PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) **Classification internationale des brevets** [7] :
C07C 311/58, 311/51, 311/59, 311/60, 311/64, 317/36, 335/42, C07D 295/08, 295/21, 307/66, A61K 31/18, 31/64

A1

(11) **Numéro de publication internationale:** **WO 00/42004**

(43) **Date de publication internationale:** 20 juillet 2000 (20.07.00)

(21) **Numéro de la demande internationale:** PCT/EP00/00225

(22) **Date de dépôt international:** 12 janvier 2000 (12.01.00)

(30) **Données relatives à la priorité:**
9900026 15 janvier 1999 (15.01.99) BE

(71) **Déposant** *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: UNIVERSITE DE LIEGE [BE/BE]; Place du 20 Aout, 7, B–4000 Liège (BE).

(72) **Inventeurs; et**
(75) **Inventeurs/Déposants** *(US seulement)*: DELARGE, Jacques [BE/BE]; Heid Des Chenes 7, B–4140 Sprimont (BE). DOGNE, Jean–Michel [BE/BE]; Avenue de la Grande–Rotisse, 73, B–4030 Grivegnée (BE). MASEREEL, Bernard [BE/BE]; Rue Chalais 2, B–4530 Fize–Fontaine (BE).

(81) **Etats désignés:** AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

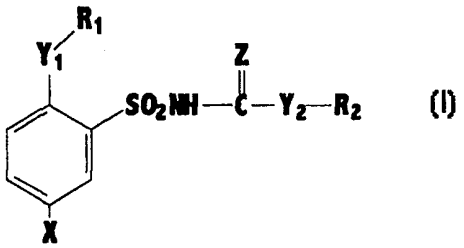
Publiée
Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

(54) **Title:** BENZENIC SULPHONAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USES

(54) **Titre:** DERIVES DE SULFONAMIDES BENZENIQUES ET LEURS UTILISATIONS

(57) **Abstract**

The invention concerns benzenic sulphonamide derivatives corresponding to the general formula (I) wherein: the different symbols have different meanings, their optical isomers and the pharmaceutically acceptable salts of said derivatives, and their uses for making medicines as radiolabelled pharmacological tools of thromboxane A_2 receptors.



(I)

(57) **Abrégé**

Dérivés de sulfonamides benzéniques répondant à la formule générale (I): dans laquelle les différents symboles ont différentes significations, leurs isomères optiques et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces dérivés, ainsi que leurs utilisations pour la fabrication de médicaments et comme outils pharmacologiques radiomarqués des récepteurs au thromboxane A_2.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	**ES**	Espagne	**LS**	Lesotho	**SI**	Slovénie
AM	Arménie	**FI**	Finlande	**LT**	Lituanie	**SK**	Slovaquie
AT	Autriche	**FR**	France	**LU**	Luxembourg	**SN**	Sénégal
AU	Australie	**GA**	Gabon	**LV**	Lettonie	**SZ**	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	**GB**	Royaume-Uni	**MC**	Monaco	**TD**	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	**GE**	Géorgie	**MD**	République de Moldova	**TG**	Togo
BB	Barbade	**GH**	Ghana	**MG**	Madagascar	**TJ**	Tadjikistan
BE	Belgique	**GN**	Guinée	**MK**	Ex-République yougoslave de Macédoine	**TM**	Turkménistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Grèce			**TR**	Turquie
BG	Bulgarie	**HU**	Hongrie	**ML**	Mali	**TT**	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	**IE**	Irlande	**MN**	Mongolie	**UA**	Ukraine
BR	Brésil	**IL**	Israël	**MR**	Mauritanie	**UG**	Ouganda
BY	Bélarus	**IS**	Islande	**MW**	Malawi	**US**	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	**IT**	Italie	**MX**	Mexique	**UZ**	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	**JP**	Japon	**NE**	Niger	**VN**	Viet Nam
CG	Congo	**KE**	Kenya	**NL**	Pays-Bas	**YU**	Yougoslavie
CH	Suisse	**KG**	Kirghizistan	**NO**	Norvège	**ZW**	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**NZ**	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			**PL**	Pologne		
CN	Chine	**KR**	République de Corée	**PT**	Portugal		
CU	Cuba	**KZ**	Kazakstan	**RO**	Roumanie		
CZ	République tchèque	**LC**	Sainte-Lucie	**RU**	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Soudan		
DK	Danemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Suède		
EE	Estonie	**LR**	Libéria	**SG**	Singapour		

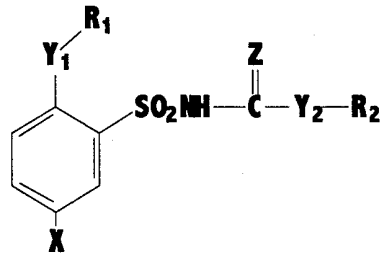
Dérivés de sulfonamides benzéniques et leurs utilisations

Domaine technique

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques et à leurs sels non toxiques ainsi qu'à leurs utilisations thérapeutiques.

Exposé de l'invention

Les nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques, suivant l'invention, sont représentés par la formule générale (I) :

(I) 

dans laquelle :

X représente un groupe nitro, cyano, halogéno, éventuellement radioactif.

Y_1 représente un groupe aminé secondaire ou tertiaire, du soufre ou de l'oxygène;

Y_2 représente un groupe -NH, de l'azote ou de l'oxygène;

Z représente de l'oxygène, du soufre, -N-CN ou $-CH-NO_2$;

et R_1 et R_2, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, de 2 à 12 atomes de carbone, un groupe alicyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement radioactif, un groupe aryle, substitué ou non par un ou plusieurs groupes alkyle en C_1-C_4, nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy et halogène, ou un groupe arylalkyle,

ou bien R_1 et/ou R_2 forment avec Y_1 et/ou Y_2 un groupe hétérocyclique de 5 à 7 chaînons, saturé ou insaturé.

