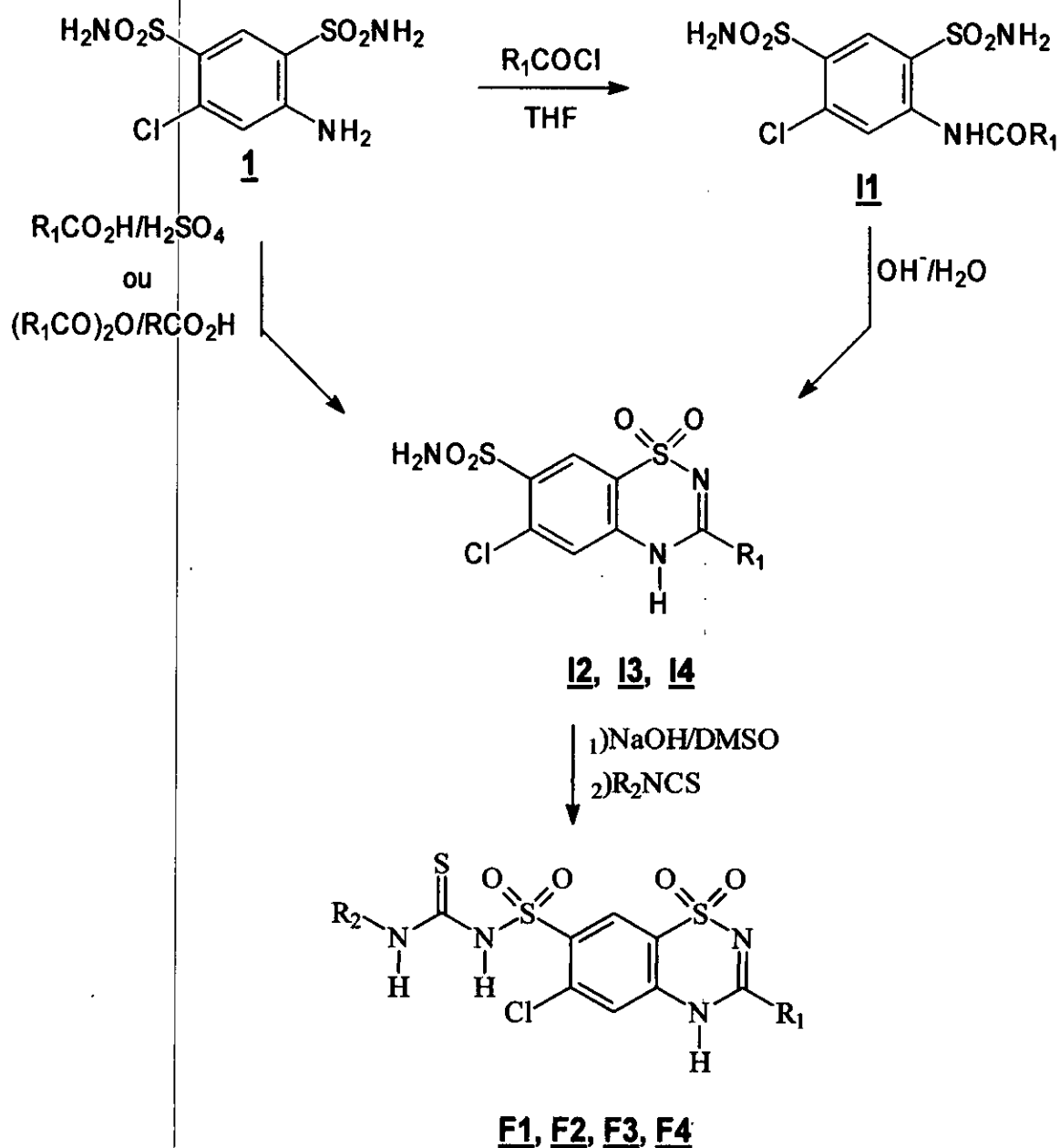


Schéma 25

Le schéma 25 montre que nous avons commencé par la préparation de l'hétérocycle 4H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde à partir du 4-amino-6-chloro-1,3-benzénedisulfonamide (1) par deux méthodes :

La première méthode consiste à préparer le 6-acylamino-4-chloro-1,3-benzénedisulfonamide (I1) par chauffage à reflux du 4-amino-6-chloro-1,3-benzénedisulfonamide (1) avec un chlorure d'acyle approprié dans le THF, puis cycliser le produit intermédiaire par chauffage en milieu basique aqueux pour donner le 3-aryl (alkyl) -6-chloro-4H-7-sulfamoyl-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde (I2,I3,I4).

La deuxième méthode permet de condenser un acide carboxylique seul en présence d'acide sulfurique concentré comme catalyseur avec le 4-amino-6-chloro-1,3-benzénedisulfonamide (1) pour obtenir l'hétérocycle sans nécessité d'isoler le produit intermédiaire. L'utilisation de l'anhydride d'acide rend la réaction plus rapide vue la grande réactivité des anhydrides par rapport aux acides carboxyliques correspondants.

Dans cette première étape nous avons préparé trois composés intermédiaires (tableau 04), les réactions sont totales (pas de tache des réactifs sur la plaque de chromatographie sur couche mince), et les rendements sont très bons.

Tableau 04 : composés intermédiaires synthétisés.

Composé	R ₁	Rendement (%)
I2	H	90
I3	CH ₃	85
I4	C ₆ H ₅	90

Le greffage du synthon sulfonylethiourée sur le groupement 7-sulfamoylé se fait par l'utilisation des isothiocyanates appropriées. L'hétérocycle 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde est transformé en sel par l'ajout du NaOH solide dans le DMSO anhydre. Ce sel est traité par des isothiocyanates à température ambiante pendant 24 heures (schéma 26). Il est à noter qu'avec certaines isothiocyanates la réaction donne plus d'un produit d'après le chromatogramme sur couche mince. Nous avons utilisé l'isothiocyanate de phényle et l'isothiocyanate de méthyle.

► Mécanisme de la réaction :

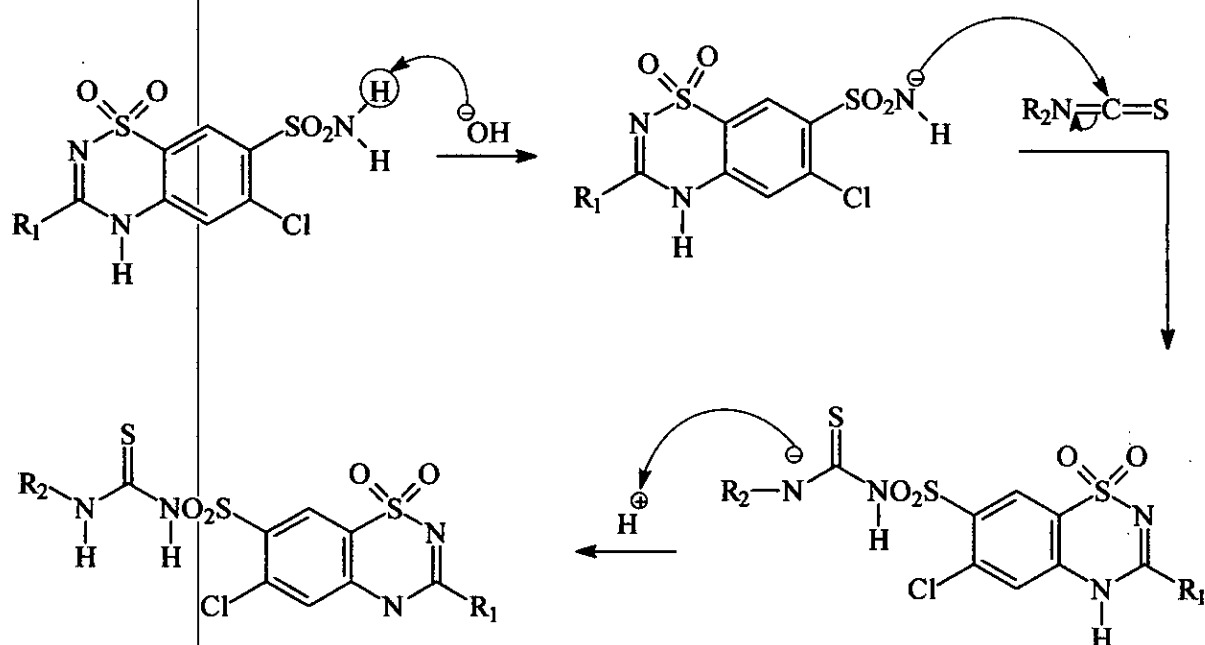
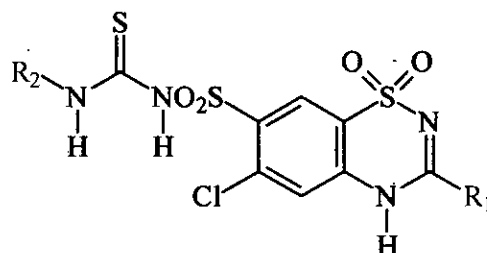


Schéma 26

Le tableau 05 rassemble les composés finals préparés.

Tableau 05 : Composés finals synthétisés.



Composé	R ₁	R ₂	Rendement(%)	Formule brut
F1	H	CH ₃	70	C ₉ H ₉ ClN ₄ O ₄ S ₃
F2	H	C ₆ H ₅	65	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₄ O ₄ S ₃
F3	CH ₃	CH ₃	75	C ₁₀ H ₁₁ ClN ₄ O ₄ S ₃
F4	C ₆ H ₅	CH ₃	80	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₄ O ₄ S ₃

1. 3. Etude spectrale des composés synthétisés :

Après élaboration des composés cibles, plusieurs méthodes d'analyses spectrales ont été utilisées pour confirmer les structures chimiques obtenues.

Les composés synthétisés ont été purifiés par recristallisation dans un mélange Acétone / Eau.

Les spectres infrarouge des composés intermédiaires et finals ont permis d'identifier les bandes caractéristiques des groupements fonctionnels présents :

- Vibrations d'élongations des liaisons N-H à des fréquences de $3200-3350\text{ cm}^{-1}$. Un autre pic est observé à une fréquence de 3550 cm^{-1} dans les spectres des composés finaux correspondant à la vibration d'élongation des liaisons N-H de la fonction sulfonylthiourée.
- Vibrations d'élongations du groupement SO_2 situées entre 1160 et 1350 cm^{-1} .
- Vibrations d'élongations des liaisons C-H des cycles aromatiques entre 3000 et 3100 cm^{-1} et celles des liaisons C - H aliphatiques entre 2850 et 3000 cm^{-1} (Fig. 26, 27).

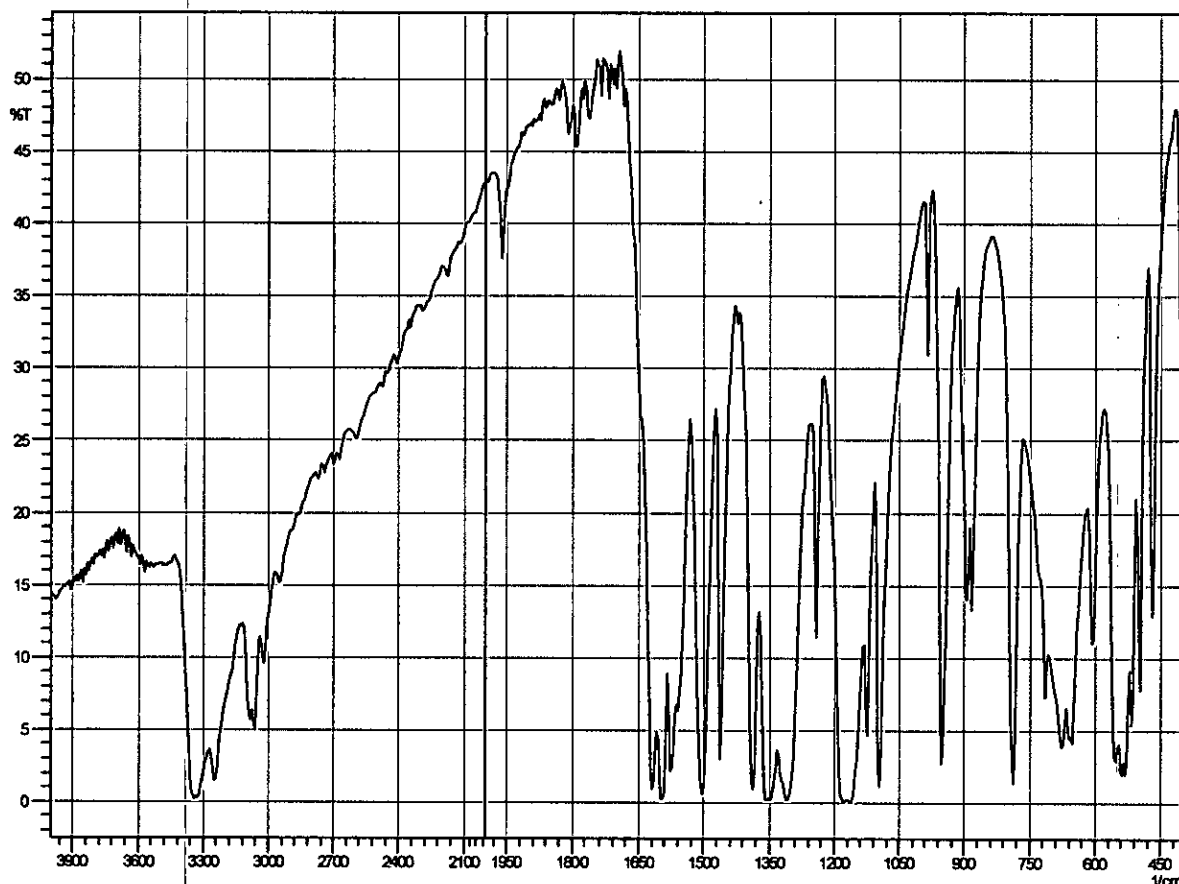


Fig. 26 : spectre infrarouge du composé 12.

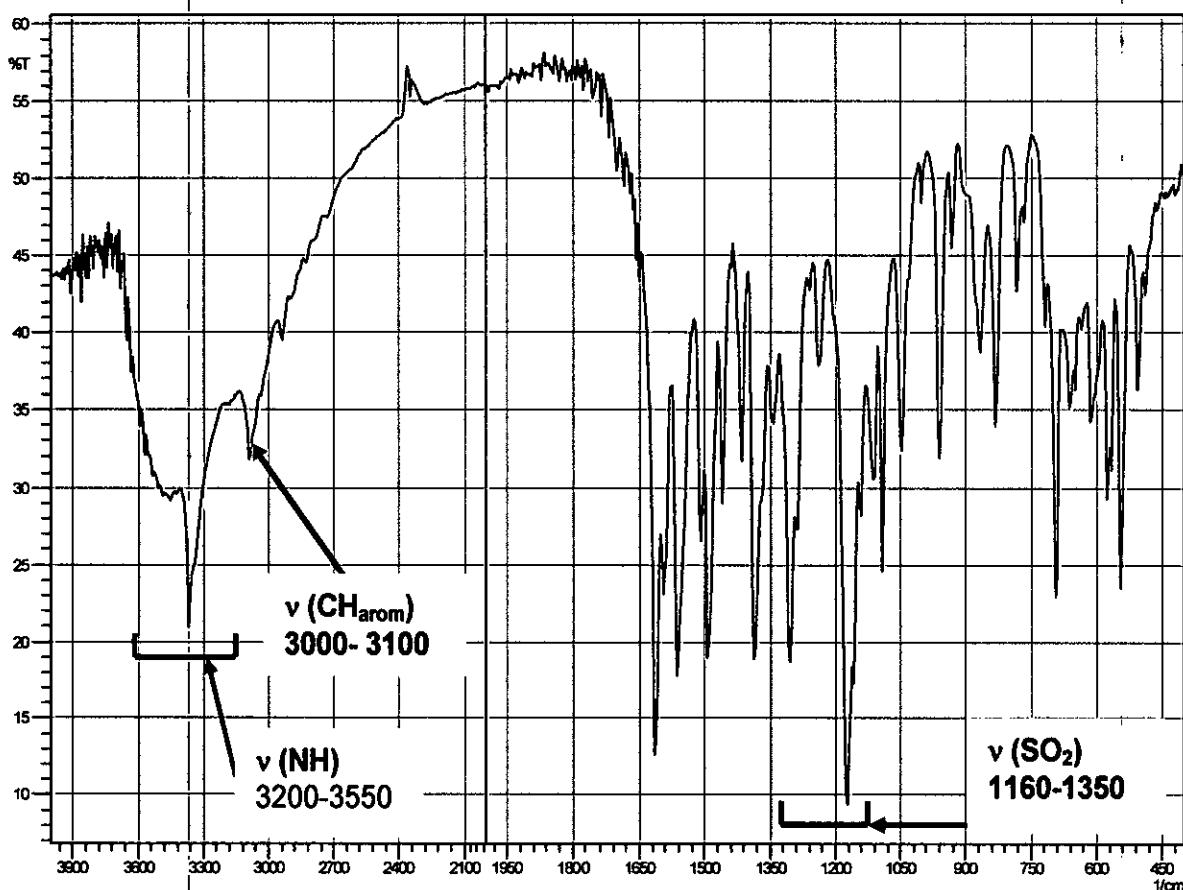


Fig. 27 : spectre infrarouge du composé F4.

Les spectres ^1H RMN des composés synthétisés présentent les signaux de résonance de protons sous forme de singulet, doublet et triplet avec les déplacements chimiques spécifiques et les intégrales correspondants (Fig. 28,29).

L'interprétation des spectres révèle la présence de trois types de proton :

- Les protons aliphatiques (groupement CH_3) apparaissent sous forme d'un singulet à environ 2.84 ppm avec une intégrale de 3.
- Les protons aromatiques et hétérocycliques dans l'intervalle de 7.6-8.1 ppm.
- Les protons de groupe (N-H) de l'hétérocycle et de la fonction sulfonylthiourée apparaissent sous forme de singulets dans l'intervalle de 8.1-12.0 ppm.

Les spectres ^{13}C RMN permettent de confirmer les structures des composés synthétisés tel que chaque carbone de molécule est présenté sous forme de pic.

Le plus important de ces spectres est l'apparition de pic du groupe (C=S) à 178 ppm (Fig. 30).

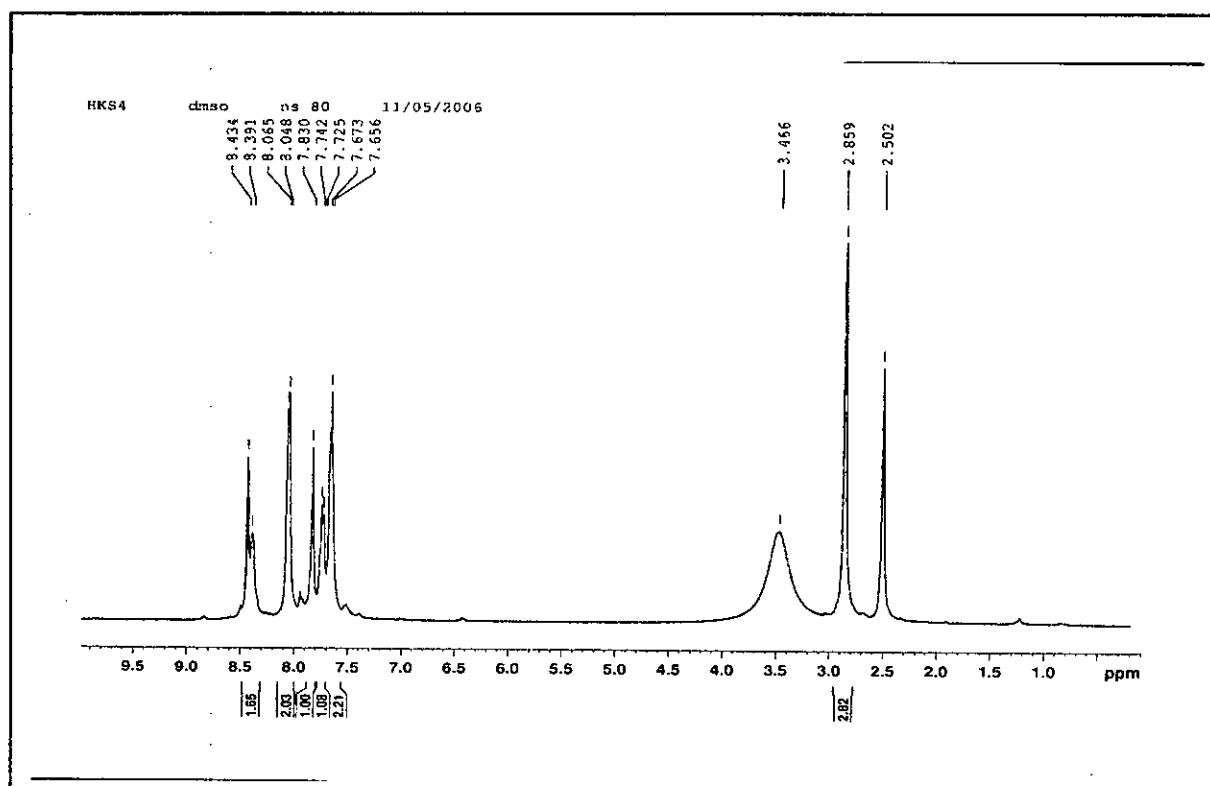
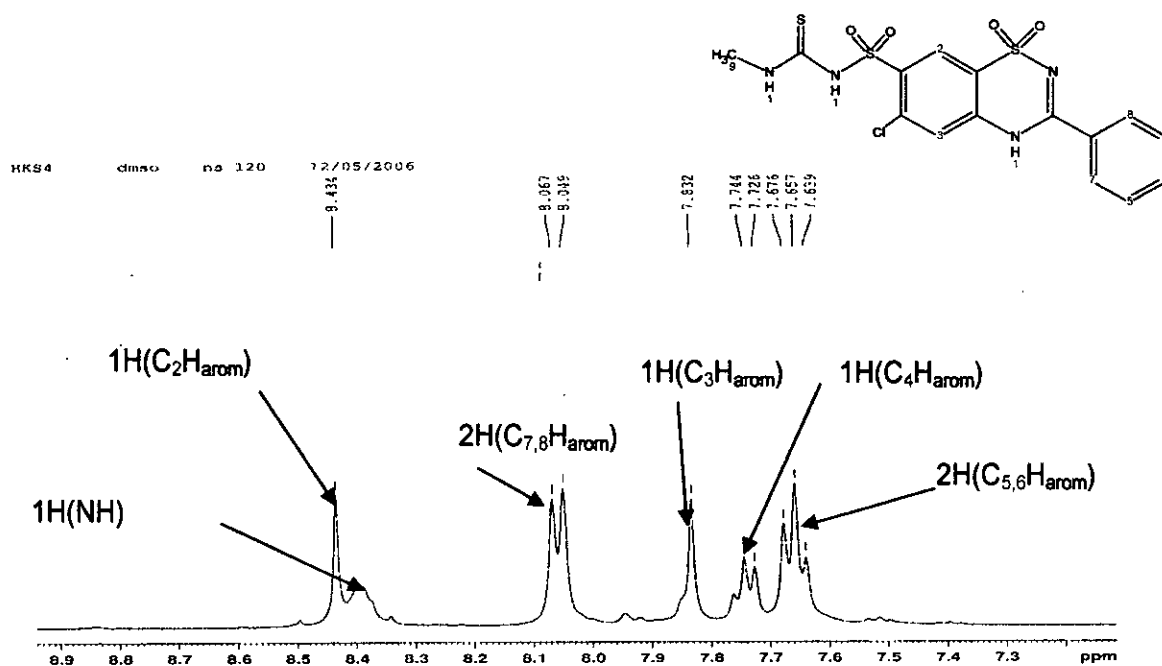
Fig. 28 : Spectre ^1H RMN du composé F4.

Fig. 29 : Agrandissement de la zone des protons aromatiques.

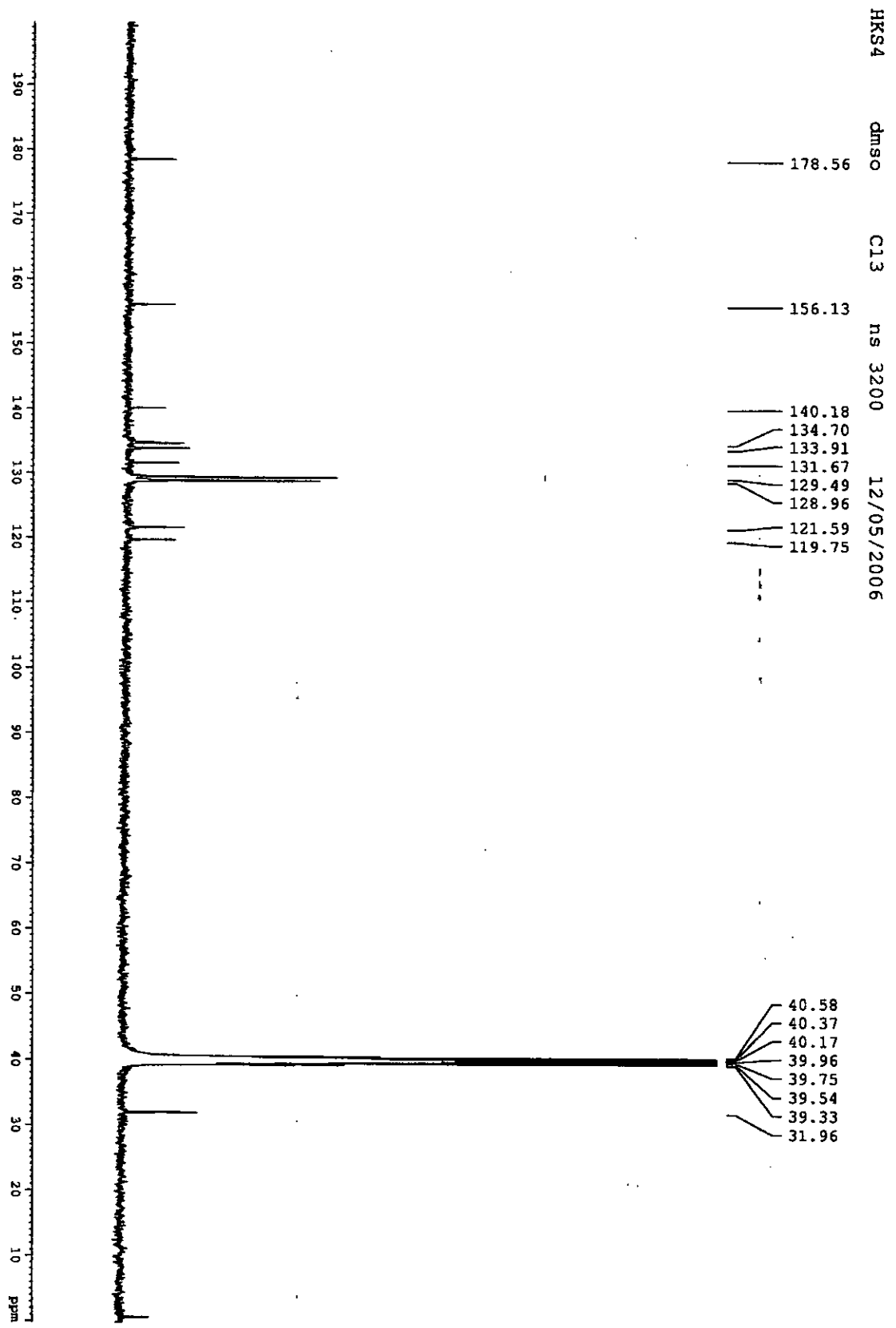


Fig. 30 : Spectre ¹³C RMN du composé F4.