à l'exception des dérivés pour lesquels X est un groupe nitro, . Y_1 représente un groupe amine secondaire (–NH-), Y_2 représente un groupe -NH . Z un oxygène, R_2 un isopropyle et R_1 un élément sélectionné dans le groupe constitué de (*m*-toluyle, phenyle et cyclooctyle) et à l'exception du N-[(2-CYCLOOCTYLAMINO-5-CYANOBENZENE)SULFONYL] N'-ISOPROPYL UREE.

La présente invention se rapporte également aux isomères optiques des dérivés de sulfonamides benzéniques couverts par la formule (I) ou aux sels pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés

La présente invention se rapporte également aux sels de ces dérivés, couverts par la formule (I), par addition de bases non toxiques, par exemple aux sels sodiques et potassiques, aux sels avec un acide organique, comme un acide aminé tel que la lysine, l'arginine, par exemple.

Lorsque, dans la formule générale (I), on a un atome de carbone asymétrique (tel que par exemple dans le cas où R_1 et/ou R_2 représentent un groupe arylalkyle), l'invention se rapporte aussi bien aux isomères optiques purs qu'au mélange racémique.

Des classes préférées de composés suivant la formule (I) sont, notamment, celles dans laquelle le X représente un groupe nitro, cyano, bromo, iodo, Y_1 représente un groupe -NH, Y_2 représente un groupe -NH ou un atome d'oxygène et R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment un groupe éthyle, butyle, tert-butyle, propyle, isopropyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, décyle, amyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, cyclododécyle, 2-cyclohexènyle, m-toluyle, o-toluyle, p-toluyle, phényle, allyle, adamantyle, norbornyle, caproyle, 3-carboxyphényle, 2,3-diméthylphényle, 2,4-diméthylphényle, 2,5-diméthylphényle, 2,6-dimé-

thylphényle, 3,4-diméthylphényle, 3,5-diméthylphényle, 2,4,6-triméthylphényle, furfuryle, benzyle ou 1-phényléthyle.

Une autre classe préférée de ces composés est celle dans laquelle R_2 et Y_2 forment un groupe homopipéridino et celle dans laquelle R_1 et Y_1 forment un groupe morpholino ou homopipéridino.

Encore une autre classe particulièrement intéressante est celle constituée par les dérivés radioactifs de l'invention, et notamment les dérivés dans lesquels X représente de l'iode radioactif, tel que le ^{126}I et ses isotopes radioactifs ^{125}I et ^{131}I, et ceux dans lesquels R_1 représente un groupe alicyclique saturé ou insaturé avec un hydrogène tritié en positions 2 et /ou 3 du cycle.

Comme on le verra ci-après d'une manière plus détaillée, les dérivés répondant à la formule (I) s'avèrent très utiles dans la prévention et/ou le traitement des maladies impliquant le thromboxane A_2 à différents niveaux, et notamment dans les domaines cardio-vasculaires et sanguins, pulmonaires, de la reproduction et rénaux. Ils constituent également un excellent outil pharmacologique radiomarqué des récepteurs au thromboxane A_2.

La présente invention concerne, par conséquent, également l'utilisation de ces dérivés de sulfonamides benzéniques et leurs sels pour la fabrication de médicaments pour le traitement et/ou la prévention des maladies impliquant le thromboxane A_2 ainsi que comme outils pharmacologiques radiomarqués des récepteurs au thromboxane A_2 et des compositions pharmaceutiques contenant ces dérivés, ces derniers ou leurs sels étant utilisés seuls ou en combinaison avec des excipients et/ou d'autres agents thérapeutiques ayant une activité similaire ou différente.

Les composés actifs de l'invention peuvent être administrés, suivant l'invention, sous forme d'une composition pharmaceutique, en association avec différents excipients pharmaceutiques et cela par voie orale, parentérale, rectale et topique.

Pour l'administration orale, on utilisera des dragées, granulés, tablettes, capsules, solutions, sirops, émulsions et

suspensions contenant des excipients ou additifs classiques en pharmacie clinique.

Par voie parentérale, les sels des produits actifs pourraient être administrés en solution aqueuse par exemple.

Pour l'administration par voie rectale, on utilisera des suppositoires et, par voie topique, des lotions, onguents, pommades, aérosols ou nébuliseurs.

Les produits actifs peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres produits actifs ayant une activité similaire ou différente.

Parmi les composés qui donnent, au point de vue pharmaceutique, des résultats particulièrement intéressants, il y a lieu de retenir ceux dans la formule (I), dans laquelle X représente un groupe NO_2 ou iodo,

Y_1 représente un groupe aminé secondaire,

Y_2 représente un groupe -NH,

Z représente un groupe oxygène, soufre ou -N-CN,

et R_1 représente un groupe cyclohexyle, cycloheptyle ou cychlohexèn-2-yle, et

R_2 un groupe isopropyle, tert-butyle, pentyle ou homo-pipéridino,

et de citer tout particulièrement les composés :

N-[(2-cyclohexylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-tert-butyl urée,

N-cyano-N'-[(2-métatoluylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]homopipéridinoamidine,

N-[(2-cycloheptylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-cyclohexyl thiourée, et

N-[(cyclohexèn-2-yl)-5-iodobenzène)sulfonyl]N'-pentyl urée.

Meilleure manière de réaliser l'invention

On donne ci-après les définitions et explications relatives à la synthèse des dérivés de l'invention.

L'évolution de la plupart des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (C.C.M.). Les plaques sont constituées de feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice $60F_{254}$ (Merck®). La plaque est examinée aux rayons ultraviolets à 254 ou 362 nm.

Les analyses élémentaires (C, H, N, S) ont été réalisées et correspondent à la formule théorique (+/-0,4%). Les spectres IR et [^{1}H]-RMN sont en accord avec les formules proposées.

Les analyses élémentaires (C, H, N, S) ont été déterminées sur un analyseur Carlo Erba EA 1108.

Les spectres infrarouges des différentes substances (1 mg) ont été enregistrés à l'aide d'un FT-IR Perkin-Elmer 1750 sous forme de pastilles de KBr (250 mg).