1. 4. Partie expérimentale :

1. 4. 1. Matériels et méthodes :

1. 4. 1. 1. Réactifs et solvants utilisés :

Nous avons utilisés pour la préparation des molécules intermédiaires et finales les réactifs suivants :

- Le 4-amino-6-chloro-benzénedisulfonamide.
- Acide formique.
- Anhydride acétique.
- Chlorure de benzoyle.
- Isothiocyanate de méthyle.
- Isothiocyanate de phényle.

Les solvants utilisés dans les différentes étapes réactionnelles et pour la recristallisation des composés synthétisés, ainsi que ceux utilisés comme phase mobile dans la CCM sont :

- Acide acétique : solvant de réaction.
- THF : solvant de réaction.
- DMSO : solvant de réaction.
- Acétone : solvant de recristallisation.
- Eau distillée : solvant de recristallisation.
- Acétate d'éthyle : phase mobile.
- Ether éthylique : phase mobile.
- Méthanol : Phase mobile.

1. 4. 1. 2. Méthodes d'analyses et matériels utilisés :

Nous avons utilisés les méthodes physico-chimiques d'analyses suivantes pour confirmer les structures des composés synthétisés :

a- Spectrométrie infrarouge IR :

Les analyses ont été réalisées en milieu solide et l'échantillon a été préparé sous forme de pastille diluée à 2 % dans du KBr, avec un appareil FTIR-8400 S, CE (SHIMADSU) au laboratoire de phytochimie et de pharmacologie de l'université de JIJEL.

b- Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire RMN :

Les spectres RMN du proton et de C13 ont été enregistrés à 500 MHz sur un appareil (BRUCKER) à température ambiante au laboratoire de pharmacochimie moléculaire de l'UFR de pharmacie (Université Joseph Fourier, Grenoble - France). Les échantillons ont été préparés dans le DMSO deutérié (DMSO-d₆). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (δ).

Les abréviations conventionnelles utilisées pour l'interprétation des spectres RMN sont les suivantes :

s : singulet

d : doublet

t : triplet

m : multiplet

c- Chromatographie sur couche mince CCM :

Tous les produits de réactions ont été contrôlés par la chromatographie sur couche mince, avec comme phase stationnaire le gel de silice déposé sur un support en aluminium (MERCK 60 F₂₅₄).

1. 4. 1. 3. Désignation des composés synthétisés :

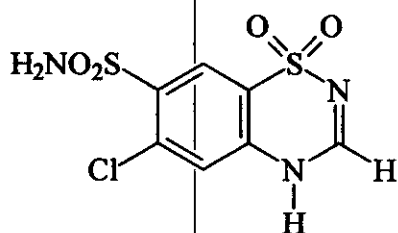
Les composés intermédiaires sont désignés par la lettre I en majuscule (I : intermédiaire), suivie par un chiffre arabe (I2, I3, I4).

Les composés finaux sont désignés par la lettre F en majuscule (F : final), suivie par un chiffre arabe (F1, F2...).

1. 4. 2. Modes opératoires relatifs aux composés intermédiaires :

➤➤ 6-chloro-4H-7-sulfamoyl-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde 12 :

2 g (7 mmol) de 6-amino-4-chloro-3-sulfamoyl-benzènesulfonamide sont chauffés à reflux pendant 5 heures dans 20 ml d'acide formique en présence de 2 ml d'acide sulfurique concentré. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'eau et séché.



12

Recristallisation : Acétone/eau.

Rendement : 90 %.

Point de fusion : 342-343°C [116].

R_f : 0,5 dans l'AcOEt/Ether (2/1).

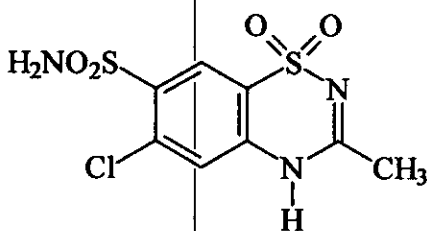
IR (KBr 2%, v cm⁻¹) : ν (NH) = 3250, 3350 ; ν (SO₂) = 1180, 1190, 1260, 1320 ; ν (C=N) = 1630.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 7,46 (1s, 1H, CH_{arom}) ; 7,67 (1s, 2H, SO₂NH₂) ; 7,98 (1s, 1H, HC(=N)NH) ; 8,26 (1s, 1H, CH_{arom}) ; 12,48 (1s, 1H, NH).

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 120,00 ; 120,24 ; 125,23 ; 134,59 ; 137,60 ; 138,91 ; 147,91 (HC(=N)NH).

➤➤ 6-chloro-4H-3-méthyl-7-sulfamoyl-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde 13 :

Une suspension formée de 2g (7 mmol) de 6-amino-4-chloro-3-sulfamoyl-benzènesulfonamide et de 0,65 ml (7 mmol) d'anhydride acétique dans 20 ml d'acide acétique, en présence de 2 ml d'acide sulfurique concentré, est chauffée à reflux dans un bain d'huile de silicone pendant 05 heures. Après refroidissement on obtient un précipité blanc qu'on lave avec de l'eau et qu'on sèche.



13

Recristallisation : Acétone/eau.

Rendement : 85 %.

Point de fusion : 332°C [116].

R_f : 0,55 dans l'AcOEt/Ether (2/1).

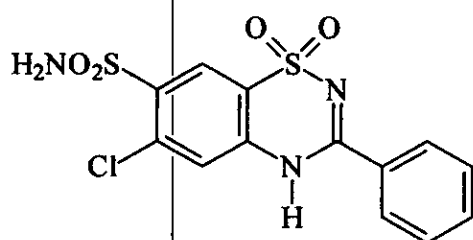
IR (KBr 2%, ν cm^{-1}) : ν (NH) = 3175, 3250, 3350 ; ν (SO₂) = 1160, 1180, 1240, 1260 ; ν (C=N) = 1640.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 7,45 (1s, 1H, CH_{arom}) ; 8,25 (1s, 1H, CH_{arom}) ; 7,89 (1s, 2H, SO₂NH₂) ; 2,33 (1s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 22,87 (CH₃C(=N)NH) ; 118,80 ; 119,93 (CH_{arom}) ; 124,93 (CH_{arom}) ; 134,37 ; 138,35 ; 138,43 ; 158,36 (CH₃C(=N)NH).

➤➤ **6-chloro-4H-3-phényl-7-sulfamoyl-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde 14** :

2 g (7 mmol) de 6-amino-4-chloro-3-sulfamoyl-benzènesulfonamide et 0,8 ml (7 mmol) de chlorure de benzoyle sont chauffés à reflux pendant 8 heures dans 30 ml de THF. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu obtenu est porté à ébullition pendant 40 minutes, dans 30 ml d'eau en présence d'une quantité équimolaire de soude. La solution obtenue est filtrée à chaud, refroidie puis acidifiée avec une solution d'HCl 2N. Le précipité blanc formé est filtré puis séché.



14

Recristallisation : Acétone/eau

Rendement : 90 %.

Point de fusion : >260°C.

R_f : 0,6 dans l'AcOEt/Ether (2/1).

IR (KBr 2%, ν cm^{-1}) : ν (NH) = 3150, 3250, 3380 ; ν (SO₂) = 1150, 1180, 1275, 1300, 1350 ; ν (C=N) = 1630.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 7,65 (1t, 2H, CH_{arom}) ; 7,67 (1t, 1H, CH_{arom}) ; 7,85 (1s, 1H, CH_{arom}) ; 7,94 (1s, 2H, SO₂NH₂) ; 8,05 (1d, 2H, CH_{arom}) ; 8,34 (1s, 1H, CH_{arom}) ; 12,80 (1s, 1H, NH).

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 119,73 ; 121,70 ; 125,18 ; 128,90 ; 129,49 ; 131,69 ; 133,87 ; 134,82 ; 139,17 ; 139,31 ; 155,93 (C₆H₅C(=N)NH).

1. 4. 3. Modes opératoires des composés finals :

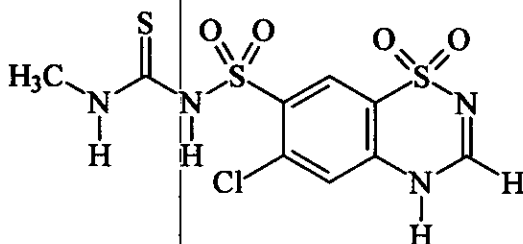
Procédure générale :

1,69 mmol de (12, 13, 14) est dissout dans un minimum de DMSO, auquel est ajouté 0,07 g de NaOH avec agitation jusqu'à dissolution complète de la base, puis 1,69 mmol d'une isothiocyanate appropriée est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante. La solution obtenue est versée dans 20 ml d'eau et filtrée. Le filtrat est acidifié avec une solution d'HCl 2N. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché.

➤➤ 6-chloro-4H-7-(méthylaminothiocarbonylamino-sulfonyl)-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde F1 :

Réactifs : 0.5 g de 12, 0.13 ml d'isothiocyanate de méthyle et 0.07 g de NaOH.

Solvant : DMSO.



F1

Recristallisation : Acétone/eau.

Rendement : 70%.

Point de fusion : > 260°C.

R_f : 0,55 dans méthanol/éther (3/1).

IR (KBr 2%, ν cm⁻¹) : ν (NH) = 3180, 3400, 3550 ; ν (SO₂) = 1180, 1190, 1260, 1320 ; ν (C=N) = 1640.

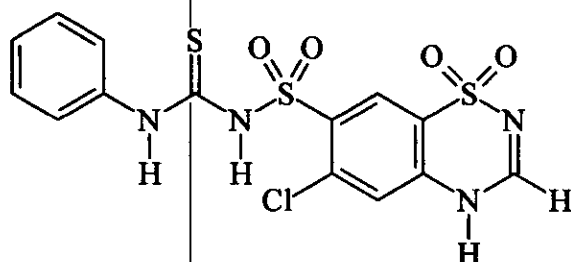
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 2,84 (1s, 3H, CH₃) ; 7,52 (1s, 1H, CH_{arom}) ; 8,13 (1s, 1H, HC(=N)NH) ; 8,37 (1s, 1H, CH_{arom}) ; 9,85 (1s, 3H, NH).

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 31,95 (CH₃) ; 120,72 ; 129,93 ; 134,82 ; 139,32 ; 149,29 (HC(=N)NH) ; 178,55 (C=S).

➤➤ 6-chloro-4H-7-(phénylaminothiocarbonylamino-sulfonyl)-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde F2 :

Réactifs: 0,5 g de 12, 0,2 ml d'isothiocyanate de phényle et 0,07 g de NaOH.

Solvant : DMSO.

**F2**

Recristallisation : Acétone/eau.

Rendement : 65 %.

Point de fusion : > 260°C.

R_f : 0,4 dans méthanol/éther (3/1).

IR (KBr 2%, ν cm⁻¹) : ν (NH) = 3250, 3280, 3500 ; ν (SO₂) = 1170, 1180, 1300, 1310 ; ν (C=N) = 1640.

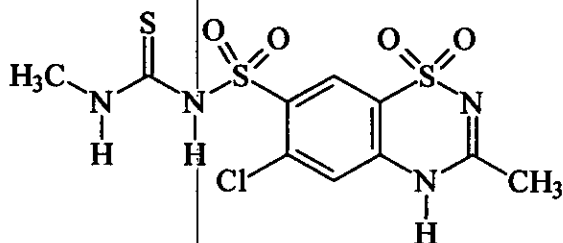
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 7,02 (1s, 1H, CH_{arom}) ; 7,13 (1t, 1H, CH_{arom}) ; 7,31 (1t, 2H, CH_{arom}) ; (1d, 2H, CH_{arom}) ; 8,12 (1s, 1H, HC(=N)NH) ; 8,38 (1s, 1H CH_{arom}) ; 10,06 (1s, 3H, NH).

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 119,58 ; 120,58 ; 123,60 ; 125,57 ; 128,98 ; 129,36 ; 129,77 ; 130,34 ; 134,82 ; 138,76 ; 149,15 (HC(=N)NH) ; 178,06 (C=S).

>> 6-chloro-4H-3-méthyl-7-(méthylaminothiocarbonylamino-sulfonyl)-1,2,4-benzothiazine-1,1-dioxyde F3 :

Réactifs : 0,5 g de 13, 0,13 ml d'isothiocyanate de méthyle et 0,07 g de NaOH.

Solvant : DMSO.

**F3**

Recristallisation : Acétone/eau.

Rendement : 75 %.

Point de fusion : >260°C.

R_f : 0.45 dans Méthanol/Ether (3/1).

IR (KBr 2%, ν cm⁻¹) : ν (NH) = 3250, 3320, 3450 ; ν (SO₂) = 1150, 1180, 1280, 1300, 1320 ; ν (C=N) = 1630.

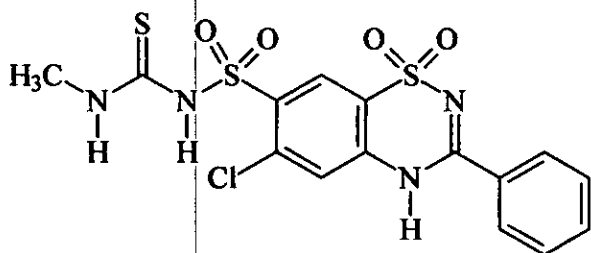
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 2,33 (1s, 3H, H₃C(C=N)NH) ; 2,83 (1s, 3H, H₃CNHCS) ; 7,45 (1s, 1H, CH_{arom}) ; 8,12 (1s, 1H, CH_{arom}) ; 12,47 (1s, 3H, NH).

^{13}C RMN (50 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 22,88 ; 30,06 ; 116,70 ; 124,95 ; 130,15 ; 134,30 ; 137,41 ; 151,43 ; 158,38 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$) ; 178,14 ($\underline{\text{C}}=\text{S}$).

➤➤ **6-chloro-4H-7-(méthylaminothiocarbonylamino-sulfonyl)-3-phényl-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde F4** :

Réactifs : 0,5 g de I4, 0,13 ml d'isothiocyanate de méthyle et 0,07 g de NaOH.

Solvant : DMSO.



F4

Recristallisation : Acétone/eau.

Rendement : 80%.

Point de fusion : > 260°C.

R_f : 0.4 dans Méthanol/Ether (3/1).

IR (KBr 2%, ν cm^{-1}) : ν (NH) = 3380, 3500 ; ν (SO₂) = 1170, 1190, 1280, 1300 ; ν (C=N) = 1630.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 2,50 (1s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$) ; 7,65 (1t, 2H, $\underline{\text{CH}}_{\text{arom}}$) ; 7,72 (1t, 1H, $\underline{\text{CH}}_{\text{arom}}$) ; 7,83 (1s, 1H, $\underline{\text{CH}}_{\text{arom}}$) ; 8,05 (1d, 2H, $\underline{\text{CH}}_{\text{arom}}$) ; 8,40 (1s, 3H, $\underline{\text{NH}}$) ; 8,43 (1s, 1H, $\underline{\text{CH}}_{\text{arom}}$).

^{13}C RMN (50 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 31,96 ($\underline{\text{CH}}_3$) ; 119,75 ; 121,59 ; 128,96 ; 129,03 ; 129,49 ; 131,67 ; 133,91 ; 134,70 ; 134,80 ; 140,18 ; 156,13 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$) ; 178,56 ($\underline{\text{C}}=\text{S}$).

Etude pharmacologique

2. Etude pharmacologique :

2. 1. Matériels et méthodes :

2. 1. 1. Les animaux :

Des rats mâles et femelles Albinos de la souche Wistar, âgées de 2 à 4 mois pesant entre 200 à 300g sont utilisés dans l'étude pharmacologique. La température de l'animalerie est maintenue entre 20 et 22°C.

2. 1. 2. Préparation des solutions administrées :

Les solutions sont préparées en solubilisant la quantité du composé à tester (50 mg par ex.) dans un minimum de DMSO (environ 0,2 ml) et le volume est complété à 4 ml avec de l'eau distillée. Cette solution à une dose de 12,5 mg/ml. Chaque rat reçoit la dose qui correspond à son poids.

2. 1. 3. Evaluation pharmacologique :

Les testes pharmacologiques ont été effectués selon les deux voies d'administration, la voie indirecte (voie orale) et la voie directe (injection intrapéritonéale).

2. 1. 3. 1. Evaluation de L'effet diurétique :

L'évaluation de l'effet diurétique consiste à mesurer le volume de l'urine émis par le rat mis en surcharge hydrosodique suivi immédiatement par l'administration du composé à tester avec les posologies de 25, 50 et 75 mg/kg. Les animaux ont libre accès à l'eau et à la nourriture juste avant l'administration. Les animaux sont répartis en 5 groupes dans des cages à métabolisme au nombre de 3 rats par cage.

a- Administration par voie orale :

Les composés sont administrés en solution par gavage à l'aide d'une sonde métallique.

- Groupe 1 (témoin 1) : animaux témoins ne recevant aucun produit.
- Groupe 2 (témoin 2) : animaux recevant 40 ml/kg d'une solution de NaCl 0,9 %.
- Groupe 3 (DMSO) : animaux recevant 40 ml/kg d'une solution de NaCl 0,9 % suivie immédiatement d'une solution de DMSO 200 µl/kg.
- Groupe 4 (HCTZ) : animaux recevant 40 ml/kg d'une solution de NaCl 0,9 % suivie

immédiatement d'une dose de l'hydrochlorothiazide.

- ☛ Groupe 5 (produit à tester) : animaux recevant 40 ml/kg d'une solution de NaCl 0,9 % suivie immédiatement d'une dose du produit à tester.

Les urines émises par les 3 rats de chaque cage sont collectées et mesurées chaque heure pendant 4 heures.

b- Administration par voie intrapéritonéale :

Les animaux sont répartis en 5 groupes de trois rats chacun tel que :

- ☛ Groupe 1 (témoin 1) : animaux ne recevant aucun produit.
- ☛ Groupe 2 (témoin 2) : animaux recevant 40 ml/kg d'une solution de NaCl 0,9 % per os.
- ☛ Groupe 3 (DMSO) : animaux recevant 40 ml/kg d'une solution de NaCl 0,9% et 200 µl/kg d'une solution de DMSO par une injection intrapéritonéale.
- ☛ Groupe 4 (HCTZ) : animaux recevant 40 ml/kg d'une solution de NaCl 0,9 % per os et une dose de l'hydrochlorothiazide par une injection intrapéritonéale.
- ☛ Groupe 5 (produit à tester) : animaux recevant 40 ml/kg d'une solution de NaCl 0,9 % per os et une dose du produit à tester par une injection intrapéritonéale.

La mesure des volumes des urines émises par les 5 groupes s'effectue chaque heure pendant 4 heures.

2. 1. 3. 2. Evaluation de l'influence des composés sur la glycémie :

Les animaux sont mis en diète totale 18 heures avant le test, ils sont divisés en 5 groupes de 3 rats chacun . Nous avons utilisés les deux voies d'administration.

a- Administration indirecte (per os) :

chaque groupe d'animaux reçoit une prise d'une solution par gavage à l'aide d'une sonde métallique comme suit :

- ☛ Groupe 1 : animaux ne recevant aucun produit.
- ☛ Groupe 2 : animaux recevant une solution de tolbutamide à une dose de 50 mg/kg.
- ☛ Groupe 3 : animaux recevant une solution de glibenclamide à une dose de 0,25 mg/kg.
- ☛ Groupe 4 : animaux recevant une solution de diazoxide à une dose de 50 mg/kg.
- ☛ Groupe 5 : animaux recevant une solution du produit à tester à une dose de 50 mg/kg.

b- Administration directe (injection intrapéritonéale) :

Le premier groupe ne reçoit aucun produit, les autres groupes d'animaux recevant les mêmes doses décrites ci-dessus par une injection intrapéritonéale.

Le prélèvement du sang est effectué juste avant le traitement et après 1, 2 et 3 heures au niveau du sinus caverneux à l'aide d'un tube capillaire enfoncé dans l'angle antérieur de l'œil. La mesure de la glycémie s'effectue à l'aide d'un glucomètre après le dépôt d'une goutte de sang sur une bandelette réactive contenant de la glucose oxydase. Le glucomètre affiche des valeurs de la glycémie en mg/dl.

2. 1. 3. 3. Etude de l'influence des composés sur les taux du sodium, potassium, calcium et de l'acide urique dans les urines :

Les urines collectées après 4 heures par les deux voies d'administrations dans le test de l'évaluation de l'effet diurétique (2. 1. 3. 1) pour les 5 groupes sont conservées au réfrigérateur pour la détermination des concentrations urinaires du sodium, potassium et du calcium, alors que l'acide urique est dosé, et le pH est mesuré juste après le test de diurèse.

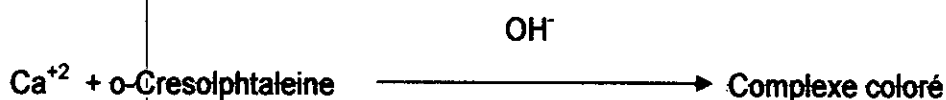
2. 2. Les dosages :**2. 2. 1. dosage du calcium :**

Le calcium est dosé par une méthode colorimétrique à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VISIBLE préétalonné de marque (SHIMADZU 1240).

► Principe du dosage :

La détermination du calcium dans l'échantillon est basée sur la formation d'un complexe coloré entre le calcium et l'o-cresolphtaléine en milieu alcalin (schéma 27).

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration du calcium.

**Schéma 27**

► **Mode opératoire :**

Les urines collectées sont acidifiées par l'acide nitrique (50 %), puis ils sont diluées à 1/2. Dans des tubes à essai on fait préparer trois mélanges pour l'échantillon, l'étalon et le blanc avec les volumes suivants :

		Echantillon	Etalon	Blanc
	Urines	20 µl	–	–
	Calcium (100 mg/l)	–	20 µl	–
	Réactif	2 ml	2 ml	2 ml

Les mélanges sont laissés reposer 15 minutes à 37°C. Le spectrophotomètre est fixé à la longueur d'onde 570 nm, les valeurs des absorbances de l'étalon et de l'échantillon sont mesurées par rapport au blanc. La concentration en calcium est donnée en mg/l.

2. 2. 2. Dosage du sodium et du potassium :

Le dosage du sodium et du potassium urinaire s'effectue par la spectrométrie d'émission de flamme et ce après la dilution des urines à 1/10 dans l'eau distillée.

► **Principe de la méthode :**

La spectrométrie d'émission de flamme est une technique d'analyse qui utilise la flamme comme source d'excitation. L'échantillon dans lequel on dose un élément est sous forme de solution qui est aspiré au moyen d'un capillaire et qui subit une dispersion en un fin brouillard. Les chocs qui résultent lors de la combustion dissocient les molécules en atomes.

Dans les atomes, un ou plusieurs électrons peuvent passer à des niveaux d'énergie supérieurs (excitation) où ils sont instables. Ils reviennent alors sur leur état fondamental stable, libérant leur énergie sous forme d'un rayonnement caractéristique pour chaque élément. L'intensité des raies émises donnée sous forme d'un signal électrique est fonction de la concentration de l'élément dans la solution.

Résultats et discussion

3. Résultats et discussion :

Sur un total de 55 rats utilisés pour les tests de la glycémie et de la diurèse avec les doses de 25, 50 et 75 mg/kg par les deux voies d'administrations pendant une période de trois mois et demi aucun rat n'a été perdu cela signifie que nos substances sont loin de la toxicité mortelle jusqu'à la dose de 75 mg/kg.

3. 1. Variations de la diurèse en fonction du temps :

Les résultats de variations de la diurèse en fonction du temps pour les trois doses (25, 50, 75 mg/kg) par les deux voies d'administrations sont représentés sur les figures (31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42) voici quelques remarques généraux :

- Les animaux de Témoin 1, qui ne reçoivent aucun produit, ont éliminés un faible volume d'urine soit 6,19 ml/kg pendant quatre heures.
- pour les animaux de témoin 2, recevant 40 ml/kg de l'eau physiologique, le volume d'urine éliminé est relativement considérable 21,52 ml/kg, on peut dire que le maximum de la surcharge sodique administrée est éliminé dès les premières heures.
- comparativement au témoin 2 les animaux de témoin 3 recevant une dose supplémentaire de DMSO (200 µl/kg), ont éliminés un volume d'urine légèrement supérieur à ceux de témoin 2. ainsi les résultats de nos produits vont être comparés avec le témoin 3 et le médicament de référence (HCTZ).
- dans la majorité des cas l'élimination d'urine par la voie orale s'effectue dans la 2^{ème} heure, par contre par la voie intrapéritonéale le maximum d'excrétion s'observe dès la 1^{ère} heure.

3. 1. 1. Résultats d'administration de la dose de 25 mg/kg :

Le traitement par voie orale par l'hydrochlorothiazide (médicament de référence) à une dose de 25 mg/kg implique une émission d'urine importante 49,58 ml/kg. Nos molécules synthétisées ont une diurèse significative, les quatre produits exercent un effet diurétique qui est inclus dans l'intervalle de valeurs de T3 et de HCTZ. Le F1 est le plus actif de nos produits, il montre un effet diurétique très proche de celui de l'hydrochlorothiazide avec un volume d'élimination de 46,08 ml/kg. Le F2 lui aussi exerce un effet remarquable (Fig. 31,32).

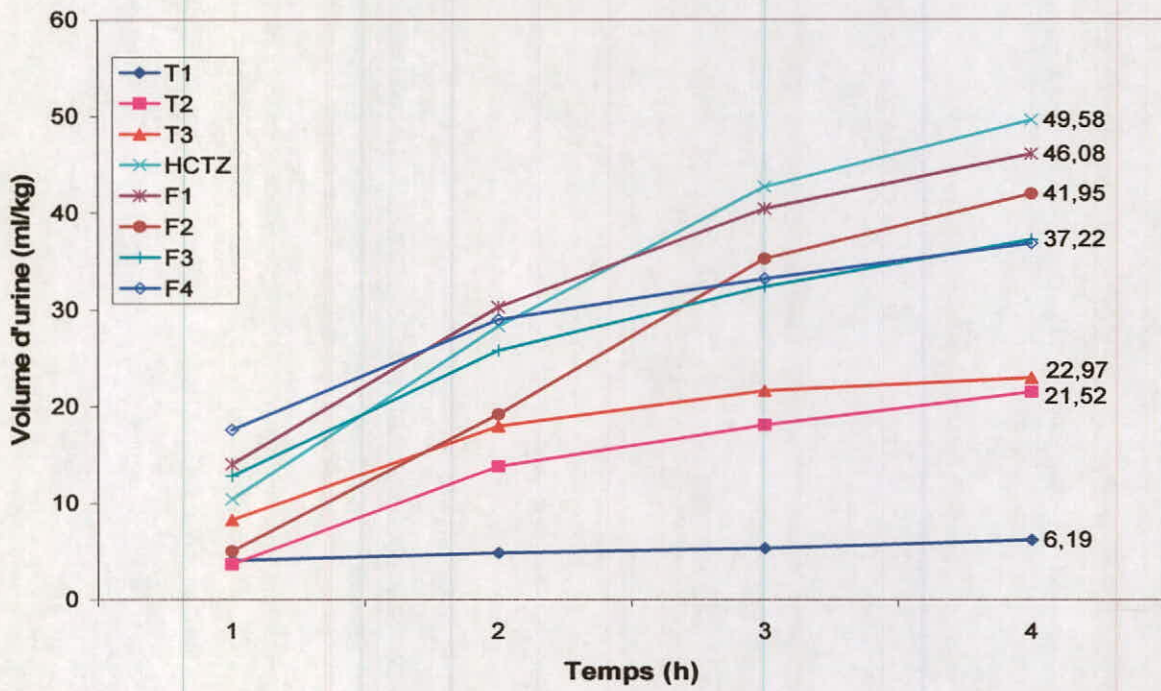


Fig. 31 : Variations de la diurèse en fonction du temps après administration par voie orale des différents produits à une dose de 25 mg/kg.