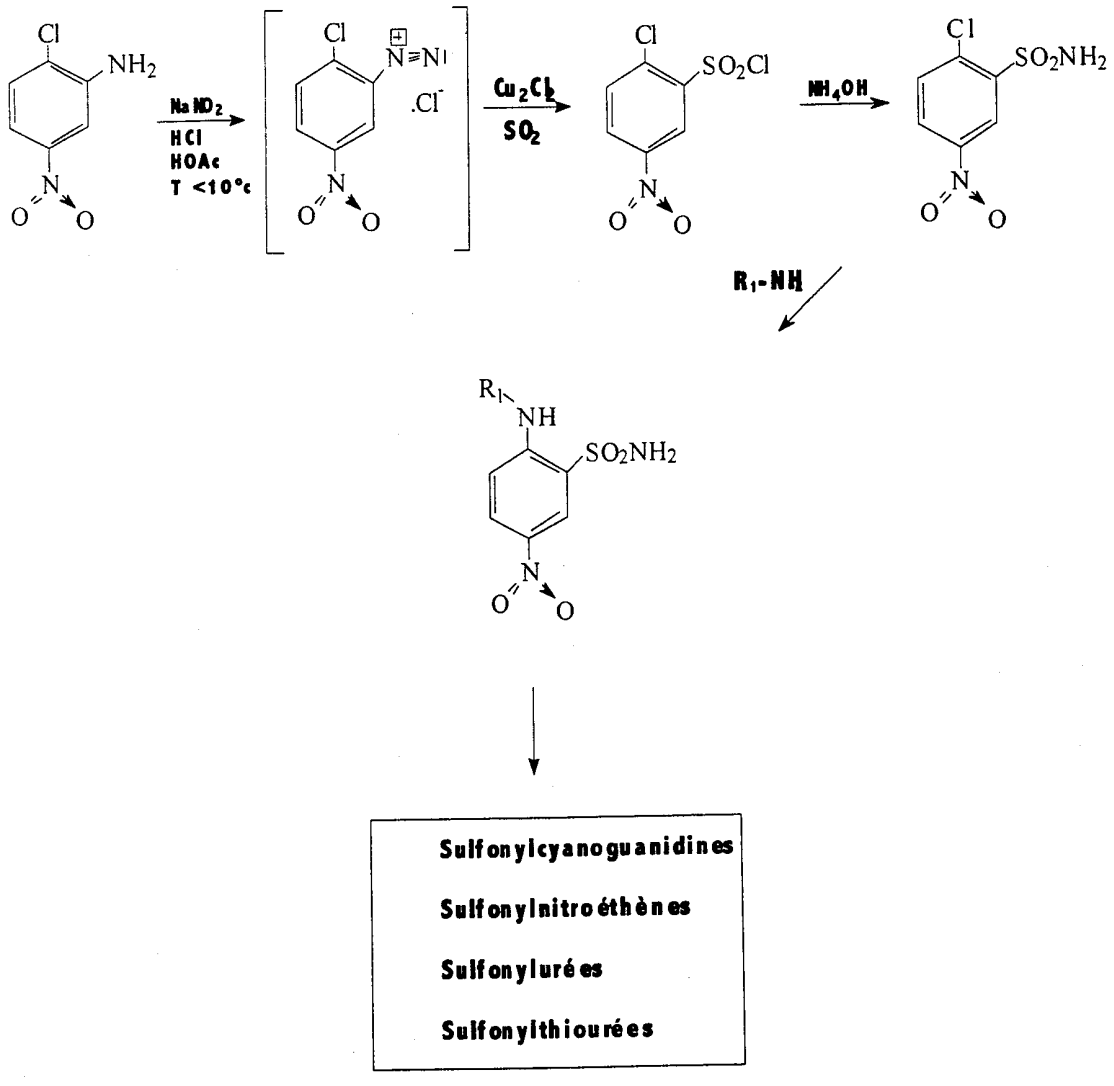
Après dissolution dans le DMSO deutérié, le spectre RMN-^{1}H des différentes molécules est enregistré sur un appareil Bruker 400.

Les points de fusion des molécules obtenues ont été déterminés sur un appareil Büchi-Tottoli.

Les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus aisément de plusieurs manières différentes résumées dans les schémas de synthèse ci-après.

Schéma 1

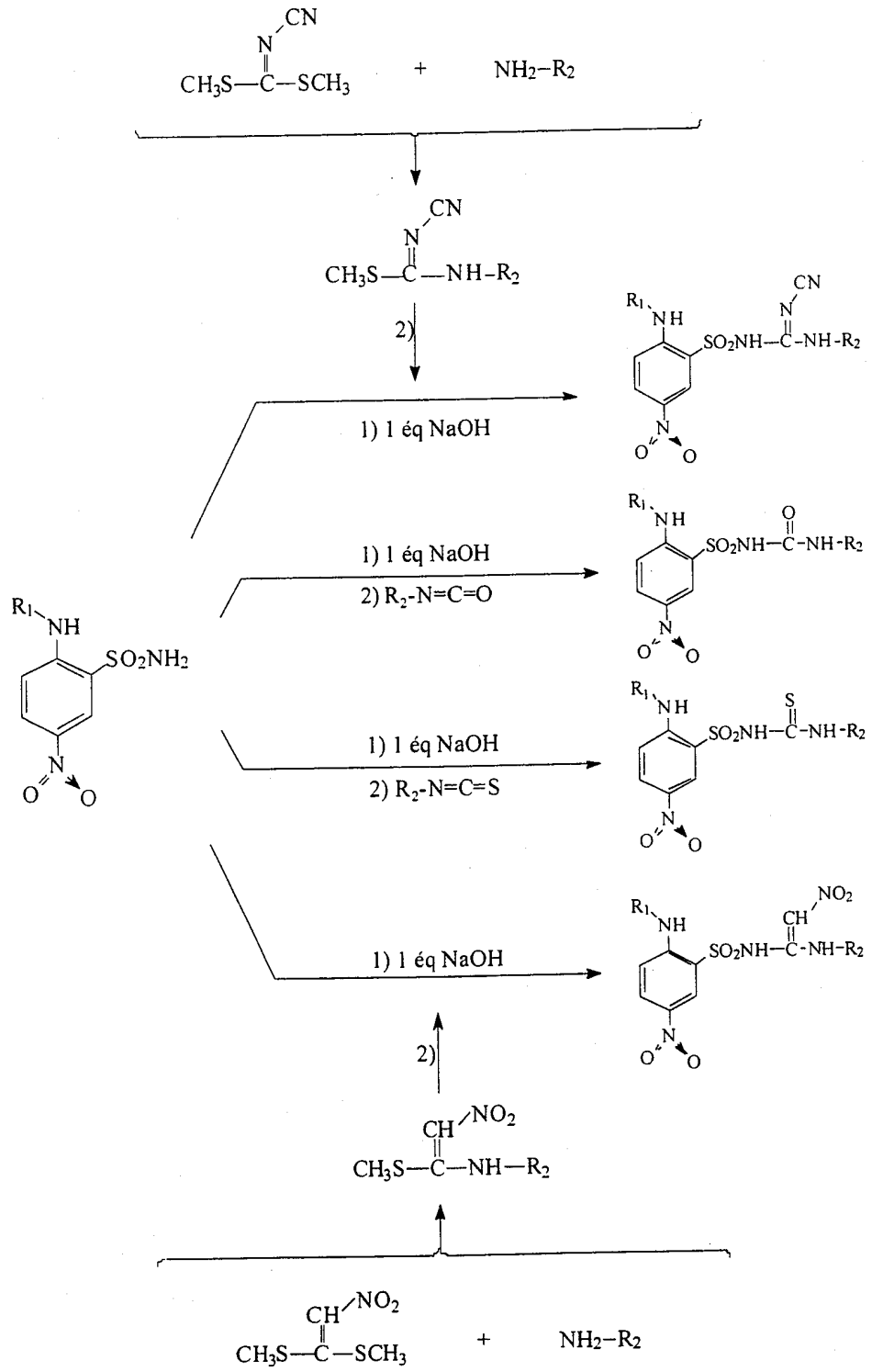
Dérivés nitrobenzéniques



La 2-chloro-5-nitroaniline est diazotée à une température comprise entre 0 et 10°C. Le sel de diazonium formé est substitué en présence de sels cuivreux (catalyseur) par de l'anhydride sulfureux pour générer le sulfochlorure qui en présence d'ammoniaque forme le 2-chloro-5-nitrobenzènesulfonamide correspondant. Le chlore est ensuite substitué par une amine adéquate.

Les fonctions sulfonylurées, thiourées, cyanoguanidines et nitroéthènes adéquates s'obtiennent par condensation de réactifs choisis (isocyanates pour les sulfonylurées ou isothiocyanates pour les sulfonylthiourées) ou préparés [N-cyano-N'-alkyl (ou aryl)carbamimidothioate de S-méthyle pour les sulfonylcyanoguanidines et 1-alkyl (ou aryl)amino-1'-méthylthio-2-nitroéthylène pour les sulfonitroéthènes] sur le sel sodique de sulfonamide obtenu par réaction avec exactement 1 équivalent de soude.

Schéma 1 (suite)



1.1.) 2-Chloro-5-nitrobenzènesulfonamide

D'une part, on sature 160 ml d'acide acétique glacial en SO_2 durant 5 heures (solution A), d'autre part, 10 g de 2-chloro-5-nitroaniline sont dissous dans 40 ml d'acide chlorhydrique 12 N et 100 ml d'acide acétique glacial (solution B). Cette solution est refroidie jusqu'à atteindre une température voisine de 0 à -5°C. Enfin, on dissout 7 g de nitrite sodique dans 10 ml d'eau (solution C). La solution C est ajoutée goutte à goutte à la solution B pour former le sel de diazonium. La température doit être maintenue vers -5°C. 4 g de $CuCl_2$ sont dissous dans 10 ml d'eau (solution D). La solution D est ajoutée à la solution A et agitée 2 minutes. Un précipité de Cu_2Cl_2 apparaît. La solution de diazonium est ensuite ajoutée prudemment et sous agitation à cette suspension puis 180 g de glace sont additionnés au milieu réactionnel. Le précipité de chlorure de sulfonyle est recueilli rapidement sur filtre, lavé à l'eau glacée et additionné sous agitation à une solution préalablement refroidie, constituée de 50 ml d'ammoniaque concentré et de 100 ml d'eau. Après filtration, le filtrat est clarifié au charbon, puis concentré sous pression réduite. Le pH est ajusté à 5-6 par de l'acide chlorhydrique 10 N. Après refroidissement, le sulfonamide est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est éventuellement recristallisé dans le méthanol.

Rendement : 50-60%.
Point de fusion : 178°C
Poids moléculaire : 236,62 ($C_6H_5ClN_2O_4S$)

1.2.) 2-Alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzènesulfonamides

10 g de 2-chloro-5-nitrobenzènesulfonamide préparé en 1.1.) sont mis en solution dans 50 ml de 3-chlorotoluène avec 15 ml d'amine. On chauffe environ 3 heures à reflux, sous azote. La réaction est suivie par chromatographie en couche mince. Au terme, la solution est filtrée à chaud, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par une solution de soude à 2% et purifiée au charbon. On amène à pH 1 par de l'acide chlorhydrique 2N. La suspension est extraite trois

fois par 100 ml d'éther diéthylique. L'éther est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par une solution de soude à 2%, puis clarifié au charbon et amené à pH 7,5-8 par de l'acide chlorhydrique 5N.

Le précipité de 2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène-sulfonamide est recueilli sur filtre, lavé et recristallisé dans le méthanol.