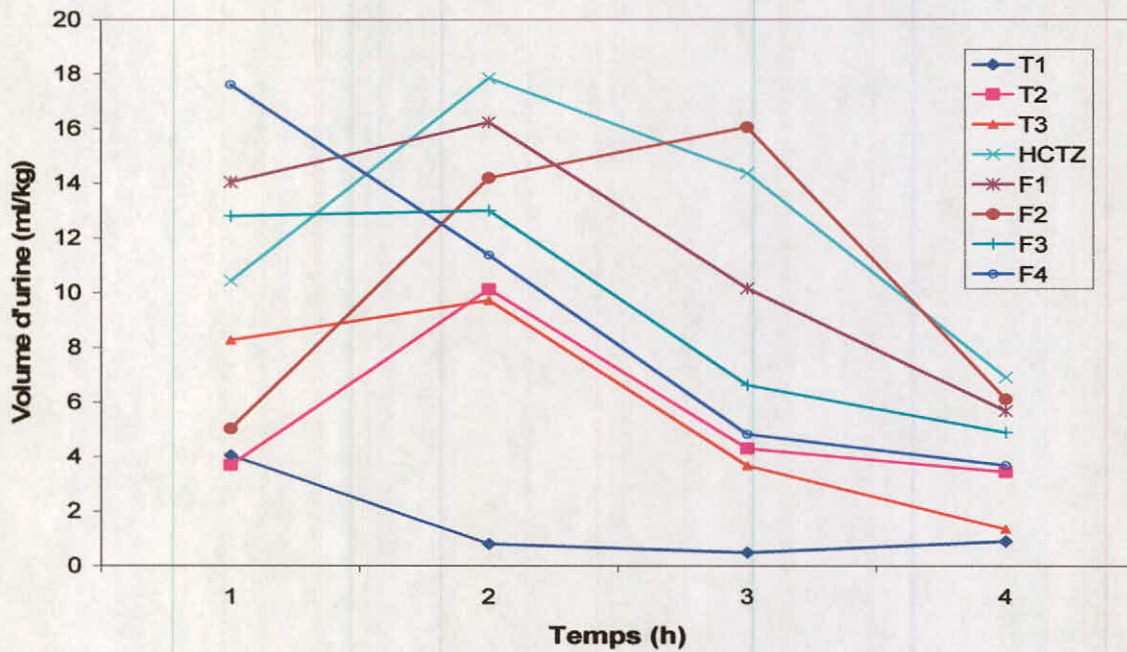


Fig. 32 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie orale à une dose de 25 mg/kg.

Pour la même dose de 25 mg/kg, l'injection par voie intrapéritonéale montre une légère variation de la diurèse pour le produit F1, 44,35 ml/kg contre 46,08 ml/kg par voie orale. L'hydrochlorothiazide n'a subi aucune variation d'élimination d'urine par rapport à la voie orale. On remarque par cette voie d'administration que le produit F3 est devenu plus actif avec un volume de 46,45 ml/kg (Fig. 33,34).

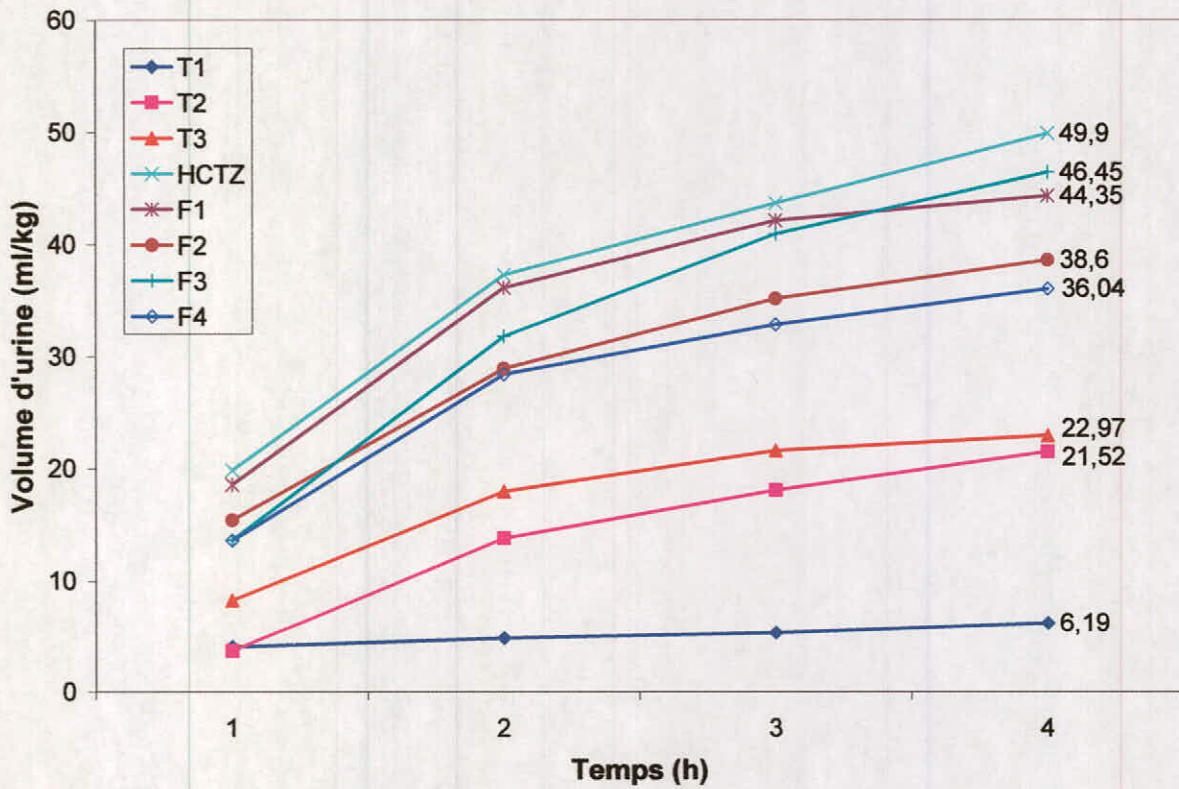


Fig. 33 : Variations de la diurèse en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale des différents produits à une dose de 25 mg/kg.

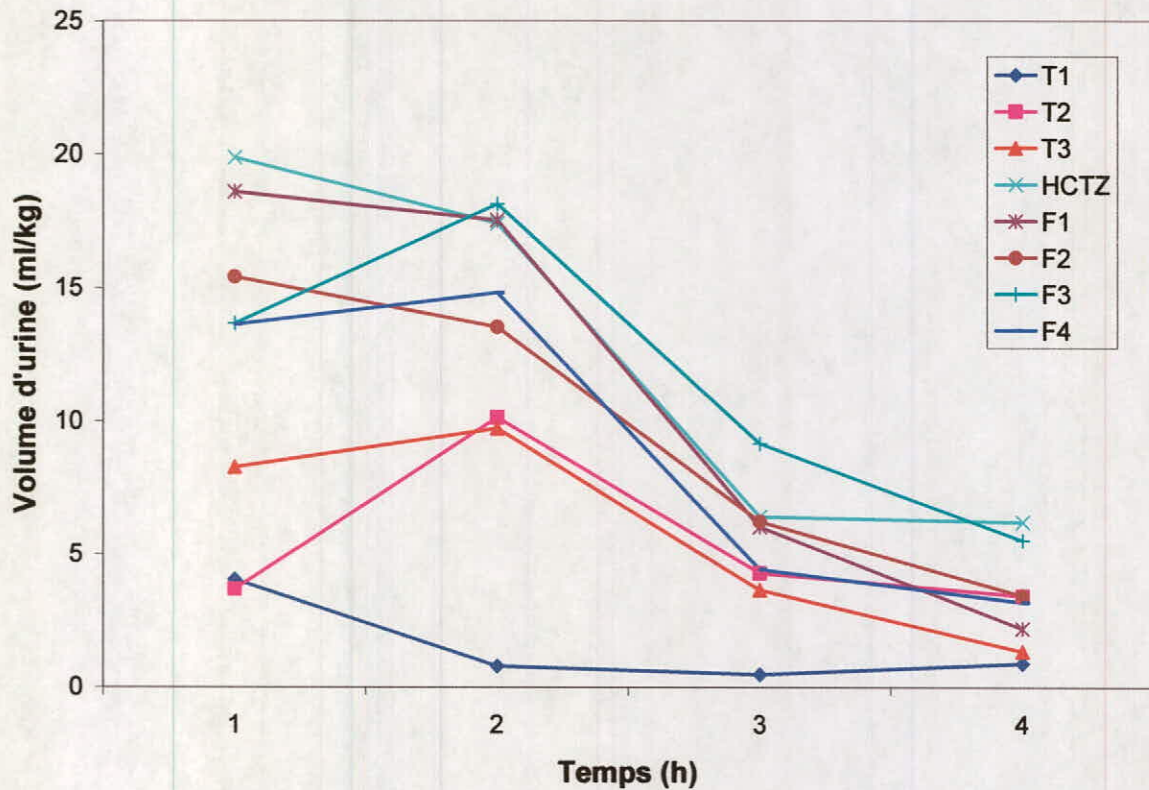


Fig. 34 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 25 mg/kg.

3. 1. 2. Résultats d'administration de la dose de 50 mg/kg :

Les figures 35 et 36 représentent la variation de la diurèse en fonction du temps pour la dose de 50 mg/kg par la voie orale. Malgré qu'on a doublée la dose l'effet reste inchangé, sauf une légère augmentation de l'effet de l'hydrochlorothiazide qui atteint un volume de 52,71 ml/kg. Les valeurs enregistrées de nos produits ne montre aucune élévation de volume d'élimination d'urine. Néanmoins l'effet diurétique persiste aussi à cette dose.

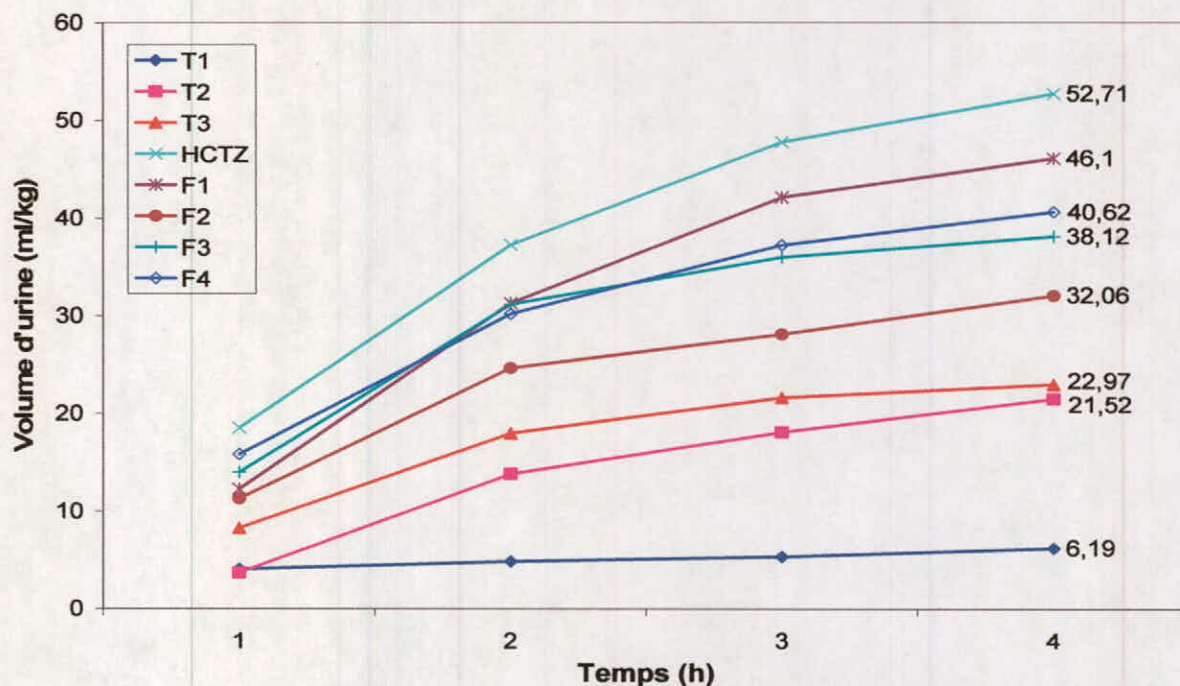


Fig. 35 : Variations de la diurèse en fonction du temps après administration par voie orale des différents produits à une dose de 50 mg/kg.

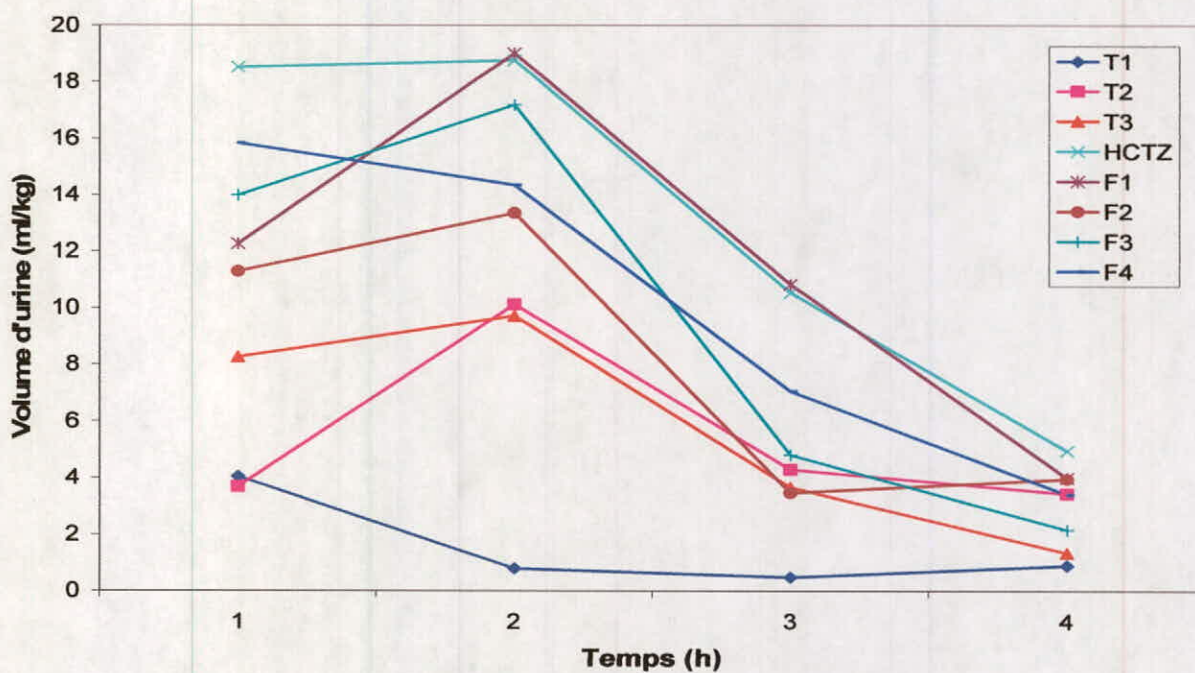


Fig. 36 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie orale à une dose de 50 mg/kg.

L'injection de la dose de 50 mg/kg des différents produits par voie intrapéritonéale a donnée un maximum d'effet pour le composé F1 avec un volume de 57,29 ml/kg dépassant ainsi l'hydrochlorothiazide (45,83 ml/kg), ce dernier exerce un effet moindre relativement à la dose de 25 mg/kg. Le produit F1 manifeste son action diurétique dès la 1^{ère} heure, presque la moitié du volume éliminé en quatre heures est éliminée dans la 1^{ère} heure, soit 26,78 ml/kg. Cela montre clairement que l'effet diurétique induit par ces produits s'accroît en une heure après injection intrapéritonéale. La différence d'effet marquée par le composé F1 par les deux voies d'administration est due probablement aux différentes transformations métaboliques lors de l'administration par voie orale ou le produit est mal résorbé. Les autres produits F2, F3 et F4, ont un effet plus au moins constant et peu important relativement à HCTZ et F1 (figure 37,38).

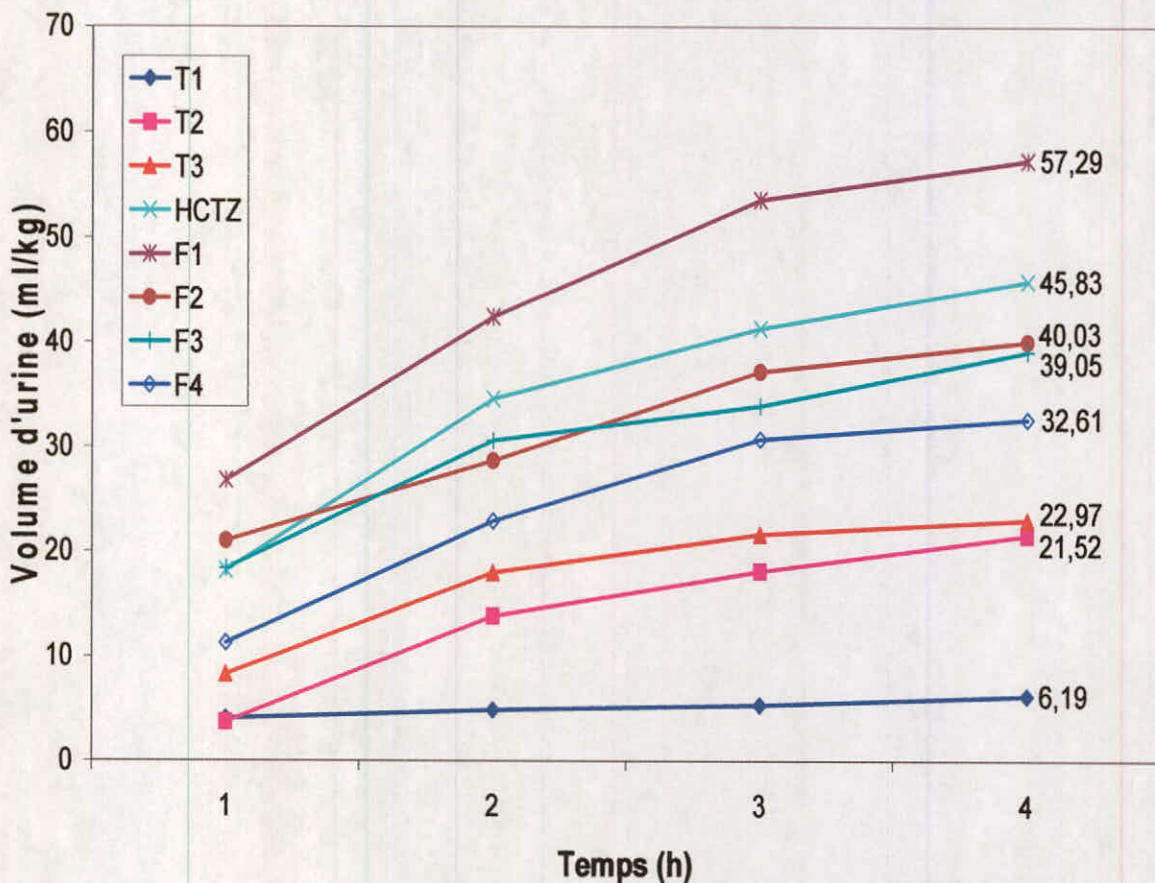


Fig. 37 : Variations de la diurèse en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale des différents produits à une dose de 50 mg/kg.

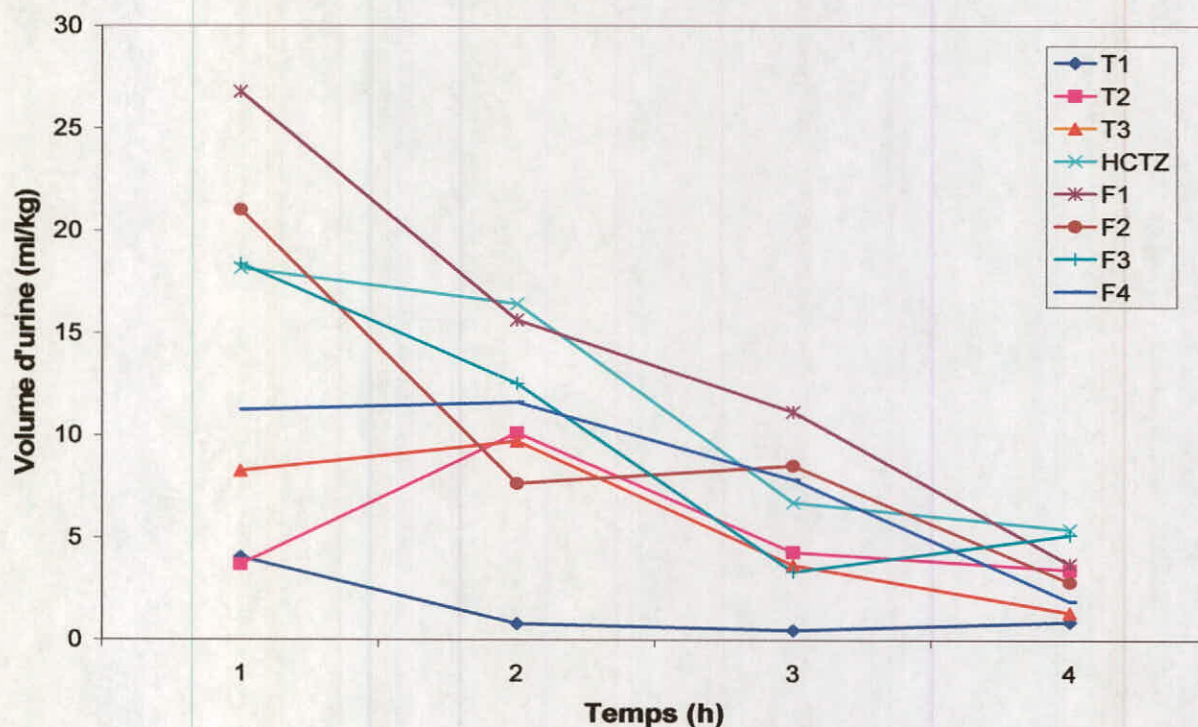


Fig. 38 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg.

3. 1. 3. résultats d'administration de la dose de 75 mg/kg :

Les résultats d'administration de la dose de 75 mg/kg par voie orale sont représentés sur les figures 39 et 40. Ces résultats montrent un effet prononcé du produit F2 qui a été moins efficace pour les doses de 25 et 50 mg/kg. Le volume d'élimination d'urine exercé par le produit F2 est de 50,64 ml/kg, il est comparable à celui du hydrochlorothiazide (51,60 ml/kg) et légèrement supérieur à celui du produit F1.

Les résultats obtenus par l'injection des différents produits par voie intrapéritonéale à la dose de 75 mg/kg confirment ceux enregistrés par voie orale (figure 41,42).

Le produit F2 qui exerce un effet diurétique important avec un volume de 53,60 ml/kg est devenu le plus actif. Cependant cette activité reste proche de celle exercée par le médicament de référence et du produit F1.

Les deux autres produits F3 et F4 sont moins actifs même à la dose de 75 mg/kg par les deux voies d'administration, au contraire ces deux produits exercent leurs effets maxima à la dose de 25 mg/kg.

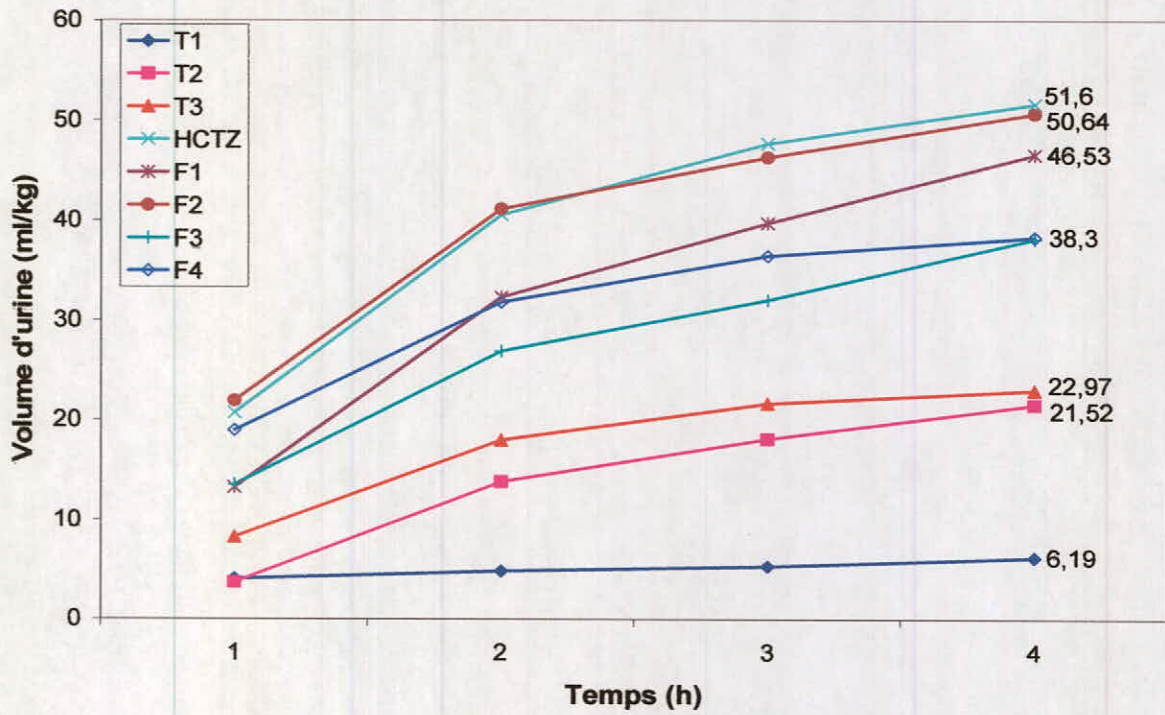


Fig. 39 : Variations de la diurèse en fonction du temps après administration par voie orale des différents produits à une dose de 75 mg/kg.

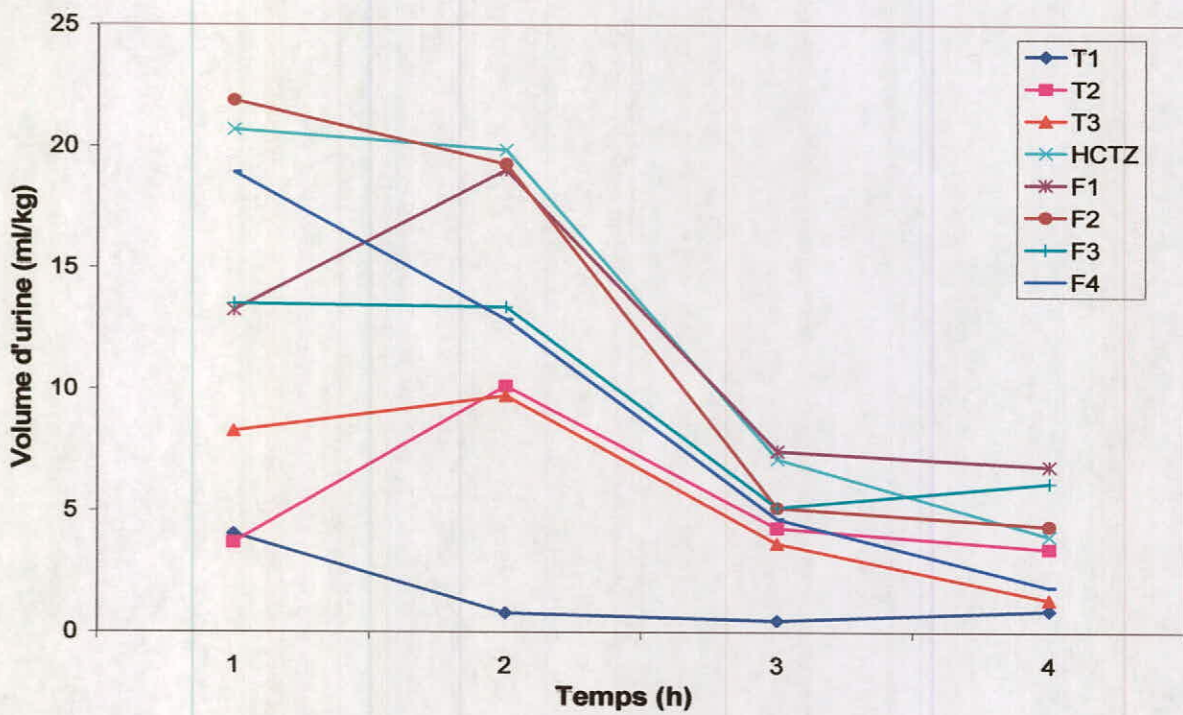


Fig. 40 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie orale à une dose de 75 mg/kg.