1.3.) Sulfonylurées

N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl) urées

On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 30 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol). Après avoir additionné un équivalent de soude (solution à 10%), on ajoute 0,02 mole d'isocyanate adéquat. Pour les isocyanates peu volatils (P.E. >90°C), la solution est portée à reflux sous agitation alors que pour les isocyanates volatils (isopropyl-, éthyl-, méthylisocyanate), la solution est mise sous agitation à température ambiante. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, le milieu réactionnel est évaporé sous dépression, le résidu est repris par 100 ml de soude à 2%. Cette solution est extraite trois fois par 150 ml d'éther diéthylique puis clarifiée au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. La sulfonylurée qui précipite est recueillie sur filtre, lavée à l'eau et séchée. Le produit est éventuellement recristallisé dans l'alcool dilué.

Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :
n° s 1; 2; 13; 17; 19; 20; 21; 22; 23; 25; 26; 27; 28; 29; 30; 31; 32; 33; 34; 44; 46; 47; 48; 49; 50; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 61; 62; 63; 64; 65; 67; 73; 75; 76; 77; 78; 79; 80; 81; 82; 83; 84; 85; 86; 87; 88; 89; 90; 91; 92; 94; 95; 96.

1.4.) Sulfonylthiourées

N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl) thiourées

On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 30 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol). Après avoir additionné un équivalent de soude (solution à 10%), on ajoute 0,02 mole d'isothiocyanate adéquat. Pour les isothiocyanates peu volatils (P.E. >90°C), la solution est portée à reflux sous agitation alors que pour les isothiocyanates volatils (isopropyl-, éthyl-, méthylisothiocyanate), la solution est mise sous agitation à température ambiante. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, le milieu réactionnel est évaporé sous dépression, le résidu est repris par 100 ml de soude à 2%. Cette solution est extraite trois fois par 150 ml d'éther diéthylique puis clarifiée au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. La sulfonylthiourée qui précipite est recueillie sur filtre, lavée à l'eau et séchée. Le produit est éventuellement recristallisé dans l'alcool dilué.

Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) : n° s 11; 12; 14; 15; 16; 35; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 50.

1.5.) Sulfonylcyanoguanidines

1.5.1.) N-cyano-N'-alkyl (ou aryl)carbamimidothioates de S-méthyle

On fait réagir 0,05 mole de N-cyanodithioiminocarbonate de diméthyle avec 0,075 mole d'amine adéquate dans 10 ml d'éthanol. Cette solution est portée à reflux pendant 15 à 20 heures (pour les amines volatiles, la réaction se déroulera à température ambiante). La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, la solution est refroidie sous eau glacée et le précipité recueilli sur filtre, puis recristallisé dans le méthanol bouillant.

1.5.2.) N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène)sulfonyl] N'-alkyl cyanoguanidines

On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 5 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol) puis on ajoute 0,01 mole de soude (solution à 10%). Cette solution est mise sous agitation 10 minutes puis concentrée sous pression réduite. Le résidu (sulfonamidate) est solubilisé dans un mélange constitué de 3 ml de dioxane et 2 ml de diméthylformamide puis additionné de 0,015 mole de N-cyano-N'-alkylcarbamimidothioate de S-méthyle adéquat préparé en 1.5.1.). Cette solution est portée à reflux sous agitation. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme de la réaction, la solution est concentrée sous pression réduite puis additionnée de 100 ml de soude à 2%. Cette solution est extraite trois fois par 150 ml d'éther diéthylique puis clarifiée au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Le produit est éventuellement recristallisé dans le méthanol.
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7.

Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :
n° s 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 18; 51; 74.

1.6.) Sulfonylnitroéthènes

1.6.1.) 1-Alkyl (ou aryl)amino-1'-méthylthio-2-nitroéthylènes

On fait réagir 0,05 mole de 1,1'-bis(méthylthio)-2-nitroéthylène avec 0,075 mole d'amine adéquate dans 10 ml d'éthanol. Cette solution est portée à reflux pendant 15 à 20 heures (pour les amines volatiles, la réaction se déroulera à température ambiante). La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, la solution est refroidie sous eau glacée et additionnée de 30 ml d'eau. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, puis recristallisé dans le méthanol bouillant.
C.C.M. : acétate d'éthyle 8/éther de pétrole PE 40/60 12.

1.6.2.) 1-Alkyl (ou aryl)amino-1'-[2-alkyl (ou aryl)amino-5'-nitrobenzène-sulfonamido]-2-nitroéthylènes

On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 5 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol) puis on ajoute 0,01 mole de soude (solution à 10%). Cette solution est mise sous agitation 10 minutes puis concentrée sous pression réduite. Le résidu (sulfonamidate) est solubilisé dans un mélange constitué de 3 ml de dioxane et 2 ml de diméthylformamide puis additionné de 0,015 mole de 1-alkyl (ou aryl)amino-1'-méthylthio-2-nitroéthylène adéquat préparé en 1.6.1). Cette solution est portée à reflux sous agitation. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme de la réaction, la solution est concentrée sous pression réduite puis additionnée de 100 ml de soude à 2%. Cette solution est extraite trois fois par 150 ml d'éther diéthylique puis clarifiée au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Le produit est éventuellement recristallisé dans le méthanol.
C.C.M. : acétate d'éthyle 8/éther de pétrole PE 40/60 12.

Exemple de composé préparé suivant ce procédé (Tableau 1) :
n° 10.

1.7.) Sulfonylcarbamates

2-Alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzènesulfonylcarbamates d'éthyle

On met en solution 0,01 mole de sulfonamide préparé en 1.2.) dans 10 ml de pyridine anhydre. Sous agitation, on ajoute goutte à goutte un large excès (10 ml) de chloroformiate d'éthyle. L'évolution de la synthèse est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme de la réaction, environ 15 minutes après avoir ajouté le chloroformiate, la solution est évaporée sous pression réduite et le résidu repris par 100 ml de soude à 2%. Après deux extractions par 150 ml d'éther diéthylique, la solution alcaline est clarifiée au charbon puis neutralisée

à pH 6,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le carbamate précipité est recueilli, lavé à l'eau et séché sous vide.

Rendement : 75%-88%

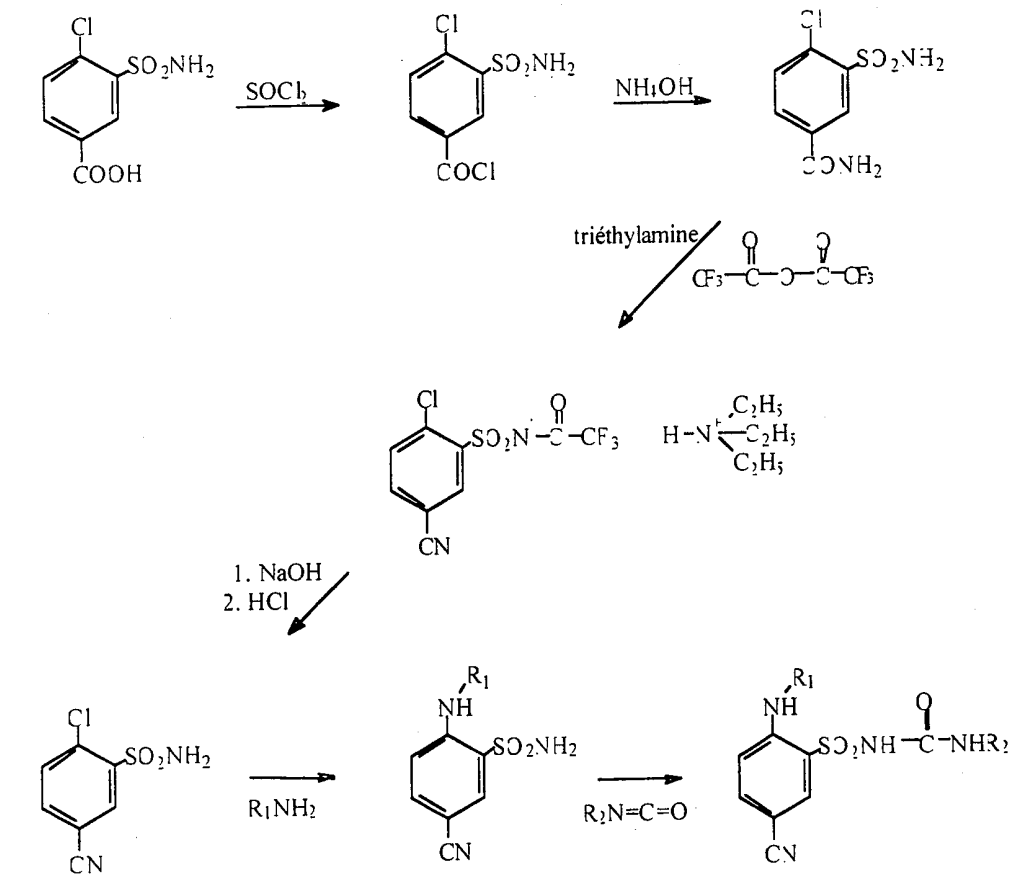
C.C.M. : acétate d'éthyle, méthanol et triéthylamine 18/2/1.

Exemple de composé préparé suivant ce procédé (Tableau 1) :

n° 45.

Schéma 2

Dérivés de benzonitriles



L'acide 4-chloro-3-sulfamoylbenzoïque est mis en réaction avec le chlorure de thionyle pour former le chlorure d'acide qui, en présence d'ammoniaque, génère le carboxamide correspondant. Ce dernier est déshydraté en présence d'anhydride trifluoroacétique. Le sulfonamide acylé lors de cette réaction est hydrolysé en présence d'exactement 2,5 équivalents de soude. Le sulfonamide est ensuite régénéré à pH acide. Le chlore est alors substitué par une amine adéquate. La fonction sulfonylurée s'obtient par condensation de l'isocyanate choisi sur le sel sodique de sulfonamide préalablement préparé par réaction avec exactement 1 équivalent de soude. La fonction carboxylique est ensuite régénérée par hydrolyse alcaline du benzonitrile.

2.1.) 4-Chloro-3-sulfamoylbenzènecarboxamide

On fait réagir 0,01 mole d'acide 4-chloro-3-sulfamoyl-benzoïque avec 25 ml de chlorure de thionyle. Cette solution est portée à reflux pendant 3 heures. Au terme, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, puis additionné de 10 ml de dioxane. Cette solution est ajoutée sous agitation à une solution préalablement refroidie constituée de 25 ml d'ammoniaque concentré et de 50 ml d'eau. L'excès d'ammoniaque est éliminé sous pression réduite. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est éventuellement recristallisé dans le méthanol.

Rendement : 50-60%
Point de fusion : 220-222°C
Poids moléculaire : 234,656 ($C_7H_7ClN_2O_3S$).
C.C.M. : acétate d'éthyle 18/méthanol 4/acide formique 5 gouttes.

2.2.) 4-Chloro-3-sulfamoylbenzonitrile

On ajoute à 0,01 mole de 4-chloro-3-sulfamoylbenzènecar-boxamide 80 ml de tétrahydrofuranne anhydre. Cette suspension est refroidie à 0°C puis additionnée successivement de 0,045 mole de

triéthylamine et de 0,02 mole d'anhydride trifluoracétique. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme. le milieu réactionnel est concentré sous dépression. Le résidu est repris par de l'eau, filtré et lavé. Le produit obtenu est mis en réaction avec 2,5 équivalents d'une solution de soude 2N pendant maximum 30 minutes. La solution est ensuite amenée à pH 1 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le précipité est ensuite recueilli rapidement sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rendement : 70-80%

Point de fusion : 199-201°C

Poids moléculaire : 216,64 ($C_7H_5ClN_2O_2S$).

Analyse élémentaire : trouvée : +/- 0,4% de calculée.

C.C.M. : acétate d'éthyle 18/méthanol 4/acide formique 5 gouttes.

2.3.) 4-Alkyl (ou aryl)amino-3-sulfamoylbenzonitriles

On procède comme en 1.2.) en utilisant le 4-chloro-3-sulfamoylbenzonitrile comme matière première.