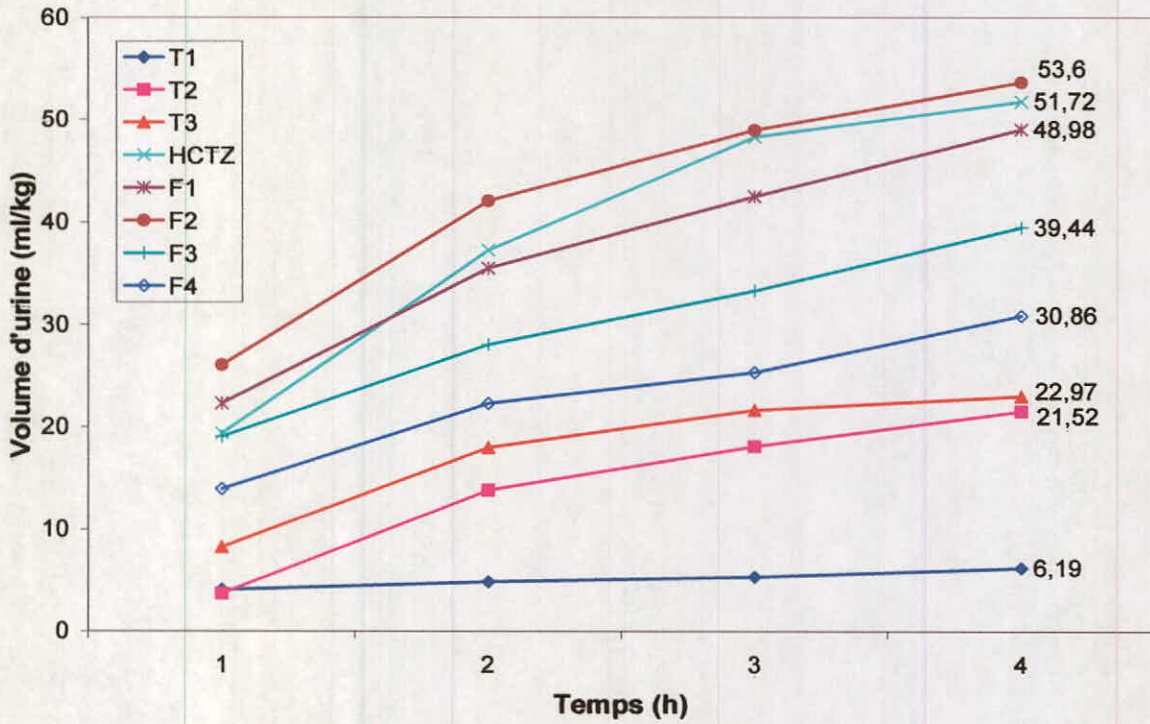


Fig. 41 : Variations de la diurèse en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale des différents produits à une dose de 75 mg/kg.

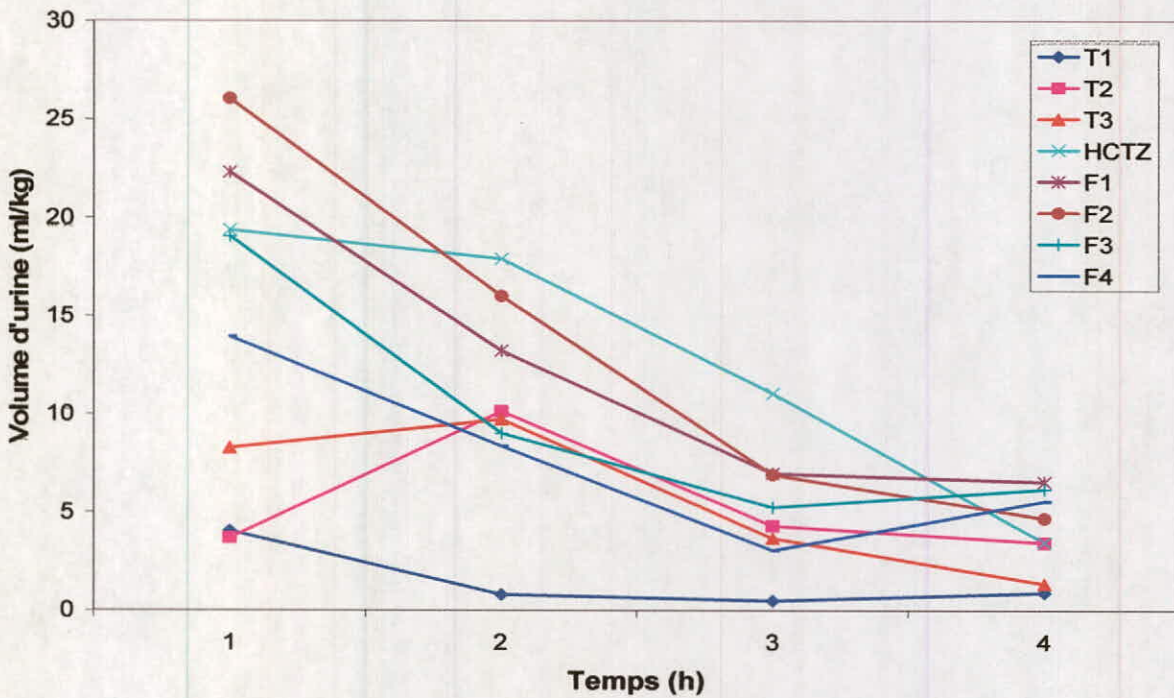


Fig. 42 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie intrapéritonéale à une dose de 75 mg/kg.

3. 2. Variations de la concentration des ions Na⁺ urinaires :

3. 2. 1. Variations de [Na⁺] après traitement par voie orale :

Les urines des rats collectées après 04 heures de traitement par les différents produits par voie orale pour les doses de 25, 50 et 75 mg/kg sont analysées pour déterminer la teneur en sodium éliminé en 04 heures, les résultats sont représentés sur la figure 43.

Ces derniers montrent une concentration de sodium de 2,85 mmol/04 heures pour le témoin 03 qui reçoit 40 ml/kg de l'eau physiologique et 200 µl de DMSO. L'hydrochlorothiazide a provoqué une élimination importante en sodium pour la dose de 25 mg/kg avec une concentration de 9,43 mmol/04 heures. La concentration du sodium résultant de l'administration de nos produits montre que ces composés exercent une élimination importante en sodium comparativement avec le témoin 03, mais cette concentration reste inférieure à celle provoquée par l'HCTZ.

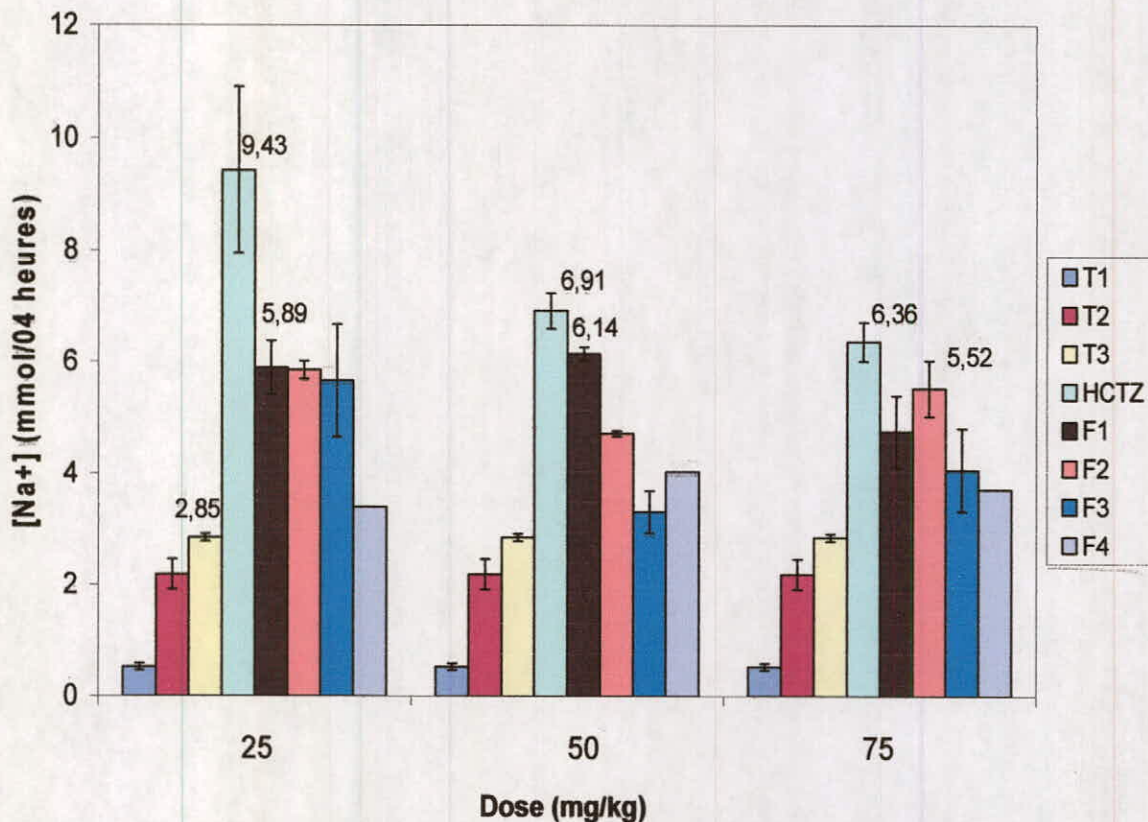


Fig. 43 : Variations de [Na⁺] urinaire après un traitement par voie orale des différents composés aux doses de 25, 50 et 75 mg/kg.

3. 2. 2. Variations de $[Na^+]$ après traitement par voie intrapéritonéale :

La figure 44 présente les données numériques et graphiques de la concentration des ions Na^+ après injection des différents produits par voie intrapéritonéale pour les doses de 25, 50 et 75 mg/kg. Ces données montrent aussi un effet natriurétique de l'HCTZ, par contre il y a parmi nos produits ceux qui ont une concentration d'élimination de sodium plus importante que celle de l'HCTZ, tel que le produit F1 pour la dose de 50 mg/kg qui provoque une excrétion de Na^+ de 7.47 mmol/04 heures, et le produit F2 pour la dose de 75 mg/kg avec une concentration de 7.10 mmol/04 heures.

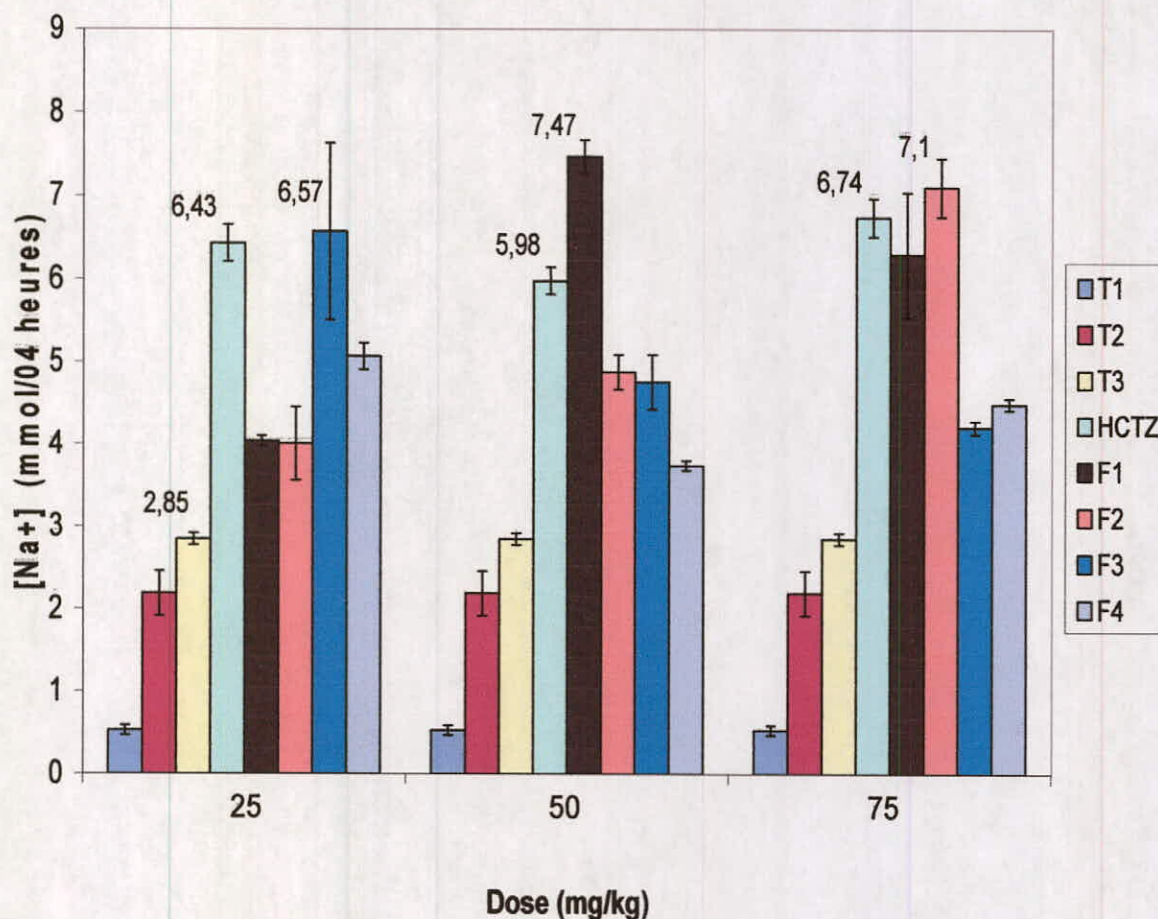


Fig. 44: Variations de $[Na^+]$ urinaire après un traitement par voie intrapéritonéale des différents composés aux doses de 25, 50 et 75 mg/kg.

3. 3. Variations de la concentration des ions K^+ urinaires :

3. 3. 1. Variations de $[K^+]$ après traitement par voie orale :

Les résultats du taux de potassium des urines collectées après quatre heures lors de l'administration des différents composés par voie orale sont présentés sur la figure 45. Le témoin 03 a marqué un taux d'élimination de potassium de 1,94 mmol/ 04 heures.

Les concentrations de potassium urinaire pour les rats traités par l'hydrochlorothiazide varient dans l'intervalle de 3 et 4 mmol/ 04 heures. Concernant nos produits l'élimination du potassium est légèrement supérieure à la concentration de témoin 03, varie entre 2 et 3 mmol/ 04 heures. On voit clairement que ces produits ne provoquent pas une élimination accrue en K^+ par la voie orale, ce qui implique que l'hypokaliémie enregistrée lors du traitement par les diurétiques thiazidiques est moins importante par l'administration de nos produits, néanmoins la détermination du taux sérique en potassium est nécessaire.

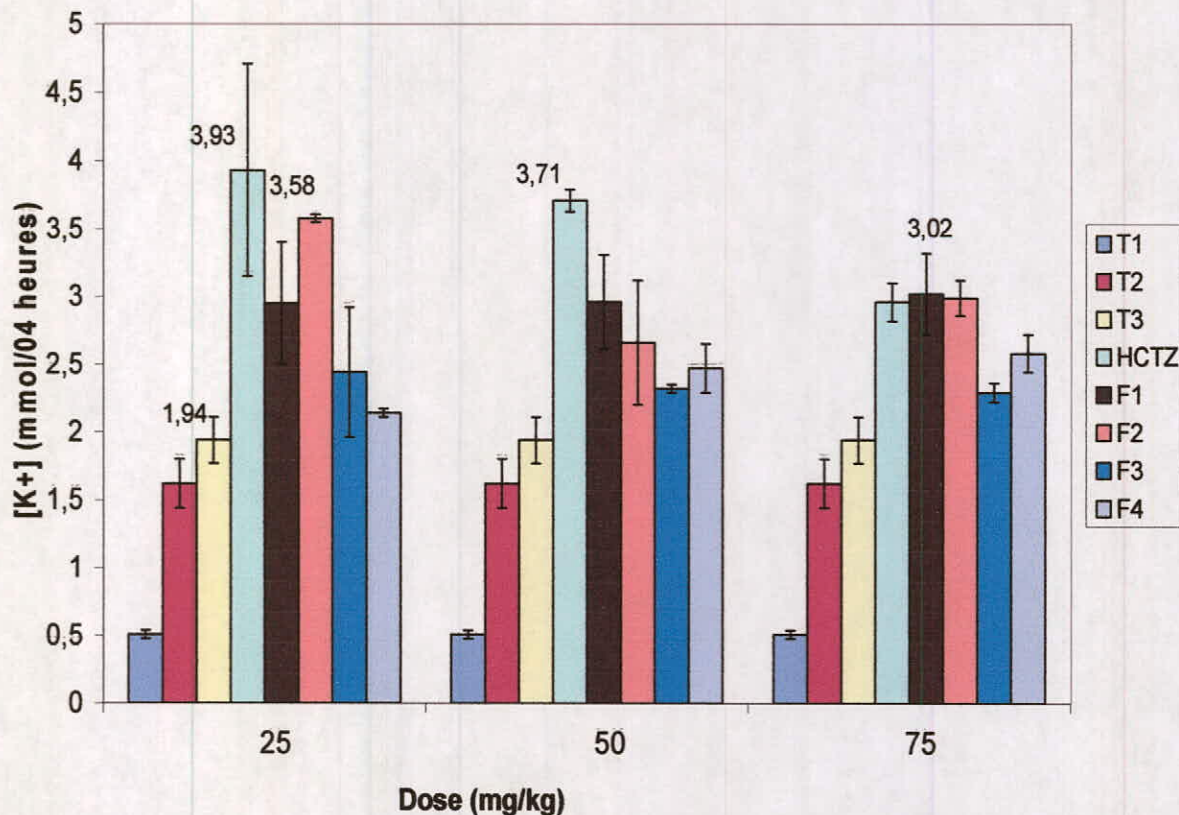


Fig. 45 : Variations de la concentration des ions K^+ urinaires après un traitement par voie orale des différents composés aux doses de 25, 50 et 75 mg/kg.

3. 3. 2. Variations de $[K^+]$ après traitement par voie intrapéritonéale :

La figure 46 montre l'effet des composés synthétisés sur l'excrétion urinaire de potassium après injection par voie intrapéritonéale des trois doses.

Les résultats obtenus montrent que la concentration en potassium urinaire résulte de l'injection de l'HCTZ n'a pas changée d'une façon significative. Par contre l'injection de nos produits a augmentée l'élimination du potassium surtout pour le produit F1 à la dose de 50 et 75 mg/kg (4,10 et 4,16 mmol/04 heures respectivement) et le produit F2 à la dose de 75 mg/kg avec un taux de potassium de 4, 22 mmol/04 heures.

On constate que l'administration par la voie directe augmente l'élimination de potassium et par conséquent l'augmentation d'un effet secondaire.

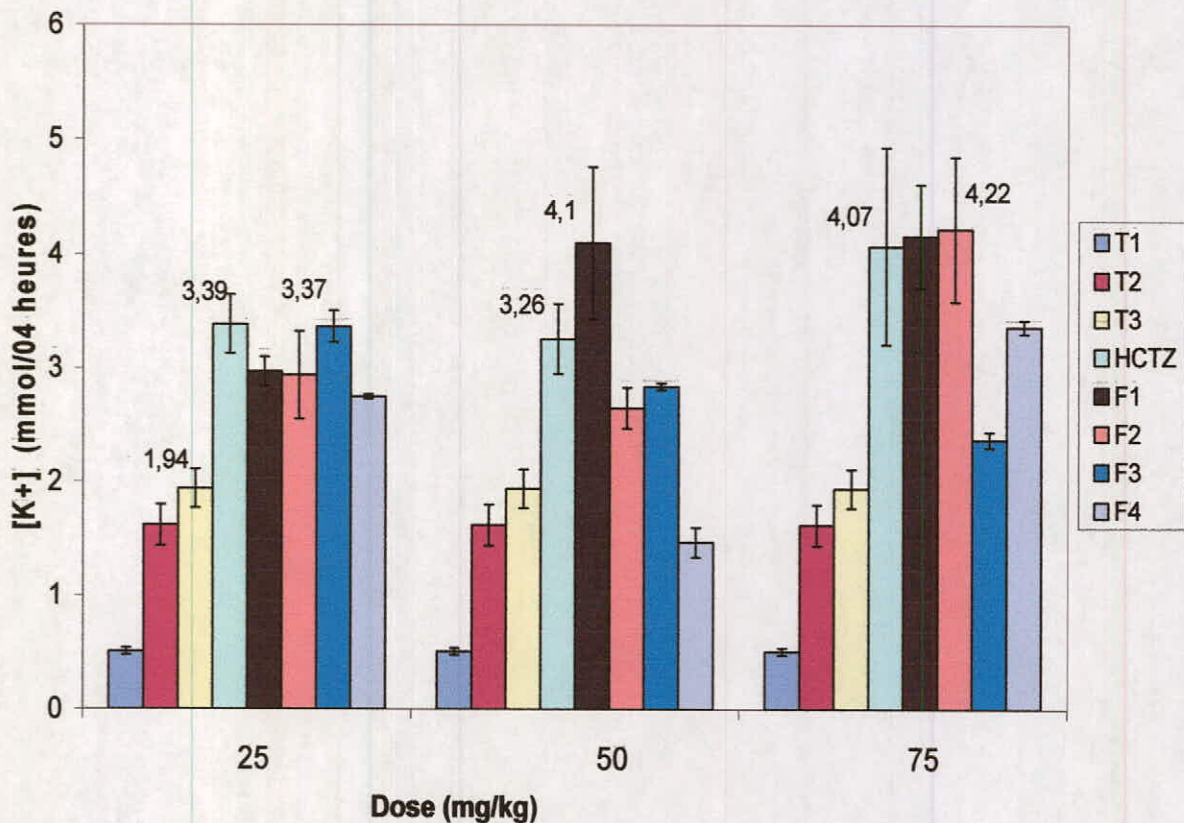


Fig. 46 : Variations de la concentration des ions K^+ urinaires après un traitement par voie intrapéritonéale des différents composés aux doses de 25, 50 et 75 mg/kg.

3. 4. Variations de la concentration des ions Ca^{2+} urinaires :

Les figures 47 et 48 représentent les variations des concentrations du Ca^{2+} urinaire après traitement des animaux par les différents produits par les deux voies d'administrations. Les résultats montrent une variation de la concentration en Ca^{2+} pour les lots témoins entre 09 et 80 $\mu\text{mol}/04$ heures environ. Les taux d'élimination de calcium des lots traités par l'HCTZ et nos composés sont comparables à ceux des lots témoins ou légèrement supérieurs que ce soit par la voie orale ou par la voie intrapéritonéale.

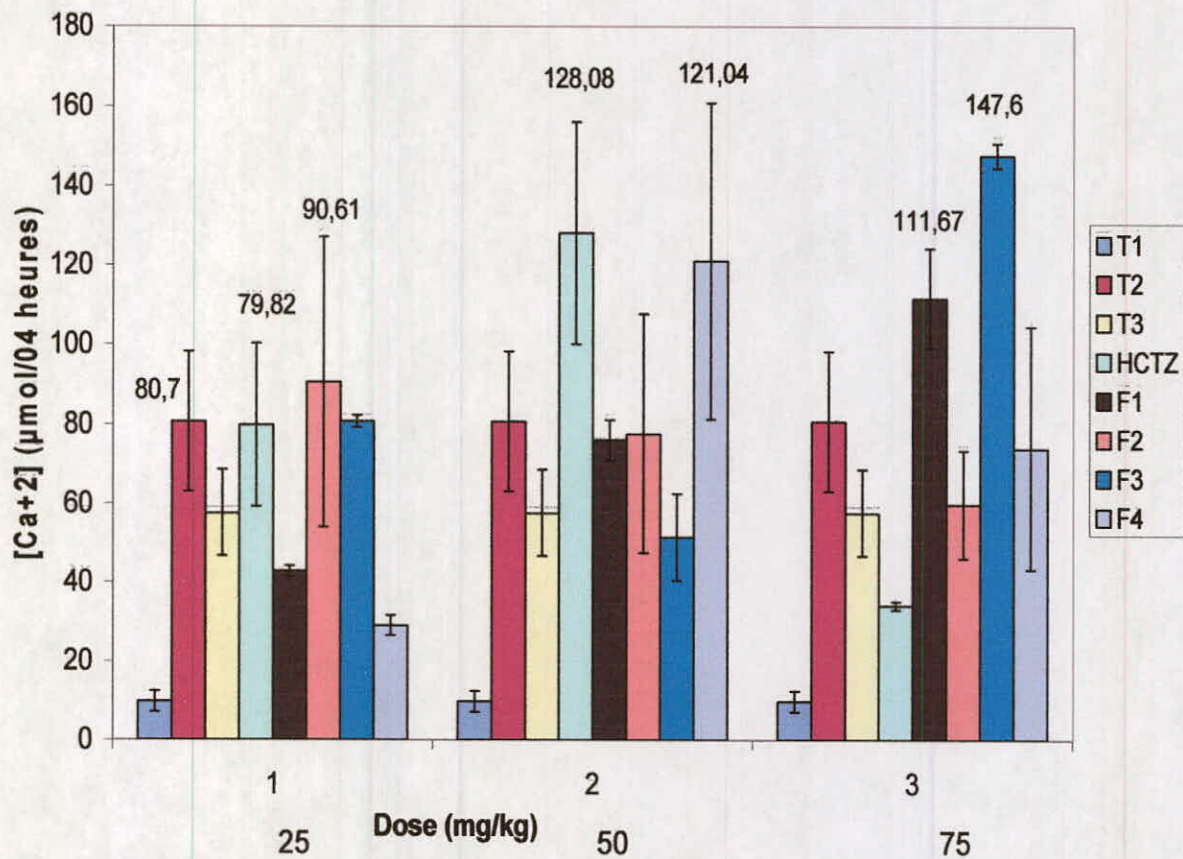


Fig. 47 : Variations de la concentration des ions Ca^{2+} urinaires après un traitement par voie orale des différents composés aux doses de 25, 50 et 75 mg/kg.

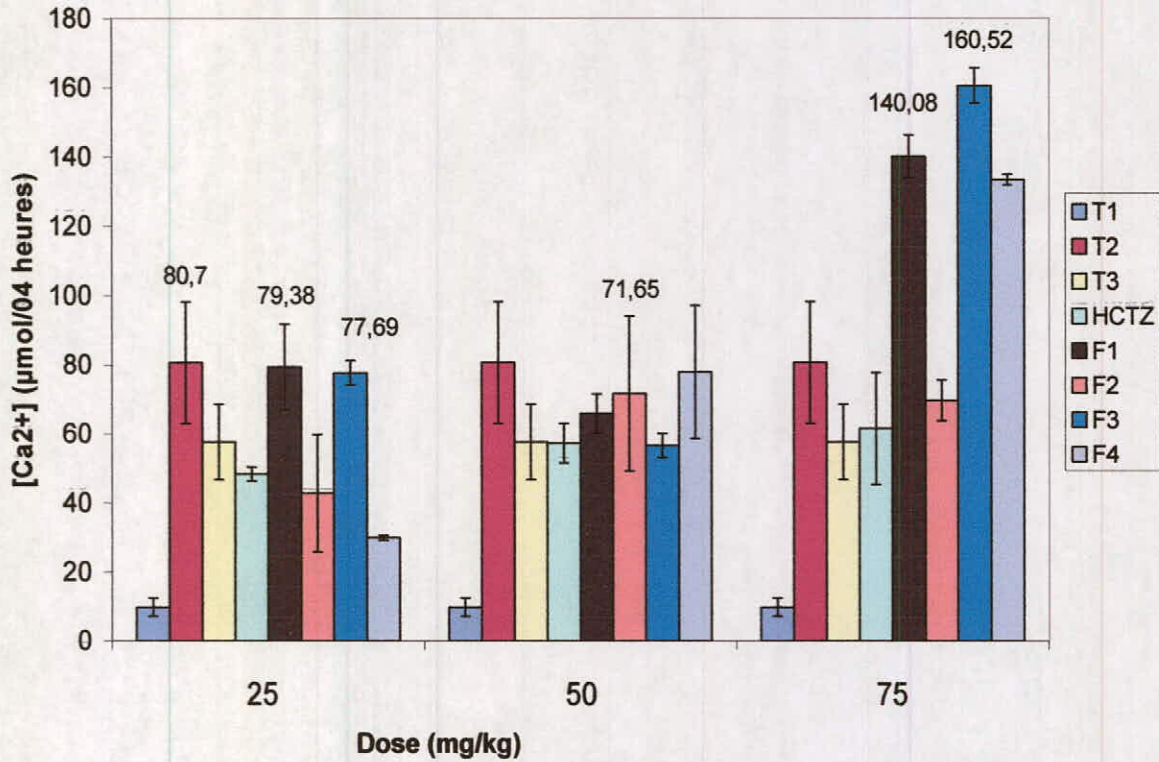


Fig. 48 : Variations de la concentration des ions Ca^{2+} urinaires après un traitement par voie intrapéritonéale des différents composés aux doses de 25, 50 et 75 mg/kg.

3. 5. Variations du taux d'acide urique urinaire :

Le dosage du taux d'acide urique urinaire a été effectué sur des urines collectées après 04 heures d'administration des différents produits par voie orale (figure 49).

Le taux d'acide urique urinaire éliminé par le témoin 03 est de 0,99 mg/04 heures. Les résultats enregistrés par l'administration de l'hydrochlorothiazide et de nos produits ne montrent pas une rétention importante d'acide urique, en fait ces résultats sont proches des résultats de témoin 03.

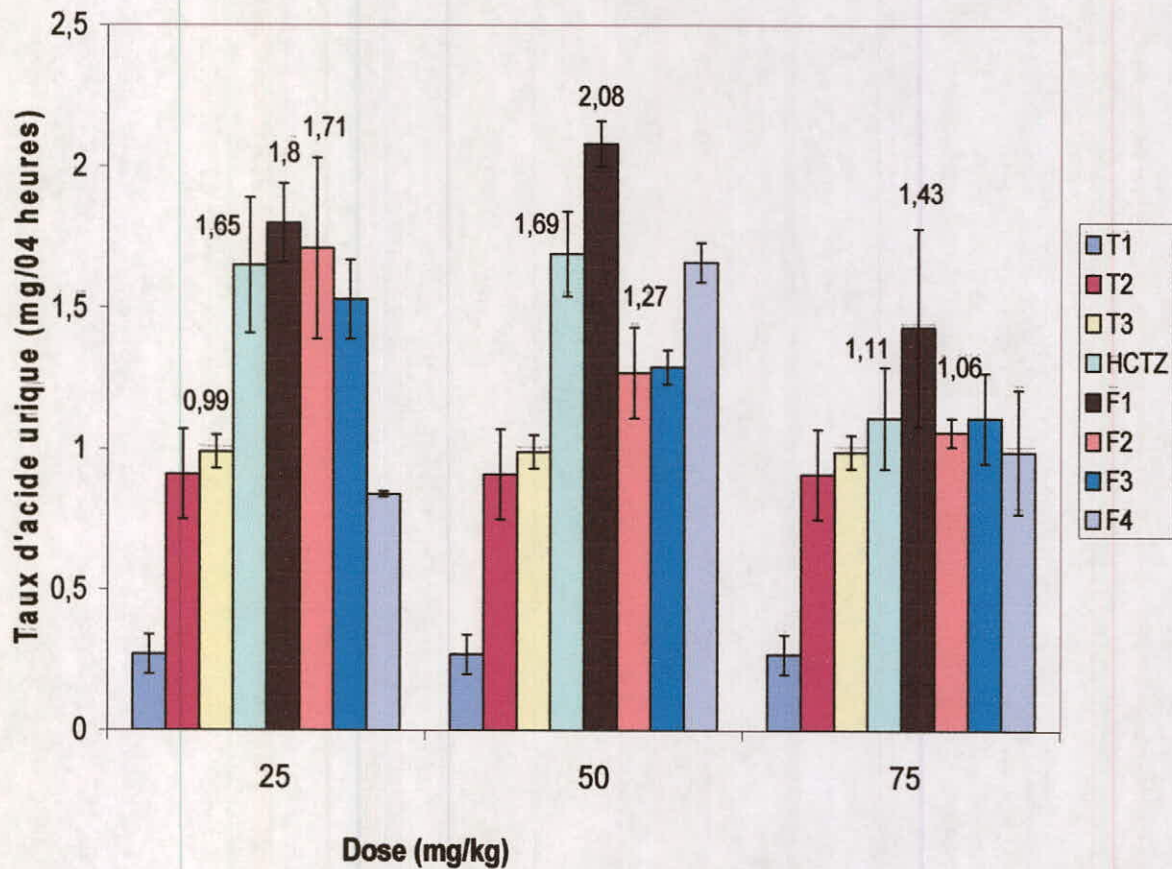


Fig. 49 : Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par voie orale des différents composés aux doses de 25, 50 et 75 mg/kg.

Le traitement par voie intrapéritonéale, montre que le taux d'acide urique est clairement comparable à celui du témoin 03 que ce soit pour l'hydrochlorothiazide ou bien pour les produits synthétisés pour les trois doses injectées (figure 50).

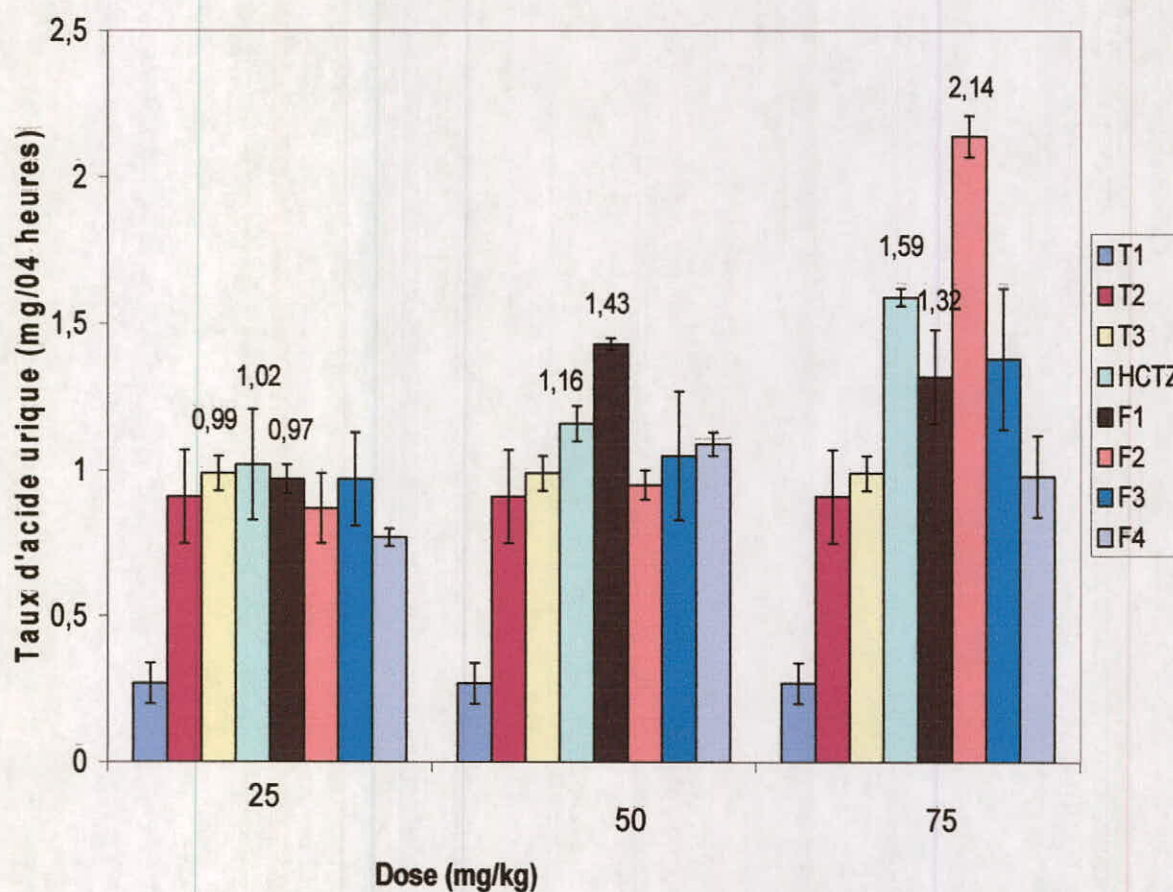


Fig. 50 : Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par voie intrapéritonéale des différents composés aux doses de 25, 50 et 75 mg/kg.

3. 6. Valeurs du pH urinaire :

3. 6. 1. Variations du pH urinaire après traitement par voie orale :

Les valeurs du pH des urines collectées après 04 heures d'administration des différents produits par voie orale sont rapportées sur la figure 51.

Le pH urinaire pour les trois témoins est légèrement basique, il est compris entre 7,41 et 8,09.

Toutes les valeurs de pH enregistrés par l'administration per os de l'hydrochlorothiazide et nos produits n'ont aucun changement significatif sur le pH urinaire.

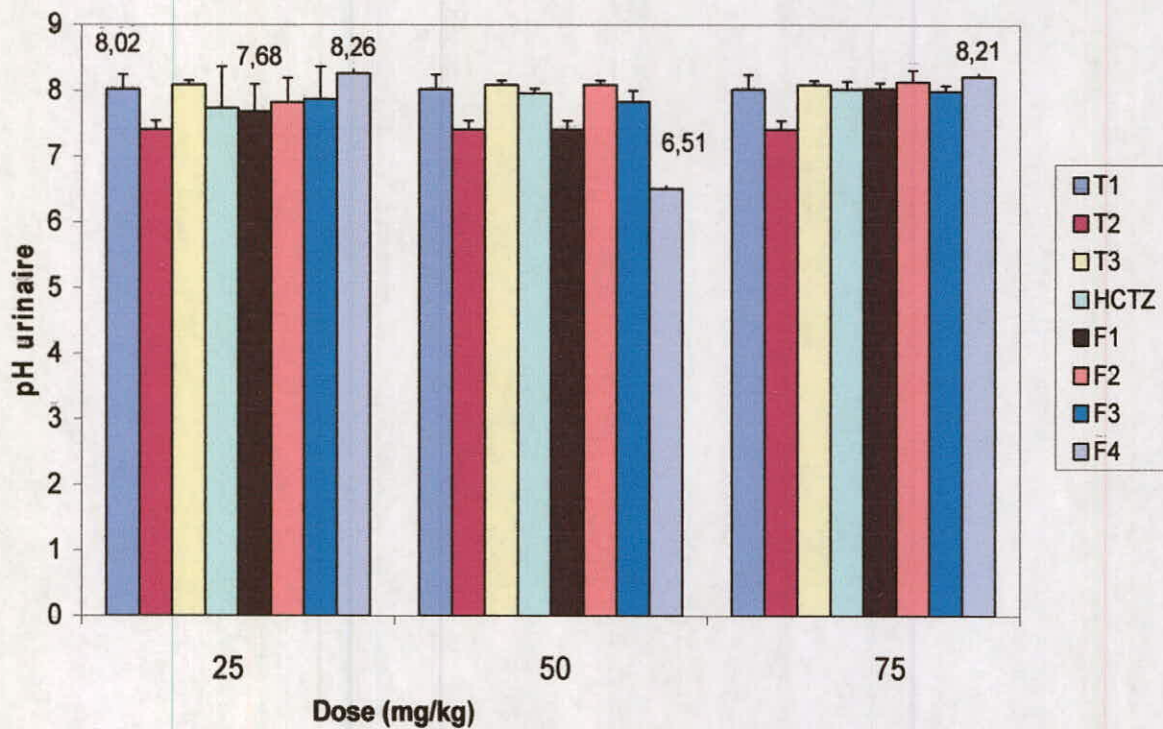


Fig. 51 : Variations du pH urinaire après un traitement par voie orale des différents composés aux doses de 25, 50 et 75 mg/kg.

3. 6. 2. Variations du pH urinaire après traitement par voie intrapéritonéale :

Les valeurs du pH des urines collectées quatre heures après administration par voie intrapéritonéale des différents produits pour les doses de 25, 50 et 75 mg/kg sont rapportées sur la figure 52.

Le pH des urines est légèrement basique pour les témoins, ainsi que pour les composés injectés. On remarque seulement une diminution du pH après traitement par le produit F4 à la dose de 50 mg/kg où le pH enregistré est légèrement acide (6,51).

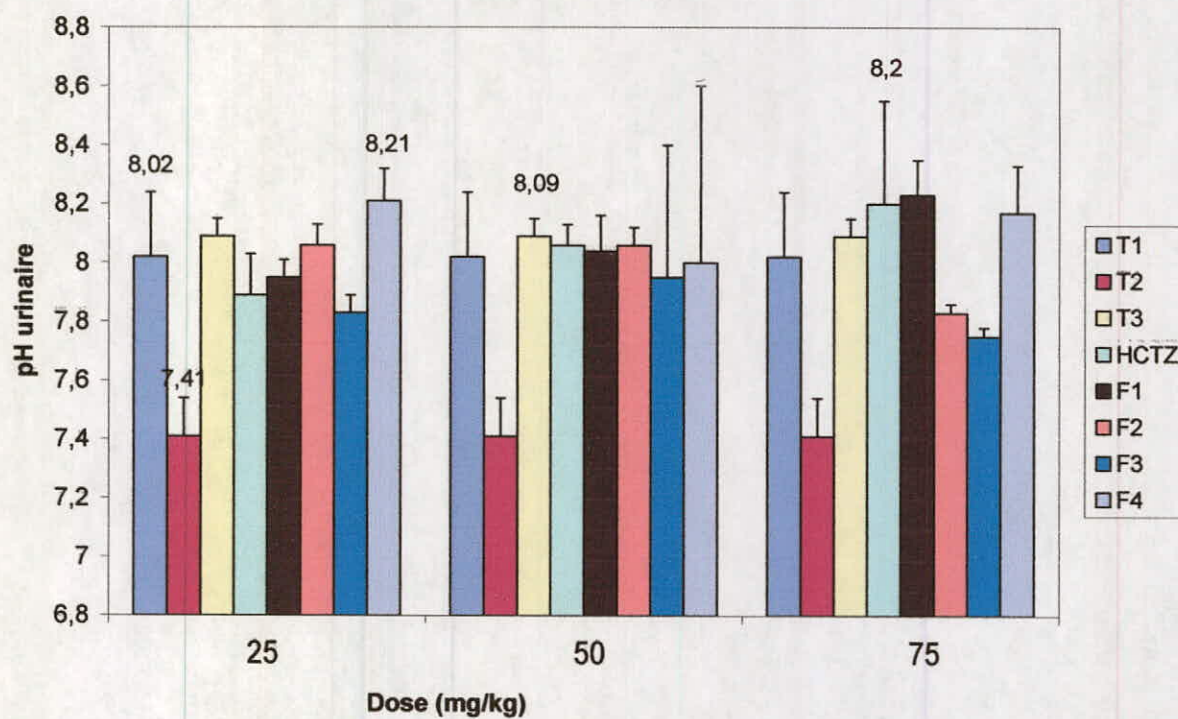


Fig. 52 : Variations du pH urinaire après un traitement par voie intrapéritonéale des différents composés aux doses de 25, 50 et 75 mg/kg.

3. 7. Variations de la glycémie en fonction du temps :

3. 7. 1. résultats de l'administration par voie orale :

Les résultats de la variation de la glycémie en fonction du temps après administration des différents produits par voie orale d'une dose de 50 mg/kg sont représentés sur la figure 53. Les animaux du témoin (ne recevant aucun produit) ont une glycémie stable qui varie entre 0,90 et 1,12 g/l. Le tolbutamide et le glibenclamide exercent un effet hypoglycémiant dès la 1^{ère} heure (0,58 et 0,56 g/l respectivement), cet effet persiste encore jusqu'à la 3^{ème} heure.

Le diazoxide connu par son effet hyperglycémiant atteint un maximum d'effet à la 2^{ème} heure 2,35 g/l et qui commence à diminuer à partir de la 3^{ème} heure.

Les résultats enregistrés par nos produits sur la glycémie montrent que ces derniers sont inefficaces. Ces résultats sont comparables aux valeurs obtenues par le témoin.

Seulement il faut noter l'effet du produit F3 qui augmente la glycémie de 0,90 à 1,20 g/l, cependant cette variation reste dans l'intervalle des normes.

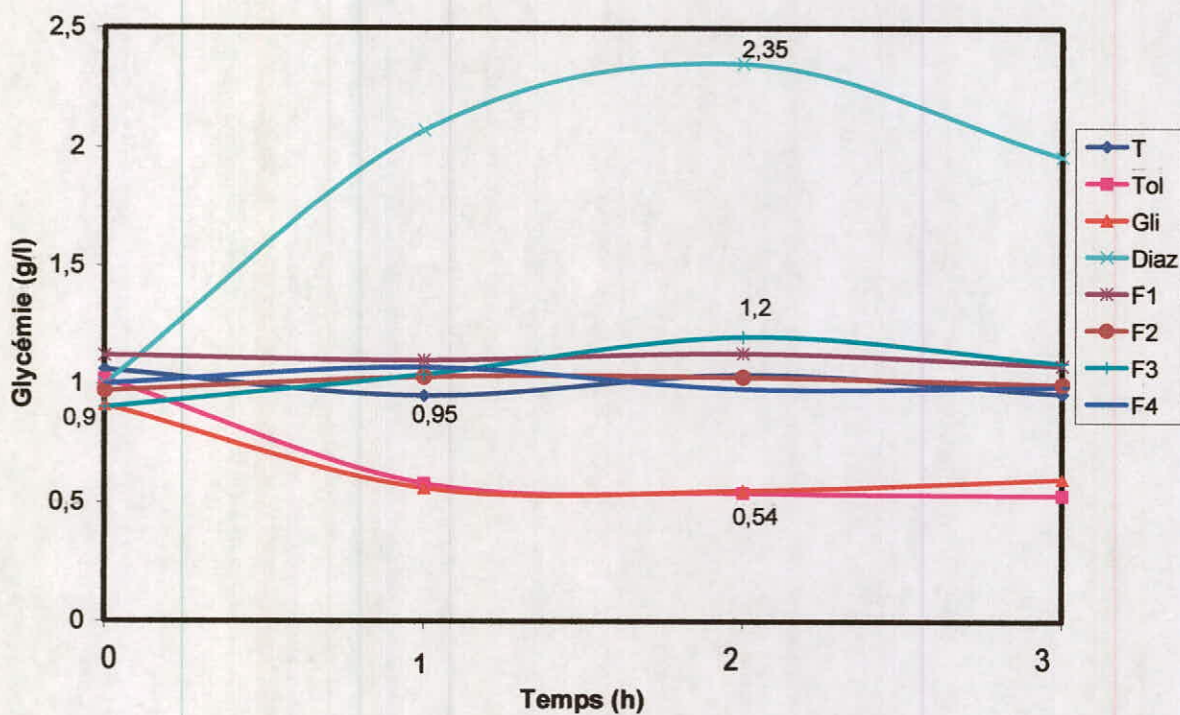


Fig. 53 : Variations de la glycémie en fonction du temps après administration des différents produits par voie orale à une dose de 50 mg/kg.

3. 7. 2. Résultats de l'administration par voie intrapéritonéale :

La figure 54 représente les résultats de la variation de la glycémie en fonction du temps après administration des différents produits par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg. Le tolbutamide et le glibenclamide manifestent leur effet hypoglycémiant maximum dès la 1^{ère} heure 0,52 et 0,53 g/l respectivement, tandis que le diazoxide atteint son maximum d'effet hyperglycémiant dès la 2^{ème} heure d'administration exactement ce qu'on a obtenu par voie orale. Cependant l'effet par voie intrapéritonéale est plus puissant 3,83 g/l contre 2,35 g/l par voie orale.

En ce qui concerne nos produits on remarque qu'ils ont un léger effet hyperglycémiant qui ne dépasse pas la différence de 0,30 g/l et reste dans l'intervalle des normes.

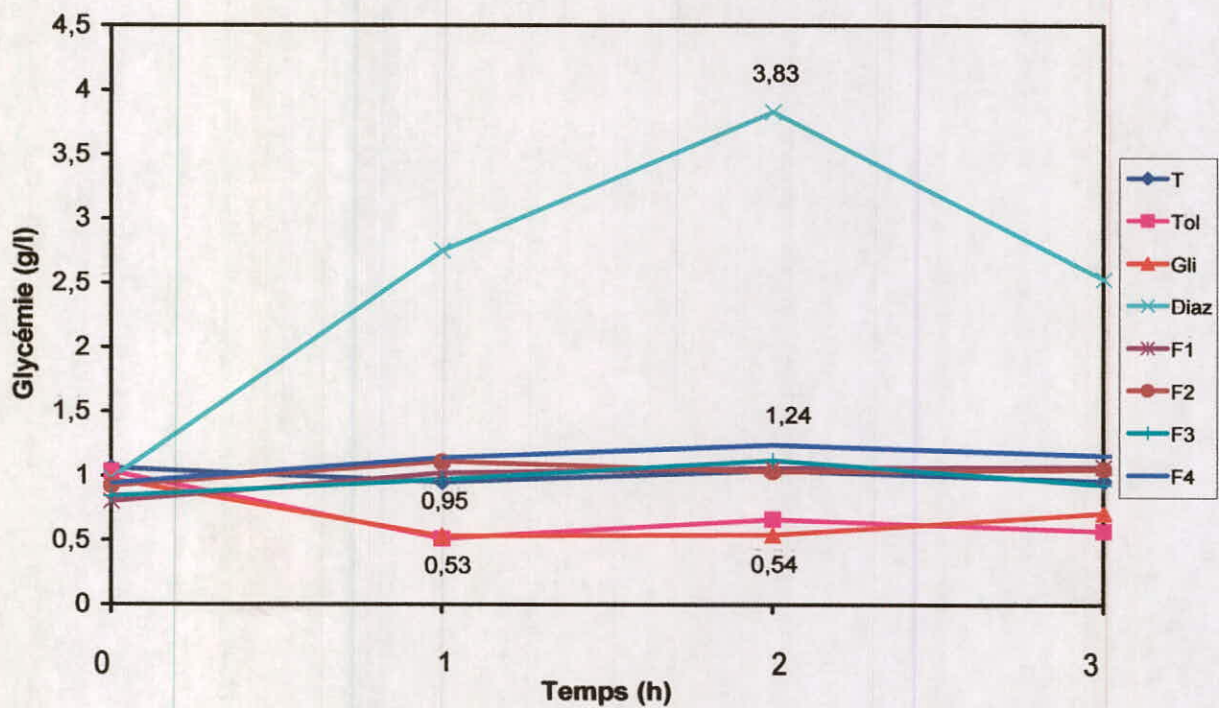


Fig. 54 : Variations de la glycémie en fonction du temps après administration des différents produits par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg.

Nous avons administré conjointement nos produits et le glibenclamide d'une part, et le diazoxide d'autre part, dans le but de savoir si cette opération pourrait modifier l'activité hypoglycémiante du glibenclamide et l'activité hyperglycémiante du diazoxide. C'est-à-dire, vérifier s'il y aurait des interactions médicamenteuses, sur la glycémie, entre nos produits et les deux médicaments de référence (glibenclamide, diazoxide).

Ce travail a été fait par les deux voies d'administration sur cinq lots de rats comme suit :

- 1^{ère} lot : Administration du Gli ou Diaz seul aux doses de 0,25 et 50 mg/kg respectivement.
- les quatre lots restants : Administration du Gli ou Diaz suivi directement par l'administration d'un produit synthétisé à la dose de 50 mg/kg.

Les résultats de ces traitements sont inscrits sur les figures 55,56, 57, 58.

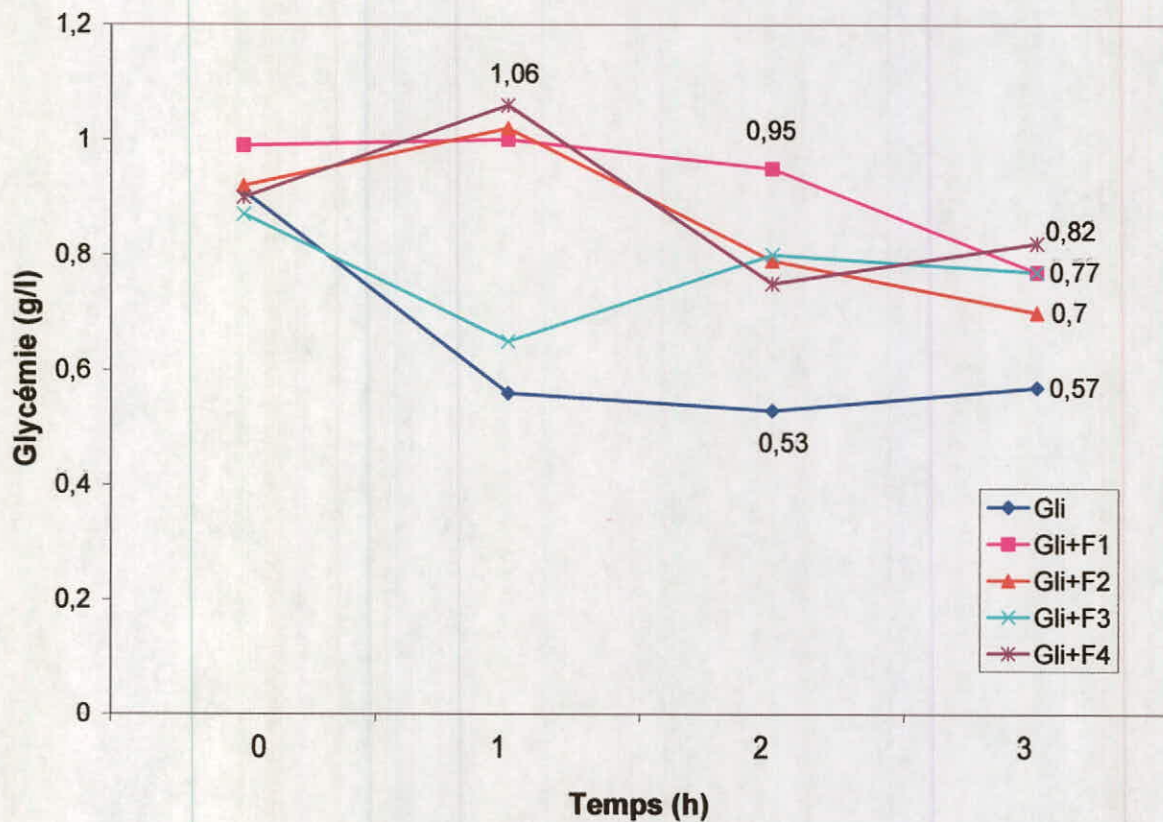


Fig. 55 : Variations de la glycémie en fonction du temps après administration du Gli à la dose de 0,25 mg/kg avec les différents composés par voie orale aux doses de 50 mg/kg.

les résultats de la figure 55 montre que l'effet du glibenclamide administré seul par voie orale et atteint à partir de la 1^{ère} heure et persiste jusqu'à la 3^{ème} heure, or lorsque l'administration du glibenclamide est suivi par l'administration de nos produits les résultats sont tout à fait inattendus. La glycémie reste inchangé dans la 1^{ère} heure, sauf pour le produit F3 où on note une hypoglycémie de 0,65 g/l contre 0,56 g/l pour le glibenclamide seul. A partir de la 2^{ème} heure on remarque une faible diminution de la glycémie mais qui ne chute pas au dessous de 0,70 g/l.