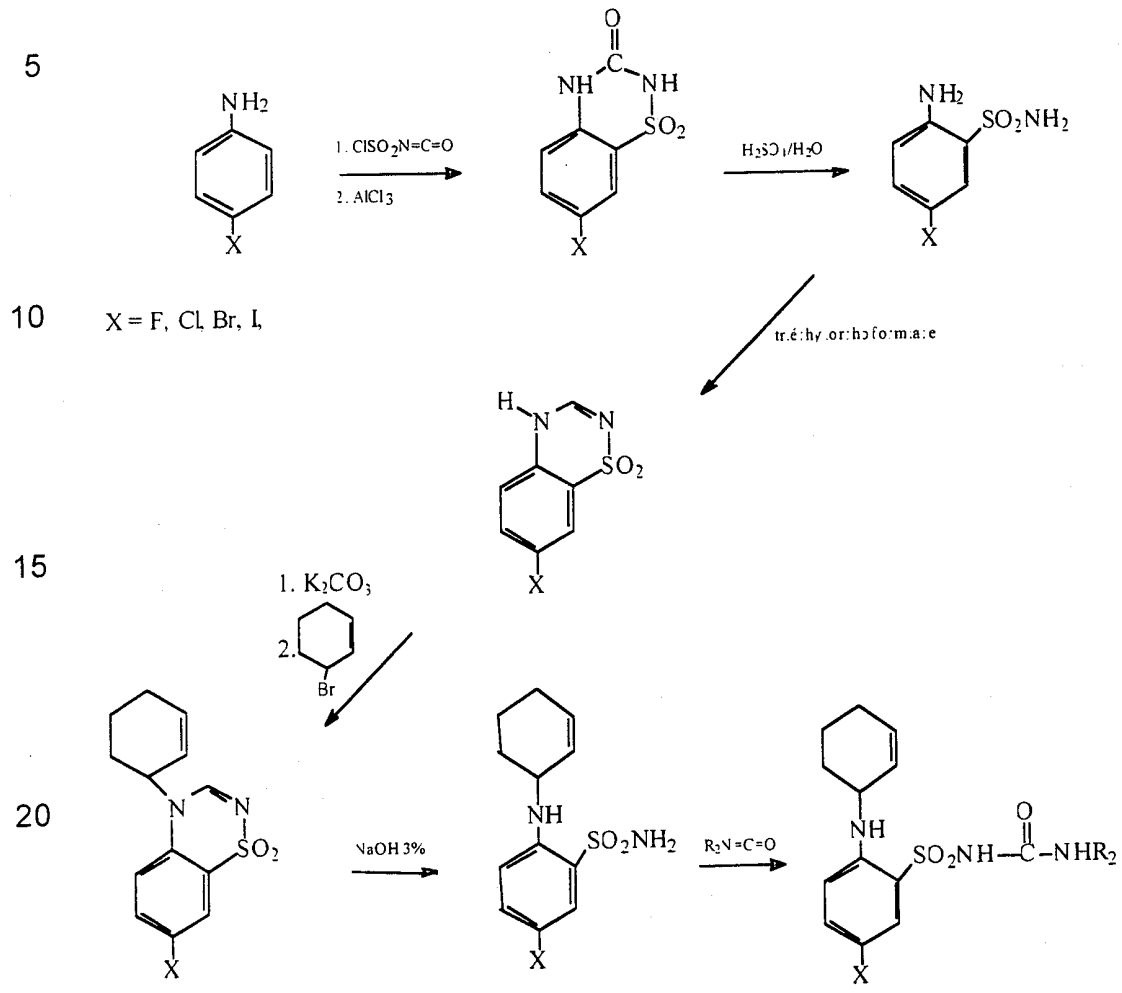
2.4.) N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-cyanobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl)urées

On procède comme en 1.3.) en utilisant du 4-alkyl (ou aryl)-amino-3-sulfamoylbenzonitrile comme matière première.

Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) : n°s 24; 43; 66; 97.

Schéma 3

Dérivés halogénobenzéniques



Dérivés halogénobenzéniques

L'aniline adéquate est mise en réaction avec un léger excès de chlorosulfonylisocyanate à une température de -5°C. Du chlorure d'aluminium est ensuite ajouté au milieu en vue d'obtenir le produit cyclisé suivant : 2,3-dihydro-7-halogéno-3-oxo-4H-1,2,4-

benzothiazidine 1,1-dioxyde. Ce dernier est hydrolysé par traitement en milieu sulfurique. L'aminosulfonamide est ensuite engagé dans une nouvelle réaction de cyclisation à l'orthoformiate de triéthyle. Le 7-halogéno-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde obtenu est alkylé en position 4 par le 3-bromocyclohexène en présence de 4 équivalents de carbonate potassique.

Le 2-(cyclohexène-2-yl)amino-5-halogénobenzènesulfonamide est ensuite généré par traitement à la soude. La fonction sulfonylurée s'obtient par condensation de l'isocyanate choisi sur le sel sodique de sulfonamide préalablement préparé par réaction avec exactement 1 équivalent de soude.

3.1.) 2,3-Dihydro-7-halogéno-3-oxo-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydes

On solubilise 0,07 mole de chlorosulfonylisocyanate dans 90 ml de nitrométhane préalablement refroidi à -5°C puis on ajoute goutte à goutte 50 ml d'une solution de nitrométhane contenant 0,06 mole d'amine adéquate. On ajoute goutte à goutte 0,097 mole de chlorure d'aluminium au milieu. La solution est chauffée à reflux 45 minutes puis versée sur glace. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Le produit est éventuellement purifié par redissolution dans une solution aqueuse de bicarbonate sodique (5% m/vol) et reprécipitation par addition d'acide chlorhydrique 2N.

Rendement : 70-75%

C.C.M. : acétate d'éthyle 20/acide formique 5 gouttes.

3.2.) 2-Amino-5-halogénobenzènesulfonamides

On ajoute 0,01 mole de 2,3-dihydro-7-halogéno-3-oxo-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé en 5.1.) à 100 ml d'un mélange acide sulfurique-eau (50/50). Le milieu réactionnel est porté à reflux une heure. Après refroidissement, la solution est amenée à pH 3 par de la soude à 30%. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rendement : 80-85%
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique 5 gouttes.