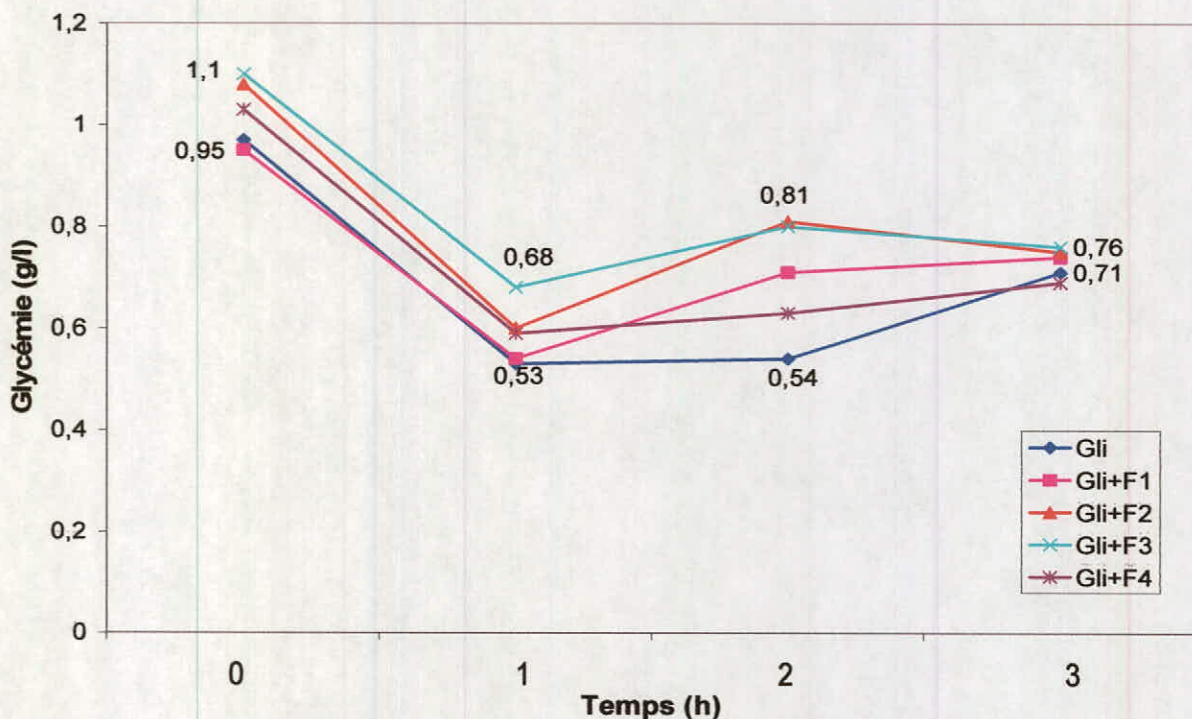


Fig. 56 : Variations de la glycémie en fonction du temps après administration du Gli à la dose de 0,25 mg/kg avec les différents composés par voie intrapéritonéale aux doses de 50 mg/kg.

La même procédure refaite par la voie intrapéritonéale. Les résultats sont illustrés dans la figure 56. L'effet du glibenclamide est maximum à la 1^{ère} heure, il atteint 0,53 g/l. L'injection des différents produits avec le glibenclamide a légèrement diminué l'effet hypoglycémiant dans la 1^{ère} heure. Cette efficacité du glibenclamide a pratiquement disparue dès la 2^{ème} heure sauf avec le composé F4 pour lequel la glycémie reste inférieur à 0,70 g/l.

Ces derniers résultats ont bien éclairci un effet antihypoglycémiant de nos composés vis-à-vis du glibenclamide, et offre plusieurs hypothèses sur leur activité biologique. A ce stade là on peut dire que ces produits entre en compétition avec le glibenclamide sur son site d'action puisqu'ils sont des sulfonylthiourées.

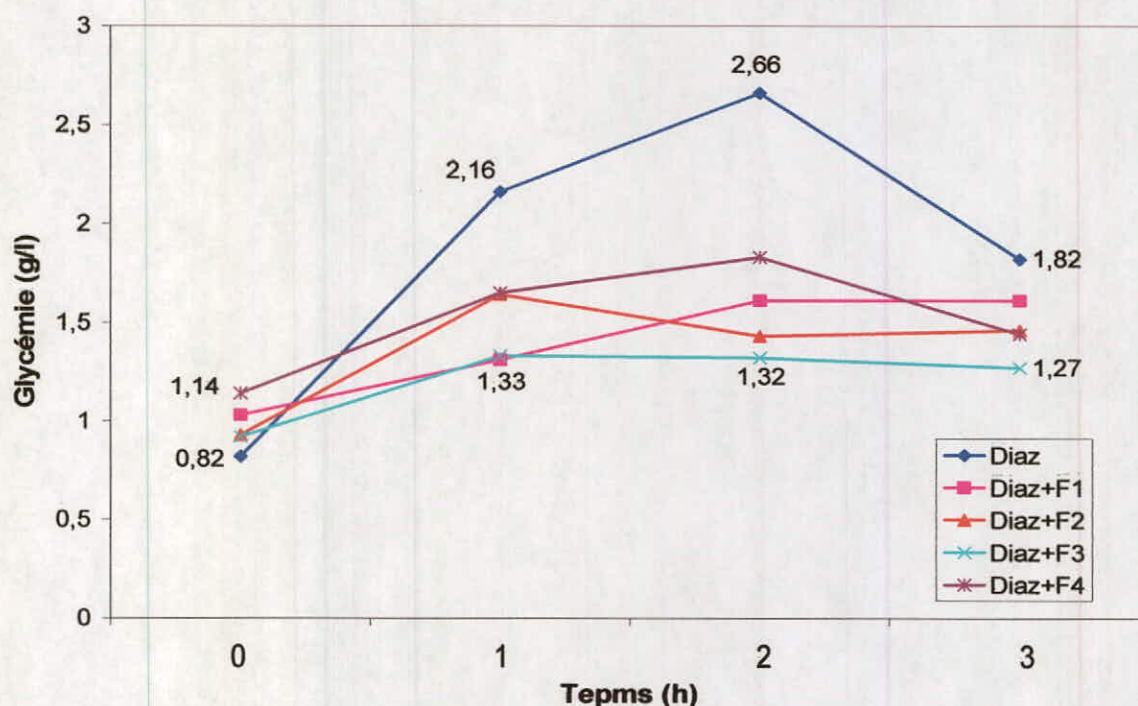


Fig. 57 : Variations de la glycémie en fonction du temps après administration du Diaz avec les différents composés par voie orale aux doses de 50 mg/kg.

La figure 57 représente la variation de la glycémie après administration par voie orale du diazoxide seul et diazoxide avec les produits synthésés. Comme nous avons déjà vu le diazoxide seul atteint son effet maximal à la 2^{ème} heure (2,66 g/l). l'effet du diazoxide est clairement inhibé par l'administration des autres produits, et surtout avec le produit F3 où la glycémie n'a pas dépassé 1,32 g/l. De même pour les produits F1 et F2 l'inhibition de l'activité du diazoxide est remarquable 1,61 et 1,43 g/l respectivement contre 2,66 g/l du diazoxide seul. L'effet engendré par l'administration du produit F4 est moins important.

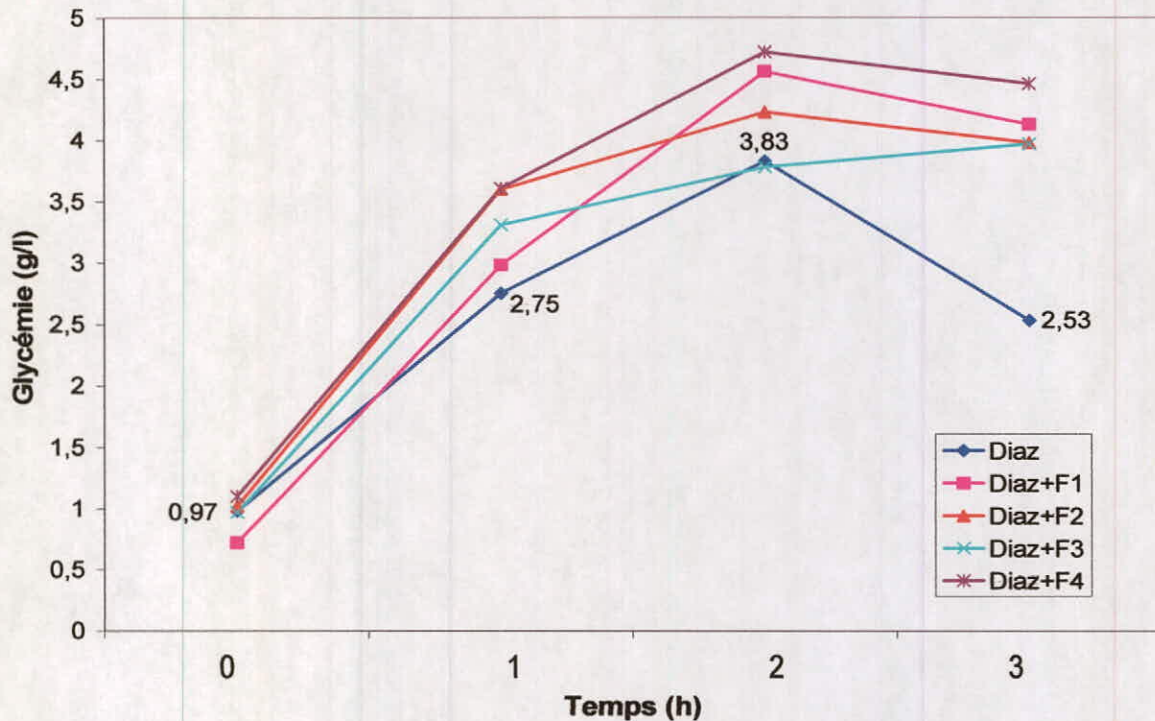


Fig. 58 : Variations de la glycémie en fonction du temps après administration du Diaz avec les différents composés par voie intrapéritonéale aux doses de 50 mg/kg.

L'injection par voie intrapéritonéale du diazoxide seul et le diazoxide suivi par l'injection des différents produits (Figure 58) a donné des résultats tout à fait différents de la voie orale. En fait l'effet du diazoxide qui est puissant par voie intrapéritonéale (3,83 g/l) est intensifié par l'injection de nos produits par cette voie.

Ces résultats expérimentaux montrent que nos produits sont des bloqueurs sélectifs des canaux K_{ATP} lors de leur utilisation par voie orale et ne sont pas du tout sélectifs par voie intrapéritonéale. Cette différence d'activité entre les deux voies d'administrations semble être en relation avec les différentes étapes métaboliques qui peuvent avoir lieu par l'utilisation de la voie orale, et que l'activité biologique probablement résulte d'un ou de plusieurs métabolites et non pas par les produits synthétisés eux mêmes.

Conclusion
&
Perspectives

Conclusion et Perspectives :

Une nouvelle série des dérivés de l'hétérocycle 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde comportant une fonction sulfonylthiourée ont été synthétisés par le greffage de deux molécules hybrides : un hétérocycle benzothiadiazine et une chaîne sulfonylthiourée. Notre stratégie était de construire l'hétérocycle 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde, puis une association moléculaire pour fixer la fonction sulfonylthiourée. Quatre molécules finales originales sont ainsi préparées et leurs structures chimiques confirmées par la spectroscopie IR, ^1H RMN, ^{13}C RMN. Ces molécules ont été testées in vivo sur leurs effets diurétiques et sur la glycémie.

☞ L'étude pharmacologique a montrée que nos produits sont globalement des diurétiques par les deux voies d'administration. Le F1 a un effet important à partir de la dose de 25 mg/kg, Le F2 exerce son effet diurétique à la dose de 75 mg/kg.

L'effet induit par ces deux composés est équivalent à celui marqué par l'hydrochlorothiazide, ces résultats sont importants, et ils nous ont encouragé à réaliser plusieurs dosages sur les éléments minéraux et organiques dans les urines afin de comparer les effets secondaires probables de ces composés à celles des diurétiques thiazidiques.

☞ Le dosage du sodium urinaire nous a permis de déduire que nos composés ont exercés une élimination importante comme ils le font les diurétiques thiazidiques en générale.

L'élimination du potassium urinaire varie entre 2 et 3 mmol/ 04 heures par voie orale, elle est relativement moins importante par rapport à celle éliminée par l'hydrochlorothiazide (entre 3 et 4 mmol/ 04 heures). De même la teneur du calcium urinaire des lots traités par ces composés est comparable à celles des lots témoins. Le dosage de l'acide urique urinaire a montré que nos substances ne provoquent pas une rétention importante de ce dernier surtout à la dose de 75 mg/kg par voie orale et pour tout les doses par voie intrapéritonéale ce qui réduit la possibilité de l'apparition de la goutte suite à l'utilisation prolongée de ces substances. En outre le pH urinaire était légèrement basique que ce soit pour les lots témoins ou pour les lots traités par nos produits. On peut donc suite a ces résultats de dosage de constater que nos substances ont moins d'effets secondaires par rapport au médicament de référence.

Cependant ces résultats de dosage des éléments minéraux et organiques dans les urines restent insuffisants et doivent être suivie par les mêmes dosages dans le sérum, ainsi que d'autres testes biologiques.

☞ Notre étude sur l'influence des molécules synthétisés sur le taux de glucose sanguin a démontré que ces substances n'entraînent aucun effet comparativement avec les médicaments de références ; diazoxide comme hyperglycémiant, tolbutamide et glibenclamide comme hypoglycémiant, au contraire les résultats obtenus sont comparables à ceux du témoin.

☞ L'administration de ces molécules en même temps avec le glibenclamide ou le diazoxide a démontré que ces derniers ont une particularité de garder le taux du glucose sanguin dans les limites de la glycémie des rats (0.6-1.35 g/l). Ce qui nous a permis de constater que nos produits ont sans doute un effet biologique qui reste à déterminer.

Ce travail n'est qu'un premier pas pour la découverte de nouvelles substances actives, il sera complétés par d'autres études plus approfondies dans un proche avenir par ce qui suit :

- ✓ Synthèse d'autres analogues en gardant l'hétérocycle benzothiadiazine et la fonction sulfonylthiourée et en modifiant la nature des deux radicaux R_1 et R_2 par divers substituant.
- ✓ Tester ces molécules in vivo sur leur effet antihypertenseur qui pourrait se manifester grâce à l'effet diurétique.
- ✓ Tester ces molécules in vitro sur leur capacité d'activée ou d'inhibée les canaux potassiques ATP dépendants des cellules β du pancréas et les cellules de muscle cardiaque.
- ✓ Etude des interactions possible entre nos composés et les deux médicaments de références (diazoxide et glibenclamide).

Bibliographie

Bibliographie

- [1]. B. Masereel, M. Schynts, J. M. Krzesinski, B. Pirotte, G. Rorive and J. Delarge, A sulphonyl-thiourea (BM20) related to torasemide : a new loop diuretic with relative potassium-sparing properties, *J.Pharm. Pharmacol.* 1993, **45**, 720-724.
- [2]. N. S. Farrar, N. J. Chambers, A. R. Carlsson, G. Denyer and Graham. A. R. Johnston, Effect of a series of novel sulphonythioureas on glucose tolerance in the obese fafa Zucker rat, *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 2001, **28**, 386-391.
- [3]. H. C. Englert, U. Gerlach, H. Goegelein, J. Hastung, H. Heitsch, D. Mania and S. Scheidler, Cardioselective K_{ATP} channel blockers derived from a new series of m-Anisamidoethyl-benzenesulphonylthioureas, *J. Med. Chem.* 2001, **44**, 1085-1098.
- [4]. S. Khelili, G. Leclerc, G. Faury and J. Verdeti, Synthesis and vasodilator effects of 3- and 7-sulfonylurea-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxides on rat aorta, *Bioorg. Med. Chem.* 1995, **5**, 495-503.
- [5]. S. Khelili, G. Faury, N. Edwige, J. Verdeti and G. Leclerc, Synthesis and pharmacological evaluation of 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide bearing 5-or7-sulfonylurea moities. *Med. Chem. Res.* 2003, 457-470.
- [6]. S. Khelili, Synthèse et étude pharmacologique d'activateurs des canaux K_{ATP} dérivés de 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxydes, Thèse de doctorat de l'université de Grenoble I, 1993.
- [7]. A. Aissani, Etude pharmacologique d'analogues de benzothiadiazine-1,1-dioxydes comportant une fonction sulfonylurée, mémoire de magister en phytopharmacologie, 2006.
- [8]. H. Lüllmann, K. Mohr, A. Ziegler, Atlas de poche de pharmacologie, Médecine-Science Flammarion, 1998, 2^e édition française.
- [9]. Pr. Philippe Lechat : Pharmacologie-service de pharmacologie clinique (Ph. Lechat) chapitre 09-pharmacologie cardio-vasculaire, 2005/2006, page : 115-123.
- [10]. M. Bertran, M. D. Winer, The Antihypertensive Actions of benzothiadiazines: *Circulation*, volume 23, February 1961.
- [11]. B. M. Psaty, T. Lumly, C. D. Furberg, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A net work meta-analysis. *JAMA*, 2003, **289**: 2534-43.
- [12]. J. F. Lamb, C. G. Ingram, I. A. Johnston, R. M. Pitman; Manuel de physiologie : 8^e chapitre, le rein et la miction. © Masson, Paris 1990 (pour la traduction française).
- [13]. Traité de chimie thérapeutique : Médicaments du système cardiovasculaire, volume 3, AFECT, 1992, chapitre 1, 21-46.

- [14]. M. Weatherall, In search of a cure : A history of pharmaceutical discovery ; Oxford university press : Oxford, U.K, 1990.
- [15]. A. P. Richard, An old drug family is reaffirmed as an effective treatment of hypertension : American chemical society, 2003, 35-36.
- [16]. D. C. Brater, Diuretic therapy : Massachusetts Medical society, 1998, volume 339, number 6, 387-394.
- [17]. E. D. Freis, M. D. Washington, antihypertensive action of benzothiadiazines : New york state journal of medicine, 1968, 68, 259-264.
- [18]. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA. 2002; 288, 2981-2997.
- [19]. F. D. Fuchs, Diuretics : Again the first step in the treatment of most patients with hypertension ; Current control trials. cardiovasc. Med, 2001, 2, 244-248.
- [20]. F. H. Messerli, Antihypertensive therapy : Beta-blockers and Diuretics – what is the evidence? J. Clin. Basic. Cardiol. 2001, 4, 201-204.
- [21]. P. F. Plouin, G. Bobrie, Diuretics and cardiovascular outcome in hypertensive patients : an update, la revue de médecine interne, 2003, 24, 495-497.
- [22]. J. Delarge, C. L. Lapiere, R. De Ridder and A. Ghys, Synthèse et propriétés diurétiques de quelques sulfonylurées apparentées au torasémide, Eur. J. Med. Chem, 1980, 15, 299.
- [23]. B. Masereel, P. Ferrari, M. Ferrandi, B. Pirotte, M. Schynts, P. Parenti and J. Delarge, Na⁺, 2Cl⁻, K⁺ cotransport system as a marker of antihypertensive activity of new torasemide derivatives, Eur. J. Phar, 1992, 219, 385-394.
- [24]. D. G. Bichet, L. Parent, R. Sauvé, Canaux hydriques et ioniques, Med. Sci, 2003, 19, 1289-1290.
- [25]. L. Parent, R. Sauvé, S. Bernéche, B. roux, A bas les barrières d'énergie dans les canaux potassiques, Med. Sci, 2002, 18, 605-609.
- [26]. S. Lehoux, A. Tedgui, Bases cellulaires de la mécanotransduction dans la cellule endothéliale, Med. Sci, 2004, 20, 551-556.
- [27]. T. Kazic, L. J. Bukarika, Ion channels and drug development focus on potassium channels and their modulators, Med and biol, 1999, Vol 6, 23-30.
- [28]. D. Trauner and R. H. Kramer, Metabolic modulation of potassium channels, Sci. STKE, 2004, 233, page20.
- [29]. Y. Landry, J. P. Gies, Pharmacologie : Des cibles vers l'indication thérapeutique. ©Dunod, Paris, 2003, chapitre 3, 37-56.

- [30]. Traité de chimie thérapeutique : Médicament en relation avec des systèmes hormonaux, volume 4, AFECT, 1995, chapitre 2, 60-83.
- [31]. A. Michailova, J. Saucerman, M. E. Belik and A. D. McCulloch, Modeling regulation of cardiac K_{ATP} and L-type Ca^{2+} currents by ATP, ADP and Mg^{2+} , *Bio. J.* 2005, **88**, 2234-2249.
- [32]. Y. Wang, K. Kudo, M. Xu, A. Ayub, M. Ashraf, Mitochondrial K_{ATP} channel as an end effector of cardioprotection during late preconditioning : triggering role of nitric oxide, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001, **33**, 2037-2046.
- [33]. G. Edwards, A. H. Weston, Effect of potassium channel modulating drug on isolated smooth muscle, In SZEKERES V, PAPP JP, Handbook of experimental pharmacology, vol III, Springer, Heidelberg 1994, 469-531.
- [34]. M. Lévy, S. Saby, J. C. Mercier, A. T. Dinh-xuan, Rôles des facteurs vasoactifs synthétisés par l'endothélium dans l'hypertension artérielle pulmonaire, *Arch. Pediatr.* 1997, **4**, 271-277.
- [35]. Alfred. G. Gikman, G Proteins : Transducers of receptor-generated signals, *Ann. Rev. Biochem.*, 1987, **56**, 615-649.
- [36]. H. Kuriama, K. Kitamura, T. Itoh and R. Inoue, Physiological features of visceral smooth muscle cells, with special reference to receptors and ion channels, *Am. Physiol. Sci.* 1998, **78**, (3), 811-920.
- [37]. H. Schweitz, J. N. Bidard, P. Maes and M. Lazdunski, Charybdotoxin is a new member of the K^+ channel family that includes dendrotoxin I and mast cell degranulating peptide, *Biochemistry*, 1989, **28**, 9708-9714.
- [38]. J. Calatsky, T. M. Argetieri, Potassium channel blockers as antiarrhythmic drugs, *Drug. Rev.* 1994, **33**, 235-249.
- [39]. I. C. Van Gelder, J. Bruggemann, H. J. G. M. Crijns, Current treatment recommendations in antiarrhythmic therapy, *Drugs*, 1998, **55**, 331-346.
- [40]. N. S. Cooks, Potassium channels : Structure, classification, function and therapeutic potential, Ellis Harwood Ltd, London 1990.
- [41]. H. Gögelein, J. Hartung, H.C. Englert and B.A. Schölkens, HMR 1883 A novel cardioselective inhibitor of the ATP-sensitive potassium channel. Part I : Effects on cardiomyocytes, coronary flow and pancreatic β -cells, *JPET*, 1998, **286**, 1453-1464.
- [42]. T. Miki, K. Nagashima and S. Seino, The structure and function of the ATP-sensitive K^+ channel in insulin-secreting pancreatic β -cells, *Journal of Molecular Endocrinology*, 1999, **22**, 113-123.
- [43]. A. Noma, ATP-regulated K^+ channels in cardiac muscle, *Nature*, 1983, **305**, 147-148.

- [44]. N. C. Sturgess, M. L. Ashford, D. L. Cook, C. N. Hales, The sulphonylurea receptor may be an ATP-sensitive potassium channel, *Lancet*, 1985, 2, 274-475.
- [45]. N. B. Standen, J. M. Quayle, N. W. Davies, J. E. Brayden, Y. Huany and M. T. Nelson, Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive K⁺ channels in arterial smooth muscle, *Science*, 1989, 245, 177-180.
- [46]. A. E. Spruce, N. B. Standen and P. R. Stanfield, Voltage dependent ATP-sensitive potassium channels of skeletal muscle membrane, *Nature*, 1985, 316, 736-738.
- [47]. M. L. Ashford, N. C. Sturgess, N. J. Trout, N. J. Gardner and C. N. Hales, ATP-sensitive ion channels in neonatal rat cultured central neurons, *European Journal of Physiology*, 1988, 412, 297-304.
- [48]. B. Das and C. sarkar, Cardiomyocyte mitochondrial K_{ATP} channels participate in the antiarrhythmic and antiinfarct effect of K_{ATP} activators during ischemia and reperfusion an intact anesthetized rabbit model, *Pol. J. Pharmacol*, 2003, 55, 771-786.
- [49]. J. T. Stephen and F. M. Ashcroft, A touching case of channel regulation :The ATP-sensitive K⁺ channel, *Current opinion in neurobiology*, 1998, 8, 316-320.
- [50]. H. Gögelein, J. Hartung, H. C. Englert, Molecular basis, pharmacology and physiological role of cardiac K_{ATP} channels, *Cell. Physiol. Biochem*, 1999, 9, 227-241.
- [51]. P. A. Brady, A. E. Alekseev, A. terzic, Operative condition dependent response of cardiac ATP-sensitive K⁺ channels toward sulfonylureas, *Circ. Res*, 1998, 82, 272-278.
- [52]. L. Aguilar-Bryan, C. G. Nichols, S. W. Wechsler et al, Cloning of the β cell high-affinity sulfonylurea receptor : a regulator of insulin secretion. *Science*, 1995, 268, 423-426.
- [53]. A. P. Babenko, G. Gonzalez and J. Bryan, Pharmacology of sulfonylurea receptors : Separate domains of the regulatory subunits of K_{ATP} channel isoforms are required for selective interaction with K⁺ channel openers. *Bio. Chem*, 2000, 275, 717-720.
- [54]. M. R. Abraham, A. Jahangir, A. E. Alekseev and A. Terzig : Channelopathies of inwardly rectifying potassium channels. *FASEB. J.* 1999, 13, 1901-1910.
- [55]. D. K. Song and F. M. Ashcroft : ATP Modulation of ATP-sensitive potassium channel ATP sensitivity varies with the type of SUR subunit. *Bio. Chem*, 2001, Vol 276, N° 10, 7143-7149.
- [56]. L. Aguilar-Bryan and J. Bryan, Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels, *Endocrine Rev*, 1999, 20, 101-135.
- [57]. D. J. Pountney, Z. Q. Sun, L. M. Porter, M. N. Nitobach, T. Y. Nakamura, D. Holmes, E. Rosner, M. Kaneko, T. Manaris, T. C. Holmes and W. A. Coetzee, Is the molecular composition of K_{ATP} channels more complex than originally thought, *J. Mol. Cell. Cardiol*, 2001, 33, 1541-1546.

- [58]. L. V. Zingman, D. M. Hodgson, M. Bienengraeber, A. B. Karger, E. C. Kathmann, A. E. Alekeev and A. Terzic, Tandem function of nucleotide binding domains confers competence to sulfonylurea receptor in gating ATP-sensitive K^+ channels, *J. Bio. Chem.*, 2002, **16**, 14206-10.
- [59]. T. Baukowitz and B. Fakler, K_{ATP} channels gated by intracellular nucleotides and phospholipids, *Eur. J. Biochem*, 2000, **267**, 5842-5848.
- [60]. I. Uhde, A. Toman, I. Gross, C. schwanstecher and M. schwanstecher, Identification of the potassium channel opener site on sulfonylurea receptors, *J. Bio. Chem*, 1999, **274**(N°40) 28079-28082.
- [61]. A. Hambrock, T. Kayar, D. Stumpp and H. Osswald, Effects of two amino acids in TM17 of sulfonylurea receptor SUR1 on the binding of ATP-sensitive K^+ channel modulators, *Diabetes*, 2004, **53**, 128-134.
- [62]. T. Miki, T. Iwanaga, K. Nagashima, Y. Ihara and S. Seino, Roles of ATP-sensitive K^+ channels in cell survival and differentiation in the endocrine pancreas, *Diabetes*, 2001, **50**, 48-51.
- [63]. A. F. Reis, G. Velho, sulfonylurea receptor-1(SUR1) : Genetic and metabolic evidences for a role in the susceptibility to type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Metab (Paris)*, 2002, **28**, 14-19.
- [64]. J. P. Riveline, N. Danchim, F. Ledru, M. Varroud-Vial and G. Charpentier, Sulfonylureas and cardiovascular effects : from experimental data to clinical use. Available data in humans and clinical applications, *Diabetes. Metab*, 2003, **29**, 207-222.
- [65]. R. D. Rainbow, M. James, D. Hudman, M. Al johi, H. Singh, P. J. Watson, N. W. Davies, D. Lodwick and R. Norman, Proximal C-terminal domain of sulphonylurea receptor 2A interacts with pore-forming Kir6.2 subunits in K_{ATP} channels, *Biochem. J*, 2004, **379**, 173-181.
- [66]. A. Hambrock, C. Löffler-Walz, D. Kloor, U. Delabar, Y. Horio, Y. Kurachi and U. Quast, ATP-sensitive K^+ channel modulator binding to sulfonylurea receptors SUR2A and SUR2B : Opposite effects of MgADP, *Mol. Phar*, 1999, **55**, 832-840.
- [67]. S. Seino, T. Miki, Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K^+ channels, *Progress in Biophysics and Molecular biology*, 2003, **81**, 133-176.
- [68]. F. M. Gribble, S. J. Tucker, S. Seino and F. M. Ashcroft, Tissue specificity of sulfonylureas : Studies on cloned cardiac and β -cell K_{ATP} channels, *Diabetes*, 1998, **47**, 1412-1418.
- [69]. H. Yokoshiki, M. Sunogawa, T. Seki and N. Sperelakis, ATP-sensitive K^+ channels in pancreatic, cardiac, and vascular smooth muscle cells, *Am. J. Physiol*, 1998, **274**, C25-C37.
- [70]. F. M. Ashcroft, F. M. Gribble, ATP-sensitive K^+ channels and insulin secretion : their role in health and disease, *Diabetologia*, 1999, **42**, 903-919.

- [71]. V. Bancila, contrôle présynaptique de la libération du glutamate par les fibres moussues de l'hippocampe de rat: Zinc, Canaux K_{ATP} et neuroprotection, Thèse de doctorat en médecine de l'université de Genève, N° 10402, 2004.
- [72]. J. A. Sanchez, T. Gonoï, N. Inagaki, T. Katada, S. Seino, Modulation of reconstituted ATP-sensitive K^+ -channels by GTP-binding proteins in a mammalian cell line. *J. Physiol.* 1998, **507** (Part 2), 315-324.
- [73]. F. Reimann, M. Dabrowski, P. Jones, F. M. Gribbe and F. R. Ashcroft, Analysis of the differential modulation of sulfonylurea block of β -cell and cardiac ATP-sensitive K^+ (K_{ATP}) channels by Mg-nucleotides, *J. physiol*, 2003, **547**, 159-168.
- [74]. L. H. Xie, M. Takano, M. Kakei, M. Okamura and A. Noma, Wortmannin, an inhibitor of phosphatidylinositol kinases, blocks the MgATP dependent recovery of Kir6.2/SUR2A, *J. Physiol.* 1999, **514** (3), 655-665.
- [75]. k. E. Cosgrove et al, BPDZ 154 activates adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channels : in vitro studies using rodent insulin-secretion cells and islets isolated from patients with hyperinsulinism, *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2002, **87**(11), 4860-4868.
- [76]. O.Bozdogan, I. Lepran, J. G. Papp, Effet of the combination of glibenclamide, an ATP-dependent potassium channel blocker, and metoprolol, a cardioselective β -adrenoceptor blocker, during myocardial infarction in conscious rats, *Turk. J. Med. Sci*, 2000, **30**, 517-522.
- [77]. O. Jilkina, B. Kuzio, G. J. Grover, V. V. Kupriyanov, Cardioselective sulfonylthiorea HMR 1098 blocks mitochondrial uncoupling induced by a K_{ATP} channel opener, P-1075, in beating rat hearts, *Biochimica et Biophysica Acta*, 2003, **1638**, 121-128.
- [78]. K. J. Wirth, B. Rosenstein, J. Uhde, H. C. Englert, A. E. Busch and B. A. Schölkens, ATP-sensitive potassium channel blocker HMR 1883 reduces mortality and ischemia-associated electrocardiographic changes in pigs with coronary occlusion, *J. P. E. T*, 1999, **291**, 474-481.
- [79]. R. D. Rainbow, R. I. Norman, D. Hudman, N. W. Davies and N. B. Standen, Reduced effectiveness of HMR 1098 in blocking cardiac sarcolemmal K_{ATP} channels during metabolic stress, *J. Mol. Cell. Cardiol*, 2005, **39**, 637-646.
- [80]. A. Weyermann, H. Vollert, A. E. Busch, M. Bleich and H. Gögelein, Inhibitors of ATP-sensitive potassium channels in guinea pig isolated ischemic hearts, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2004, **369**, 374-381.
- [81]. G. E. Billman, H.C. Englert and B.A. Schölkens, HMR 1883 A novel cardioselective inhibitor of the ATP-sensitive potassium channel. Part II : Effects on susceptibility to ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia in conscious dogs, *JPET*, 1998, **286**, 1465-1473.
- [82]. T. Miki, K. Minami, L. Zhang, M. Morita, T. Gonoï, T. Shuichi, Y. Minokoshi, J. M. Renaud and S. Seino, ATP-sensitive potassium channels participate in glucose uptake in skeletal muscle and adipose tissue, *J. Phsiol. Endocrinol. Metab*, 2002, **283**, 1178-1184.

- [83]. H. Bernardi, J. R. Weille, J. Epelabaum, C. Mourre, S. Amoroso, A. Slama, M. Fosset and M. Lazdunski, ATP-modulated K^+ channels sensitive to antidiabetic sulfonylureas are present in adenohipophysis and are involved in growth hormone release, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1993, **90**, 1340-1344.
- [84]. B. Liss and J. Roeper, ATP-sensitive potassium channels in dopaminergic neurons : Transducers of mitochondrial dysfunction, *News physiol. Sci.*, 2001, **16**, 214-217.
- [85]. F. Reimann, F. M. Gribble and F. M. Ashcroft, Differential response of K_{ATP} channels containing SUR2A or SUR2B subunits to nucleotides and pinacidil, *Mol. Pharmacol.*, 2000, **58**, 1318-1325.
- [86]. N. D'hahan, C. Moreau, A. L. Prost, H. Jacquet, A. E. Alekseev, A. Terzic, Pharmacological plasticity of cardiac ATP-sensitive potassium channels toward diazoxide revealed by ADP, *PNAS*, 1999, **96**(21), 12162-12167.
- [87]. G. Edwards and A. H. Weston, The pharmacology of ATP-sensitive potassium channels, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1993, **33**, 597-637.
- [88]. J. R. Forzard, P. W. Manley, Potassium channel openers, Agents for the treatment of airway hyperreactivity, *Prog Respir Res. Basel, Karger*, 2001, **31**, 77-80.
- [89]. I. Gross, A. Toman, I. Uhde, C. schwanstecher and M. schwanstecher, Stoichiometry of potassium channel opener action, *Mol. Pharmacol.* 1999, **56**, 1370-1373.
- [90]. P. Lebrun, Z. Y. Fang, M. H. Antoine, A. Herchuelz, M. Hermann, G. Berkenboom and J. Fontaine, Hypoglycemic sulfonylureas antagonize the effects of cromakalim and pinacidil on ^{86}Rb fluxes and contractile activity in the rat aorta, *Pharmacology*, 1990, **41**, 36-48.
- [91]. S. Khelili, P. Lebrun, P. D. Tullio and B. Pirotte, Synthesis and pharmacological evaluation of some N-arylsulfonyl-N-methyl-N'-(2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl) ureas structurally related to cromakalim, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, 1-5.
- [92]. S. Khelili, Q. A. Nguyen, P. Lebrun, J. Delarge and B. Pirotte, aynthesis and pharmacological evaluation of K_{ATP} channel openers related to cromakalim : Introduction of arylsulphonylyrea moieties, *Pharm. Pharmacol. Commun.*, 1999, **5**, 189-193.
- [93]. K. Bray and U. Quart, *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, **200**, 163.
- [94]. S. S. Fajans, J. C. Floyd, J. R. F. Knopf, J. Rull, E. M. Guntsche and J. C. Conn, Benzothiadiazine suppression insulin release from normal and abnormal islet tissue in man, *J. Clin. Invest.*, 1966, **45**, 481-492.
- [95]. M. Dabrowski, F. M. Ashcroft, R. Ashfield, P. Lebrun, B. Pirotte, J. Egebjerg, J. B. Hansen and P. Wahl, The novel diazoxide analog 3-isopropylamino-7-methoxy-4H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide is a selective Kir6.2/SUR1 channel opener, *Diabetes*, 2002, **51**, 1896-1906.

- [96]. P. Lebrun, P. Arkhammar, M. H. Antoine, Q. A. Nguyen, J. B. Hansen and B. Pirotte, A potent diazoxide analogue activating ATP-sensitive K^+ channels and inhibiting insulin release, *Diabetologia*, 2000, **43**, 723-732.
- [97]. F. Somers, P. D. Tullio, S. Boverie, J. M. Dogné, X. D. Leval, M. H. Antoine, P. Lebrun and B. Pirotte, Synthesis and biological effects of new 3-alkylamino-4H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxides on insulin-secreting cells, *Pharm. Pharmacol. Commun*, 2000, **6**, 89-95.
- [98]. P. De Tullio, B. Pirotte, L. Dupont, B. Masereel, D. Laeckmann, T. Podona, O. Diouf, P. Lebrun and J. Delarge, Synthesis and structural studies of a new class of heterocyclic compounds: 1,2,4-pyridothiadiazine-1,1-dioxides, pyridyl analogues of 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxides, *Tetrahedron*. 1995, Vol. **51**, N° 11, 3221-3234.
- [99]. P. De Tullio, R. Ouedraogo, L. Dupond, F. Somers, S. Boverie, J. M. Dogné, J. Delarge and B. Pirotte, Synthesis and structural studies of 3-alkylaminopyrido[4,3-e]-1,2,4-thiadiazine-1,1-dioxides : A new class of heterocyclic compounds with therapeutical promises, *tetrahedron*, 1999, **55**, 5419-5432.
- [100]. S. Khelili, P. De Tullio, P. Lebrun, M. Fillet, M. H. Antoine, R. Ouedraogo, L. Dupont, J. Fontaine, A. Felekidis, G. Leclere, J. Delarge and B. Pirotte, 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-dioxide, two tissue selective ATP-sensitive potassium channel openers, *Bioorg. Med. Chem*, 1999, **7**, 1513-1520.
- [101]. B. Pirotte, R. Ouedraogo, P. D. Tullio, S. Khelili, F. Somers, S. Boverie, L. Dupond, J. Fontaine, J. Damas and P. Lebrun, 3-Alkylamino-4H-pyrido[2,3-e]-1,2,4-thiadiazine-1,1-dioxides structurally related to diazoxide and pinacidil as potassium channel openers acting on vascular smooth muscle cells : Design, synthesis and pharmacological evaluation, *J. Med. Chem*, 2000, **43**, 1456-1466.
- [102]. F. Dorvault, *L'officine*, revue sous la direction de J. Leclerc, pharmacien des hôpitaux de paris, 21^e édition, 1982.
- [103]. F. C. Novello, S. C. Bell, E. L. Abrams, Diuretics : Amino-benzenesulfonamides, *J. Org. Chem*, 1960, **25**, 965-969.
- [104]. B. Pirotte, T. Podona, O. Diouf, P. D. Tullio, P. Lebrun, L. Dupont, F. Somers, J. Delarge, P. Morain, P. Lestage, J. Lepagnol and M. Spedding, 4H-1,2,4-pyridothiadiazine-1,1-dioxides and 2,3-dihydro-4H-1,2,4-pyridothiadiazine-1,1-dioxides chemically related to diazoxide and cyclothiazide as powerful positive allosteric modulators of (R/S)-2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl) propionic acid, Receptors: design, synthesis, pharmacology and structure-activity relationships, *J. Med. Chem*, 1998, **41**, 2946-2959.
- [105]. J. G. Topliss, L. M. Konzelman, E. P. Shapiro, N. Sperber and F. E. Roth, Antihypertensive Agents II : 3-substituted 2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide, *J. Med. Chem*, 1964, **7**, 269-273.
- [106]. F. C. Nivello, S. C. Bell, E. L. Abrams, C. Ziegler, J. M. Sprague, Diuretics : 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxides, *J. Org. Chem*, 1960, **25**, 970-981.

- [107]. Y. Imai, S. Sato, R. Takasama, M. Ueda, Facile synthesis of 2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxides and 4-oxo-3,4-dihydroquinoxolines from 2-aminobenzenesulfonamides and aldehydes in the presence of sodium hydrogen sulfite, *Synthesis*, 1981, 35-36.
- [108]. L. Raffa, R. Cameroni, M. T. Bernabei, V. Ferioli, Ricerch nel campo della 1,2,4-benzotiadiazina, nota XXII – sulla preparazione di alcuni 3-alogenoalchilderivati del 1,2,4-benzotiadiazin-1,1-diossido, *Il Farmaco –Ed. Sc*, 1962, 18, 532-547.
- [109]. A. G. Geigy, J. R. Manufacture of sulfonamides derivatives, British patent, (538, 884), 1941, 1-3. *Chem. Abstracts*, 1942, 36, 3512.
- [110]. E. Haak, Making N-Sulfonylureas, U. S. Patent 2, 385, 571, *Chem. Abstracts*, 1946, 40, 603.
- [111]. A. R. Frisk, *Acta. Med. Scand. Suppl*, 1943, 142, 1.
- [112]. F. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc*, 1946, 68, 765.
- [113]. P. K. Das Gurta, and P. Gurta, *J. Indian. Chem. Soc.*, 1946, 22, 13.
- [114]. F. Kurzer, Sulfonylureas and sulfonylthioureas, *Chem. Rev.*, 1952, 50, 1-46.
- [115]. J. Wouters, C. Michaux, F. Durant, J. M. Dogné, J. Delarge, B. Masereel, Isosterism among analogues of torasemide : conformational, electronic and lipophilic properties, *Eur. J. Med. Chem*, 2000, 35, 923-929.
- [116]. A. -G. Chemische Fabrik von Heyden : Belgian patent 447,173, *Chem. Abstracts*, 1945, 39, 948.
- [117]. A. G. Cilag, Swiss patent 235, 497, *Chem. Abstracts*, 1949, 43, 7042.
- [118]. B. Masereel, P. Renard, M. Schynts, B. Pirotte, P. De Tullio, J. Delarge, Sythesis and pharmacology of pyrid-3-yl sulfonylureas and thioureas as astrocytic $\text{Na}^+ 2\text{Cl}^- \text{K}^+$ cotransporter inhibitors, *Eur. J. Med. Chem*. 1994, 29, 527-535.
- [119]. A. G. Cilag, Swiss patent 230, 069; *Chem. Abstracts*, 1949, 43, 3034.
- [120]. L. C. Leitch, B. E. Baker and L. Brickman, *Can. J. Research* 23B, 1945, 139.

Annexes des tableaux

Tableau 06 : Variations de la diurèse en fonction du temps après administration par voie orale d'une dose de 25 mg/kg et le pourcentage d'élimination d'urine à la 4^{ème} heure par rapport au témoin 02.

n	Volume d'élimination d'urine (ml/kg)				% d'élimination d'urine
	1 ^{ère} heure	2 ^{ème} heure	3 ^{ème} heure	4 ^{ème} heure	
Témoin 01 (4)	04.04 ± 0.74	04.83 ± 0.91	05.31 ± 0.75	06.19 ± 0.13	—
Témoin 02 (4)	03.68 ± 2.12	13.80 ± 3.61	18.09 ± 4.91	21.52 ± 2.37	100
Témoin 03 (4)	08.26 ± 4.03	17.97 ± 3.61	21.63 ± 6.52	22.97 ± 6.07	106
HCTZ (4)	10.43 ± 3.69 ^{ns}	28.27 ± 4.67 *	42.68 ± 6.68 **	49.58 ± 6.88 **	230
F1 (4)	14.04 ± 0.09 *	30.26 ± 2.26 **	40.41 ± 0.88 **	46.08 ± 0.43***	214
F2 (4)	05.02 ± 1.50 ^{ns}	19.21 ± 0.73 ^{ns}	35.25 ± 6.99 *	41.95 ± 5.00 **	195
F3 (4)	12.80 ± 6.14 ^{ns}	25.79 ± 5.79 ^{ns}	32.34 ± 3.45 *	37.22 ± 2.78 **	173
F4 (4)	17.60 ± 0.25 **	28.96 ± 0.39 ***	33.17 ± 0.52 *	36.84 ± 0.11 **	171

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.
 ns : p>0.05 ; * : p>0.01 ; ** : p>0.001 ; *** : p≤0.001.

Tableau 07 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie orale d'une dose de 25 mg/kg.

	Volume d'élimination d'urine (ml/kg)			
	1 ^{ère} heure	2 ^{ème} heure	3 ^{ème} heure	4 ^{ème} heure
Témoin 1	04.04	00.79	00.48	00.89
Témoin 2	03.68	10.12	04.29	03.43
Témoin 3	08.26	09.71	03.66	01.34
HCTZ	10.43	17.84	14.36	06.90
F1	14.04	16.22	10.15	05.67
F2	05.02	14.19	16.04	06.10
F3	12.80	12.99	06.61	04.88
F4	17.60	11.36	04.81	03.67

Tableau 08 : Variations de la diurèse en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale d'une dose de 25 mg/kg et le pourcentage d'élimination d'urine à la 4^{ème} heure par rapport au témoin 02.

	n	Volume d'élimination d'urine (ml/kg)				% d'élimination d'urine
		1 ^{ère} heure	2 ^{ème} heure	3 ^{ème} heure	4 ^{ème} heure	
Témoin 01	(4)	04.04 ± 0.74	04.83 ± 0.91	05.31 ± 0.75	06.19 ± 0.13	—
Témoin 02	(4)	03.68 ± 2.12	13.80 ± 3.61	18.09 ± 4.91	21.52 ± 2.37	100
Témoin 03	(4)	08.26 ± 4.03	17.97 ± 3.61	21.63 ± 6.52	22.97 ± 6.07	106
HCTZ	(4)	19.87 ± 7.68 *	37.28 ± 5.57 **	43.69 ± 2.23 ***	49.90 ± 1.12 ***	232
F1	(4)	18.59 ± 2.90 **	36.12 ± 4.73 ***	42.15 ± 5.16 **	44.35 ± 5.11 **	206
F2	(4)	15.41 ± 6.02 ^{ns}	28.93 ± 7.80 *	35.16 ± 4.64 *	38.60 ± 2.22 ***	179
F3	(4)	13.65 ± 5.94 ^{ns}	31.79 ± 7.37 *	40.93 ± 2.37 **	46.45 ± 1.09 ***	216
F4	(4)	13.61 ± 2.38 ^{ns}	28.42 ± 2.58 **	32.85 ± 0.85 *	36.04 ± 1.04 **	167

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.
 ns : p>0.05 ; * : p>0.01 ; ** : p>0.001 ; *** : p≤0.001.

Tableau 09 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie intrapéritonéale d'une dose de 25 mg/kg.

	Volume d'élimination d'urine (ml/kg)			
	1 ^{ère} heure	2 ^{ème} heure	3 ^{ème} heure	4 ^{ème} heure
Témoin 1	04.04	00.79	00.48	00.89
Témoin 2	03.68	10.12	04.29	03.43
Témoin 3	08.26	09.71	03.66	01.34
HCTZ	19.87	17.41	06.41	06.21
F1	18.59	17.53	06.03	02.20
F2	15.41	13.52	06.23	03.44
F3	13.65	18.14	09.14	05.52
F4	13.61	14.81	04.43	03.19

Tableau 10 : Variations de la diurèse en fonction du temps après administration par voie orale d'une dose de 50 mg/kg et le pourcentage d'élimination d'urine à la 4^{ème} heure par rapport au témoin 02.

	n	Volume d'élimination d'urine (ml/kg)				% d'élimination d'urine
		1 ^{ère} heure	2 ^{ème} heure	3 ^{ème} heure	4 ^{ème} heure	
Témoin 01	(4)	04.04 ± 0.74	04.83 ± 0.91	05.31 ± 0.75	06.19 ± 0.13	—
Témoin 02	(4)	03.68 ± 2.12	13.80 ± 3.61	18.09 ± 4.91	21.52 ± 2.37	100
Témoin 03	(4)	08.26 ± 4.03	17.97 ± 3.61	21.63 ± 6.52	22.97 ± 6.07	106
HCTZ	(4)	18.52 ± 1.71 **	37.24 ± 6.60 **	47.77 ± 4.50 ***	52.71 ± 3.44 ***	245
F1	(4)	12.27 ± 4.17 ^{ns}	31.28 ± 4.08 **	42.11 ± 2.30 ***	46.10 ± 1.60 ***	214
F2	(4)	11.29 ± 0.61 ^{ns}	24.65 ± 1.33 *	28.11 ± 0.24 ^{ns}	32.06 ± 0.21 *	149
F3	(4)	13.99 ± 5.98 ^{ns}	31.16 ± 1.10 ***	35.96 ± 0.90 **	38.12 ± 1.05 **	177
F4	(4)	15.83 ± 2.36 *	30.17 ± 2.01 **	37.22 ± 3.20 **	40.62 ± 1.30 **	188

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.
 ns : p>0.05 ; * : p>0.01 ; ** : p>0.001 ; *** : p≤0.001.

Tableau 11 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie orale d'une dose de 50 mg/kg.

	Volume d'élimination d'urine (ml/kg)			
	1 ^{ère} heure	2 ^{ème} heure	3 ^{ème} heure	4 ^{ème} heure
Témoin 1	04.04	00.79	00.48	00.89
Témoin 2	03.68	10.12	04.29	03.43
Témoin 3	08.26	09.71	03.66	01.34
HCTZ	18.52	18.76	10.53	04.94
F1	12.27	19.01	10.83	03.99
F2	11.29	13.36	03.46	03.95
F3	13.99	17.17	04.80	02.16
F4	15.83	14.34	07.05	03.40

Tableau 12 : Variations de la diurèse en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale d'une dose de 50 mg/kg et le pourcentage d'élimination d'urine à la 4^{ème} heure par rapport au témoin 02.

n	Volume d'élimination d'urine (ml/kg)				% d'élimination d'urine
	1 ^{ère} heure	2 ^{ème} heure	3 ^{ème} heure	4 ^{ème} heure	
Témoin 01 (4)	04.04 ± 0.74	04.83 ± 0.91	05.31 ± 0.75	06.19 ± 0.13	—
Témoin 02 (4)	03.68 ± 2.12	13.80 ± 3.61	18.09 ± 4.91	21.52 ± 2.37	100
Témoin 03 (4)	08.26 ± 4.03	17.97 ± 3.61	21.63 ± 6.52	22.97 ± 6.07	106
HCTZ (4)	18.16 ± 4.88 *	34.58 ± 6.89 **	41.31 ± 4.77 **	45.83 ± 4.86 **	213
F1 (4)	26.78 ± 2.45 ***	42.41 ± 4.05 ***	53.57 ± 3.34 ***	57.29 ± 2.12 ***	266
F2 (4)	21.01 ± 0.61 ***	28.66 ± 2.42 **	37.19 ± 0.71 **	40.03 ± 1.51 **	186
F3 (4)	18.37 ± 1.63 **	30.59 ± 3.81 **	33.91 ± 2.09 *	39.05 ± 3.34 **	181
F4 (4)	11.25 ± 0.77 ^{ns}	22.87 ± 0.47 *	30.71 ± 2.30 *	32.61 ± 2.01 *	151

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.
 ns : p>0.05 ; * : p>0.01 ; ** : p>0.001 ; *** : p≤0.001.

Tableau 13 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie intrapéritonéale d'une dose de 50 mg/kg.

	Volume d'élimination d'urine (ml/kg)			
	1 ^{ère} heure	2 ^{ème} heure	3 ^{ème} heure	4 ^{ème} heure
Témoin 1	04.04	00.79	00.48	00.89
Témoin 2	03.68	10.12	04.29	03.43
Témoin 3	08.26	09.71	03.66	01.34
HCTZ	18.16	16.42	06.73	04.52
F1	26.78	15.63	11.16	03.72
F2	21.01	07.65	08.53	02.84
F3	18.37	12.53	03.32	05.14
F4	11.25	11.62	07.84	01.90

Tableau 14 : Variations de la diurèse en fonction du temps après administration par voie orale d'une dose de 75 mg/kg et le pourcentage d'élimination d'urine à la 4^{ème} heure par rapport au témoin 02.

	n	Volume d'élimination d'urine (ml/kg)				% d'élimination d'urine
		1 ^{ère} heure	2 ^{ème} heure	3 ^{ème} heure	4 ^{ème} heure	
Témoin 01	(4)	04.04 ± 0.74	04.83 ± 0.91	05.31 ± 0.75	06.19 ± 0.13	—
Témoin 02	(4)	03.68 ± 2.12	13.80 ± 3.61	18.09 ± 4.91	21.52 ± 2.37	100
Témoin 03	(4)	08.26 ± 4.03	17.97 ± 3.61	21.63 ± 6.52	22.97 ± 6.07	106
HCTZ	(4)	20.69 ± 5.07 *	40.53 ± 6.16 ***	47.65 ± 4.68 ***	51.60 ± 3.95 ***	240
F1	(4)	13.25 ± 0.88 *	32.28 ± 0.32 ***	39.72 ± 1.58 **	46.53 ± 0.88 ***	216
F2	(4)	21.89 ± 0.09 ***	41.15 ± 1.41 ***	48.27 ± 2.87 ***	50.84 ± 2.55 ***	235
F3	(4)	13.51 ± 5.44 ^{ns}	26.88 ± 4.70 *	32.01 ± 3.78 *	38.14 ± 1.85 **	177
F4	(4)	18.93 ± 3.43 **	31.78 ± 3.87 **	36.44 ± 6.21 *	38.30 ± 5.75 *	180

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.
 ns : p>0.05 ; * : p>0.01 ; ** : p>0.001 ; *** : p≤0.001.

Tableau 15 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie orale d'une dose de 75 mg/kg.

	Volume d'élimination d'urine (ml/kg)			
	1 ^{ère} heure	2 ^{ème} heure	3 ^{ème} heure	4 ^{ème} heure
Témoin 1	04.04	00.79	00.48	00.89
Témoin 2	03.68	10.12	04.29	03.43
Témoin 3	08.26	09.71	03.66	01.34
HCTZ	20.69	19.84	07.12	03.95
F1	13.25	19.03	07.44	06.81
F2	21.89	19.26	05.12	04.37
F3	13.51	13.37	05.13	06.13
F4	18.93	12.86	04.66	01.86

Tableau 16 : Variations de la diurèse en fonction du temps après administration par voie intrapéritonéale d'une dose de 75 mg/kg et le pourcentage d'élimination d'urine à la 4^{ème} heure par rapport au témoin 02.

n	Volume d'élimination d'urine (ml/kg)				% d'élimination d'urine
	1 ^{ère} heure	2 ^{ème} heure	3 ^{ème} heure	4 ^{ème} heure	
Témoin 01 (4)	04.04 ± 0.74	04.83 ± 0.91	05.31 ± 0.75	06.19 ± 0.13	—
Témoin 02 (4)	03.68 ± 2.12	13.80 ± 3.61	18.09 ± 4.91	21.52 ± 2.37	100
Témoin 03 (4)	08.26 ± 4.03	17.97 ± 3.61	21.63 ± 6.52	22.97 ± 6.07	106
HCTZ (4)	19.36 ± 1.08 **	37.24 ± 7.13 **	48.27 ± 7.41 **	51.72 ± 5.48 ***	240
F1 (4)	22.29 ± 3.24 **	35.50 ± 5.98 **	42.45 ± 4.36 **	48.98 ± 6.18 ***	227
F2 (4)	26.04 ± 4.39 ***	42.04 ± 5.05 ***	48.93 ± 6.76 **	53.60 ± 6.18 ***	249
F3 (4)	19.05 ± 2.05 **	28.05 ± 3.05 **	33.28 ± 2.28 *	39.44 ± 0.55 **	135
F4 (4)	13.94 ± 3.94 ^{ns}	22.28 ± 6.28 ^{ns}	22.28 ± 7.32 ^{ns}	30.86 ± 5.86 ^{ns}	143

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.
 ns : $p > 0.05$; * : $p > 0.01$; ** : $p > 0.001$; *** : $p \leq 0.001$.

Tableau 17 : Volumes d'urines collectées chaque heure pendant quatre heures après administration par voie intrapéritonéale d'une dose de 75 mg/kg.

	Volume d'élimination d'urine (ml/kg)			
	1 ^{ère} heure	2 ^{ème} heure	3 ^{ème} heure	4 ^{ème} heure
Témoin 1	04.04	00.79	00.48	00.89
Témoin 2	03.68	10.12	04.29	03.43
Témoin 3	08.26	09.71	03.66	01.34
HCTZ	19.36	17.88	11.03	03.45
F1	22.29	13.21	06.95	06.53
F2	26.04	16.00	06.89	04.67
F3	19.05	09.00	05.23	06.16
F4	13.94	08.34	03.04	05.54

Tableau 18 : Variations de la concentration des ions Na⁺ urinaire éliminées en 04 heures après un traitement par voie orale par les doses de 25, 50 et 75 mg/kg et leur pourcentage d'élimination par rapport au témoin 02.

Dose administrée (mg/kg)	n	[Na ⁺] (mmol/04 heures) et % d'élimination / Témoin 02					
		25	%	50	%	75	%
Témoin 1	(2)	0.53 ± 0.06	----	0.53 ± 0.06	----	0.53 ± 0.06	----
Témoin 2	(2)	2.19 ± 0.27	100	2.19 ± 0.27	100	2.19 ± 0.27	100
Témoin 3	(2)	2.85 ± 0.07	130	2.85 ± 0.07	130	2.85 ± 0.07	130
HCTZ	(2)	9.43 ± 1.48 *	430	6.91 ± 0.32 **	315	6.36 ± 0.35 **	290
F1	(2)	5.89 ± 0.48 *	268	6.14 ± 0.12 ***	280	4.75 ± 0.64 *	216
F2	(2)	5.85 ± 0.16 **	267	4.71 ± 0.05 **	215	5.52 ± 0.50 *	252
F3	(2)	5.66 ± 1.01 ^{ns}	258	3.31 ± 0.38 ^{ns}	151	4.06 ± 0.74 ^{ns}	185
F4	(2)	3.40 ± 0.29 ^{ns}	155	4.03 ± 0.60 ^{ns}	184	3.71 ± 0.76 ^{ns}	169

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.
 ns : p>0.05 ; * : p>0.01 ; ** : p>0.001 ; *** : p≤0.001.

Tableau 19 : Variations de la concentration des ions Na⁺ urinaire éliminées en 04 heures après un traitement par voie intrapéritonéale par les doses de 25, 50 et 75 mg/kg et leur pourcentage d'élimination par rapport au témoin 02.

Dose administrée (mg/kg)	n	[Na ⁺] (mmol/04 heures) et % d'élimination / Témoin 02					
		25	%	50	%	75	%
Témoin 1	(2)	0.53 ± 0.06	----	0.53 ± 0.06	----	0.53 ± 0.06	----
Témoin 2	(2)	2.19 ± 0.27	100	2.19 ± 0.27	100	2.19 ± 0.27	100
Témoin 3	(2)	2.85 ± 0.07	130	2.85 ± 0.07	130	2.85 ± 0.07	130
HCTZ	(2)	6.43 ± 0.22 **	294	5.98 ± 0.16 **	273	6.74 ± 0.23 **	308
F1	(2)	4.04 ± 0.06 **	184	7.47 ± 0.20 ***	341	6.29 ± 0.75 *	287
F2	(2)	4.01 ± 0.45 ^{ns}	183	4.88 ± 0.21 **	223	7.10 ± 0.35 **	324
F3	(2)	6.57 ± 1.06 *	300	4.76 ± 0.33 *	217	4.20 ± 0.08 **	192
F4	(2)	5.07 ± 0.16 **	231	3.74 ± 0.06 **	171	4.49 ± 0.07 **	205

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.
 ns : p>0.05 ; * : p>0.01 ; ** : p>0.001 ; *** : p≤0.001.

Tableau 20 : Variations de la concentration des ions K^+ urinaire éliminées en 04 heures après un traitement par voie orale par les doses de 25, 50 et 75 mg/kg et leur pourcentage d'élimination par rapport au témoin 02.

Dose administrée (mg/kg)	n	[K^+] (mmol/04 heures) et % d'élimination / Témoin 02					
		25	%	50	%	75	%
Témoin 1	(2)	0.51 ± 0.03	----	0.51 ± 0.03	----	0.51 ± 0.03	----
Témoin 2	(2)	1.62 ± 0.18	100	1.62 ± 0.18	100	1.62 ± 0.18	100
Témoin 3	(2)	1.94 ± 0.17	120	1.94 ± 0.17	120	1.94 ± 0.17	120
HCTZ	(2)	3.93 ± 0.78 ^{ns}	242	3.71 ± 0.08 ^{**}	229	2.96 ± 0.14 [*]	183
F1	(2)	2.95 ± 0.45 ^{ns}	182	2.96 ± 0.35 ^{ns}	183	3.02 ± 0.30 [*]	186
F2	(2)	3.58 ± 0.03 ^{**}	221	2.66 ± 0.46 ^{ns}	164	2.99 ± 0.13 [*]	184
F3	(2)	2.44 ± 0.48 ^{ns}	151	2.32 ± 0.03 ^{ns}	143	2.29 ± 0.07 ^{ns}	141
F4	(2)	2.14 ± 0.03 ^{ns}	132	2.47 ± 0.18 ^{ns}	152	2.58 ± 0.14 ^{ns}	159

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.
 ns : $p > 0.05$; * : $p > 0.01$; ** : $p > 0.001$; *** : $p \leq 0.001$.

Tableau 21 : Variations de la concentration des ions K^+ urinaire éliminées en 04 heures après un traitement par voie intrapéritonéale par les doses de 25, 50 et 75 mg/kg et leur pourcentage d'élimination par rapport au témoin 02.

Dose administrée (mg/kg)	n	[K^+] (mmol/04 heures) et % d'élimination / Témoin 02					
		25	%	50	%	75	%
Témoin 1	(2)	0.51 ± 0.03	----	0.51 ± 0.03	----	0.51 ± 0.03	----
Témoin 2	(2)	1.62 ± 0.18	100	1.62 ± 0.18	100	1.62 ± 0.18	100
Témoin 3	(2)	1.94 ± 0.17	120	1.94 ± 0.17	120	1.94 ± 0.17	120
HCTZ	(2)	3.39 ± 0.26 [*]	209	3.26 ± 0.31 [*]	201	4.07 ± 0.86 ^{ns}	251
F1	(2)	2.97 ± 0.13 [*]	183	4.10 ± 0.66 [*]	253	4.16 ± 0.45 [*]	257
F2	(2)	2.94 ± 0.39 ^{ns}	181	2.65 ± 0.18 ^{ns}	163	4.22 ± 0.63 [*]	260
F3	(2)	3.37 ± 0.14 [*]	208	2.84 ± 0.03 [*]	175	2.37 ± 0.07 ^{ns}	146
F4	(2)	2.75 ± 0.02 [*]	169	1.47 ± 0.13 ^{ns}	91	3.37 ± 0.06 ^{**}	208

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.
 ns : $p > 0.05$; * : $p > 0.01$; ** : $p > 0.001$; *** : $p \leq 0.001$.

Tableau 22 : Variations de la concentration des ions Ca^{2+} urinaire éliminées en 04 heures après un traitement par voie orale par les doses de 25, 50 et 75 mg/kg et leur pourcentage d'élimination par rapport au témoin 02.

Dose administrée (mg/kg)	n	[Ca^{2+}] ($\mu\text{mol}/04$ heures) et % d'élimination / Témoin 02					
		25	%	50	%	75	%
Témoin 1	(2)	09.84 ± 02.68	----	09.84 ± 02.68	----	09.84 ± 02.68	----
Témoin 2	(2)	80.70 ± 17.61	100	80.70 ± 17.61	100	80.70 ± 17.61	100
Témoin 3	(2)	57.65 ± 10.93	71	57.65 ± 10.93	71	57.65 ± 10.93	71
HCTZ	(2)	79.82 ± 20.50 ^{ns}	99	128.08 ± 27.93 ^{ns}	159	34.06 ± 01.03 ^{ns}	42
F1	(2)	42.85 ± 01.39 ^{ns}	53	76.06 ± 05.07 ^{ns}	94	111.67 ± 12.56*	138
F2	(2)	90.61 ± 36.49 ^{ns}	112	77.58 ± 30.13 ^{ns}	96	59.75 ± 13.67 ^{ns}	74
F3	(2)	80.76 ± 01.49 ^{ns}	101	51.46 ± 11.05 ^{ns}	63	147.60 ± 03.05**	183
F4	(2)	29.10 ± 02.57 ^{ns}	36	121.04 ± 39.80 ^{ns}	150	73.92 ± 30.64 ^{ns}	91

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.
 ns : $p > 0.05$; * : $p > 0.01$; ** : $p > 0.001$; *** : $p \leq 0.001$.

Tableau 23 : Variations de la concentration des ions Ca^{2+} urinaire éliminées en 04 heures après un traitement par voie intrapéritonéale par les doses de 25, 50 et 75 mg/kg et leur pourcentage d'élimination par rapport au témoin 02.

Dose administrée (mg/kg)	n	[Ca^{2+}] ($\mu\text{mol}/04$ heures) et % d'élimination / Témoin 02					
		25	%	50	%	75	%
Témoin 1	(2)	09.84 ± 02.68	----	09.84 ± 02.68	----	09.84 ± 02.68	----
Témoin 2	(2)	80.70 ± 17.61	100	80.70 ± 17.61	100	80.70 ± 17.61	100
Témoin 3	(2)	57.65 ± 10.93	71	57.65 ± 10.93	71	57.65 ± 10.93	71
HCTZ	(2)	48.40 ± 01.99 ^{ns}	60	57.28 ± 09.16 ^{ns}	70	61.54 ± 06.20 ^{ns}	76
F1	(2)	79.38 ± 12.42 ^{ns}	99	65.88 ± 05.72 ^{ns}	82	140.08 ± 16.16 *	174
F2	(2)	42.85 ± 16.98 ^{ns}	53	71.65 ± 22.41 ^{ns}	89	69.68 ± 05.89 ^{ns}	86
F3	(2)	77.69 ± 03.54 ^{ns}	96	56.62 ± 03.51 ^{ns}	70	160.52 ± 05.13**	199
F4	(2)	29.91 ± 00.72 ^{ns}	37	77.94 ± 19.24 ^{ns}	97	133.31 ± 01.54 *	165

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.
 ns : $p > 0.05$; * : $p > 0.01$; ** : $p > 0.001$; *** : $p \leq 0.001$.

Tableau 24 : Variations du taux d'acide urique urinaire éliminées en 04 heures après un traitement par voie orale par les doses de 25, 50 et 75 mg/kg et leur pourcentage d'élimination par rapport au témoin 02.

Dose administrée (mg/kg)	n	Taux d'acide urique(mg/04 heures) et % d'élimination /Témoin 02					
		25	%	50	%	75	%
Témoin 1	(2)	0.27 ± 0.04	***	0.27 ± 0.04	***	0.27 ± 0.04	***
Témoin 2	(2)	0.91 ± 0.16	100	0.91 ± 0.16	100	0.91 ± 0.16	100
Témoin 3	(2)	0.99 ± 0.06	108	0.99 ± 0.06	108	0.99 ± 0.06	108
HCTZ	(2)	1.65 ± 0.24 ^{ns}	181	1.69 ± 0.15 *	185	1.11 ± 0.18 ^{ns}	122
F1	(2)	1.80 ± 0.14 *	197	2.08 ± 0.08 **	228	1.43 ± 0.35 ^{ns}	157
F2	(2)	1.71 ± 0.32 ^{ns}	188	1.27 ± 0.16 ^{ns}	139	1.06 ± 0.05 ^{ns}	116
F3	(2)	1.53 ± 0.14 *	168	1.29 ± 0.06 *	142	1.11 ± 0.16 ^{ns}	122
F4	(2)	0.84 ± 0.01 ^{ns}	92	1.66 ± 0.07 **	182	0.99 ± 0.22 ^{ns}	108

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.
 ns : p>0.05 ; * : p>0.01 ; ** : p>0.001 ; *** : p≤0.001.

Tableau 25 : Variations du taux d'acide urique urinaire éliminées en 04 heures après un traitement par voie intrapéritonéale par les doses de 25, 50 et 75 mg/kg et leur pourcentage d'élimination par rapport au témoin 02.

Dose administrée (mg/kg)	n	Taux d'acide urique(mg/04 heures) et % d'élimination /Témoin 02					
		25	%	50	%	75	%
Témoin 1	(2)	0.27 ± 0.04	***	0.27 ± 0.04	***	0.27 ± 0.04	***
Témoin 2	(2)	0.91 ± 0.16	100	0.91 ± 0.16	100	0.91 ± 0.16	100
Témoin 3	(2)	0.99 ± 0.06	108	0.99 ± 0.06	108	0.99 ± 0.06	108
HCTZ	(2)	1.02 ± 0.19 ^{ns}	112	1.16 ± 0.06 ^{ns}	127	1.59 ± 0.04 **	174
F1	(2)	0.97 ± 0.05 ^{ns}	106	1.43 ± 0.02 *	157	1.32 ± 0.16 ^{ns}	145
F2	(2)	0.87 ± 0.12 ^{ns}	95	0.95 ± 0.05 ^{ns}	104	2.14 ± 0.07 **	235
F3	(2)	0.97 ± 0.16 ^{ns}	106	1.05 ± 0.22 ^{ns}	115	1.38 ± 0.24 ^{ns}	151
F4	(2)	0.77 ± 0.02 ^{ns}	85	1.09 ± 0.04 ^{ns}	119	0.98 ± 0.14 ^{ns}	107

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.
 ns : p>0.05 ; * : p>0.01 ; ** : p>0.001 ; *** : p≤0.001.

Tableau 26 : Valeurs du pH urinaire après un traitement par voie orale des différents composés par les doses de 25, 50 et 75 mg/kg.

Dose administrée (mg/kg)	n	Valeurs du pH		
		25	50	75
Témoin 1	(2)	8.02 ± 0.22	8.02 ± 0.22	8.02 ± 0.22
Témoin 2	(2)	7.41 ± 0.13	7.41 ± 0.13	7.41 ± 0.13
Témoin 3	(2)	8.09 ± 0.06	8.09 ± 0.06	8.09 ± 0.06
HCTZ	(2)	7.89 ± 0.14 ^{ns}	8.06 ± 0.07 ^{ns}	8.20 ± 0.35 ^{ns}
F1	(2)	7.95 ± 0.06 ^{ns}	8.04 ± 0.12 ^{ns}	8.23 ± 0.12 ^{ns}
F2	(2)	8.06 ± 0.07 ^{ns}	8.06 ± 0.06 ^{ns}	7.83 ± 0.03 *
F3	(2)	7.83 ± 0.06 *	7.95 ± 0.45 ^{ns}	7.75 ± 0.03 *
F4	(2)	8.21 ± 0.11 ^{ns}	8.00 ± 0.60 ^{ns}	8.17 ± 0.16 ^{ns}

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type
 ns : p>0.05 ; * : p>0.01 ; ** : p>0.001 ; *** : p≤0.001.

Tableau 27 : Valeurs du pH urinaire après un traitement par voie Intrapéritonéale des différents composés par les doses de 25, 50 et 75 mg/kg.

Dose administrée (mg/kg)	n	Valeurs du pH		
		25	50	75
Témoin 1	(2)	8.02 ± 0.22	8.02 ± 0.22	8.02 ± 0.22
Témoin 2	(2)	7.41 ± 0.13	7.41 ± 0.13	7.41 ± 0.13
Témoin 3	(2)	8.09 ± 0.06	8.09 ± 0.06	8.09 ± 0.06
HCTZ	(2)	7.73 ± 0.64 ^{ns}	7.96 ± 0.07 ^{ns}	8.02 ± 0.12 ^{ns}
F1	(2)	7.68 ± 0.42 ^{ns}	7.41 ± 0.13 *	8.03 ± 0.09 ^{ns}
F2	(2)	7.82 ± 0.37 ^{ns}	8.09 ± 0.06 ^{ns}	8.13 ± 0.18 ^{ns}
F3	(2)	7.87 ± 0.50 ^{ns}	7.83 ± 0.17 ^{ns}	7.99 ± 0.09 ^{ns}
F4	(2)	8.26 ± 0.06 ^{ns}	6.51 ± 0.04 ***	8.21 ± 0.05 ^{ns}

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type
 ns : p>0.05 ; * : p>0.01 ; ** : p>0.001 ; *** : p≤0.001.

Tableau 28 : Variations de la glycémie en fonction du temps après administration des différents composés par la voie orale par une dose de 50 mg/kg.

	n	Glycémie avant et après administration (g/l)			
		Avant	1H	2H	3H
Témoin	(2)	1.06 ± 0.15	0.95 ± 0.05	1.04 ± 0.17	0.96 ± 0.10
Tolbutamide	(2)	1.02 ± 0.08 ^{ns}	0.58 ± 0.09 *	0.54 ± 0.02 *	0.53 ± 0.02 *
Glibenclamide	(2)	0.91 ± 0.09 ^{ns}	0.56 ± 0.01 **	0.55 ± 0.02 *	0.60 ± 0.03 *
Diazoxide	(2)	1.00 ± 0.18 ^{ns}	2.07 ± 0.09 **	2.35 ± 0.31 **	1.96 ± 0.14 *
F1	(2)	1.12 ± 0.06 ^{ns}	1.10 ± 0.07 ^{ns}	1.13 ± 0.07 ^{ns}	1.08 ± 0.02 ^{ns}
F2	(2)	0.97 ± 0.05 ^{ns}	1.03 ± 0.13 ^{ns}	1.03 ± 0.02 ^{ns}	1.00 ± 0.05 ^{ns}
F3	(2)	0.90 ± 0.01 ^{ns}	1.04 ± 0.06 ^{ns}	1.20 ± 0.04 ^{ns}	1.09 ± 0.02 ^{ns}
F4	(2)	1.00 ± 0.01 ^{ns}	1.07 ± 0.06 ^{ns}	0.98 ± 0.08 ^{ns}	0.99 ± 0.01 ^{ns}

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type
 ns : p>0.05 ; * : p>0.01 ; ** : p>0.001 ; *** : p≤0.001.

Tableau 29 : Variations de la glycémie en fonction du temps après administration des différents composés par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg.

	n	Glycémie avant et après administration (g/l)			
		Avant	1H	2H	3H
Témoin	(2)	1.06 ± 0.15	0.95 ± 0.05	1.04 ± 0.17	0.96 ± 0.10
Tolbutamide	(2)	1.03 ± 0.08 ^{ns}	0.51 ± 0.03 **	0.66 ± 0.05 ^{ns}	0.57 ± 0.09 *
Glibenclamide	(2)	0.97 ± 0.09 ^{ns}	0.53 ± 0.05 *	0.54 ± 0.03 *	0.71 ± 0.09 ^{ns}
Diazoxide	(2)	0.98 ± 0.12 ^{ns}	2.75 ± 0.34 *	3.83 ± 0.45 *	2.53 ± 0.34 *
F1	(2)	0.80 ± 0.01 ^{ns}	1.02 ± 0.13 ^{ns}	1.06 ± 0.04 ^{ns}	1.07 ± 0.03 ^{ns}
F2	(2)	0.92 ± 0.08 ^{ns}	1.11 ± 0.05 ^{ns}	1.03 ± 0.07 ^{ns}	1.05 ± 0.11 ^{ns}
F3	(2)	0.84 ± 0.02 ^{ns}	0.97 ± 0.12 ^{ns}	1.12 ± 0.04 ^{ns}	0.93 ± 0.04 ^{ns}
F4	(2)	0.94 ± 0.03 ^{ns}	1.14 ± 0.12 ^{ns}	1.24 ± 0.19 ^{ns}	1.16 ± 0.16 ^{ns}

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type
 ns : p>0.05 ; * : p>0.01 ; ** : p>0.001 ; *** : p≤0.001

**Tableau 30 : Variations de la glycémie en fonction du temps après administration du Gli
Avec les différents composés par voie orale.**

	Glycémie avant et après administration (g/l)			
	Avant	1H	2H	3H
Gli	0.91	0.56	0.53	0.57
Gli + F1	0.99	1.00	0.95	0.77
Gli + F2	0.92	1.02	0.79	0.70
Gli + F3	0.87	0.65	0.80	0.77
Gli + F4	0.90	1.06	0.75	0.82

**Tableau 31 : Variations de la glycémie en fonction du temps après administration du Gli
Avec les différents composés par voie intrapéritonéale.**

	Glycémie avant et après administration (g/l)			
	Avant	1H	2H	3H
Gli	0.97	0.53	0.54	0.71
Gli + F1	0.95	0.54	0.71	0.74
Gli + F2	1.08	0.60	0.81	0.75
Gli + F3	1.10	0.68	0.80	0.76
Gli + F4	1.03	0.59	0.63	0.69

Tableau 32 : Variations de la glycémie en fonction du temps après administration du Diaz avec les différents composés par voie orale.

	Glycémie avant et après administration (g/l)			
	Avant	1H	2H	3H
Diaz	0.82	2.16	2.66	1.82
Diaz + F1	1.03	1.31	1.61	1.61
Diaz + F2	0.93	1.64	1.43	1.46
Diaz + F3	0.92	1.33	1.32	1.27
Diaz + F4	1.14	1.65	1.83	1.44

Tableau 33 : Variations de la glycémie en fonction du temps après administration du Diaz avec les différents composés par voie intrapéritonéale.

	Glycémie avant et après administration (g/l)			
	Avant	1H	2H	3H
Diaz	0.98	2.75	3.83	2.53
Diaz + F1	0.72	2.98	4.56	4.13
Diaz + F2	1.02	3.60	4.23	3.98
Diaz + F3	0.97	3.31	3.78	3.97
Diaz + F4	1.10	3.61	4.72	4.49

Résumé

Une nouvelle série de dérivés de l'hétérocycle 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxydes comportant une fonction sulfonylthiourée a été synthétisée, purifiée et les structures chimiques ont été confirmées par la spectroscopie IR, RMN¹H et RMN¹³C. Ses effets sur la diurèse et la glycémie ont été évalués in vivo sur des rats wistars. Certains de ces dérivés montrent un effet diurétique identique à celui de l'hydrochlorothiazide, et présentent moins d'effets secondaires suite aux résultats des dosages des éléments minéraux et organiques éliminés dans les urines. L'étude de l'effet sur la glycémie révèle que ces molécules n'ont pas d'effet sur le taux du glucose sanguin.

En revanche, il s'avère que ces substances ont une particularité de garder le taux du glucose sanguin dans les limites de la glycémie des rats lorsqu'ils sont administrées en parallèle avec des activateurs ou des inhibiteurs des canaux K_{ATP}, ce qui ouvre la voie à des tests plus approfondies pour l'évaluation de la sélectivité de ces substances.

Mots clés : canaux K_{ATP}, diurétiques, benzothiadiazines, activateurs des canaux K_{ATP}, inhibiteurs des canaux potassiques, sulfonylthiourées.

المخلص

سلسلة جديدة من مشتقات الحلقة الغير متجانسة, 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxydes الحاملة للمجموعة الوظيفية السلفونيل تيوريا, sulfonylthiourée, تم تحضيرها, تنقيتها و تحديد بنيتها الكيميائية عن طريق التحليل الطيفي, IR, RMN¹H, RMN¹³C. البعض من هذه المشتقات اظهر فعالية في إدرار البول مماثلة لفعالية الهيدروكلوروتيازيد, بينما لها تأثيرات ثانوية اقل, و هذا حسب نتائج تحاليل العناصر المعدنية و العضوية في البول. و بينت الدراسة أن هذه المركبات ليس لها تأثير علي نسبة السكر في الدم, إلا أن لها خاصية الحفاظ على هذه النسبة من السكر في الدم عند تجريعها بالموازاة مع منشطات أو مثبطات القنوات البوتاسية الحساسة لل ATP, مما يفتح المجال واسعا لدراسة أكثر عمقا لتقييم انتقائية هذه المركبات.

الكلمات المفتاحية: القنوات البوتاسية الحساسة لل ATP, مدرات البول, benzothiadiazines, مثبطات القنوات K_{ATP}, منشطات القنوات K_{ATP}, sulfonylthiourée.

Summary

A new series of 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide derivatives comprising a sulfonylthiourea function was synthesized, purified and the chemical structures were confirmed by the IR, RMN¹H, RMN¹³C spectroscopies. Their effects on the diuresis and the glycemia were evaluated in vivo on rat's wistars.

Certain of these derivatives show an identical diuretic effect to that of the hydrochlorothiazide, and present less side effects. The study of the effect on the glycemia reveals that these molecules don't have an effect on the concentration of blood glucose.

These substances have a characteristic to keep the concentration of blood glucose in the limits of the glycemia of the rats when are managed in parallel with activators or inhibitors of K_{ATP} channels, which opens the way to deeper pharmacological studies for these substances.

Key words: K_{ATP} channels, diuretics, benzothiadiazine, activators of K_{ATP} channels, inhibitors of K_{ATP} channels, sulfonylthiourea.