3.3.) 7-Halogéno-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydes

On solubilise 0,01 mole de 2-amino-5-halogénobenzènesulfonamide préparé en 5.2.) dans 25 ml d'orthoformiate de triéthyle. Le milieu réactionnel est porté à reflux une heure. Après refroidissement, le précipité est recueilli sur filtre, lavé et séché.

Rendement : 50-60%
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique 5 gouttes.

3.4.) 4-(Cyclohexèn-2-yl)-7-halogéno-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydes

On met en suspension 0,01 mole de 7-halogéno-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé en 5.3.) dans 300 ml d'acétonitrile contenant 0,04 mole de carbonate potassique. Le milieu réactionnel est porté à reflux 30 minutes puis additionné de 0,04 mole de 3-bromocyclohexène. Le reflux est maintenu durant 4 heures. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, le carbonate potassique en excès est recueilli sur filtre. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est additionné de 50 ml de méthanol porté à ébullition. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé et séché.

Rendement : 60-70%
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique 5 gouttes.

3.5.) 2-(Cyclohexèn-2-yl)amino-5-halogénobenzène-sulfonamides

On ajoute à 0,01 mole de 4-(cyclohexèn-2-yl)-7-halogéno-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé en 5.4.) 50 ml de soude à 3%. La suspension est portée à 60°C pendant douze heures. Au terme, la solution est amenée à pH 7 par de l'acide chlorhydrique 5 N. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rendement : 50-60%

C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique 5 gouttes.

3.6.) N-[(2-cyclohexèn-2-yl)-5-halogénobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl)urées

On procède comme en 1.3.) en utilisant du 2-(cyclohexèn-2-yl)amino-5-halogénobenzènesulfonamide comme matière première.

Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) : n°s 68; 69; 70; 71; 72.

Le Tableau 1 donné ci-après se rapporte à la préparation d'une série de composés répondant à la formule générale (I).

Comme on l'a déjà précisé, les nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques ainsi décrits sont intéressants dans la prévention et/ou le traitement des maladies impliquant le thromboxane A_2 à différents niveaux et notamment :

Cardio-vasculaires et sanguins:

- Infarctus du myocarde,
- Formation de thrombus et lésions vasculaires,
- Troubles de l'hémostase,
- Athérosclérose,
- Artériosclérose,
- Ischémie myocardique,
- Hypertension artérielle.

Pulmonaires :

- Asthme,
- Bronchospasme,
- Hypertension pulmonaire.

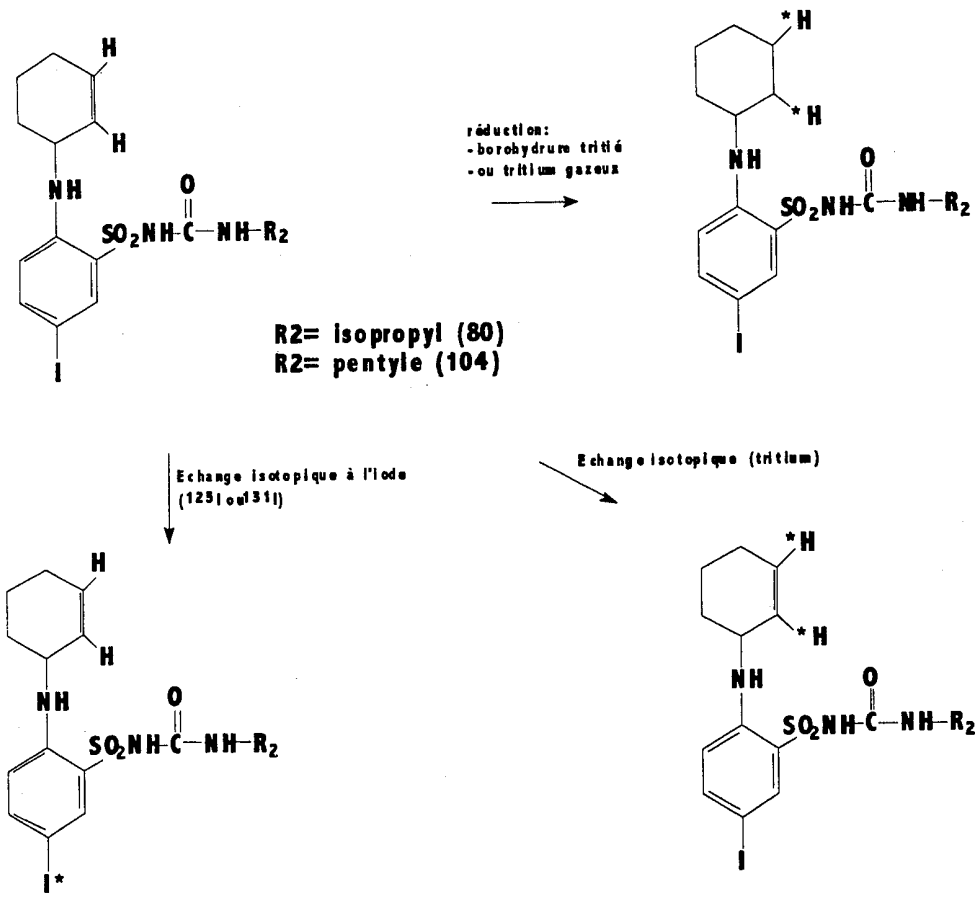
De la reproduction :

- Prééclampsie.

Rénaux :

- Hypertension rénale,
- Dysfonctionnement de la fonction rénale.

Les dérivés de l'invention sont également intéressants en vue de la conception d'un outil pharmacologique radiomarqué original des récepteurs au thromboxane A_2. Le schéma 6 suivant montre ce type d'application au départ des composés n°s 80 et 104 (Tableau 1).



Comme on peut le voir, deux techniques de marquage sont envisagées :

- Une technique de marquage au tritium (^{3}H).
  - soit par réduction avec un réducteur tritié : (hydrogène tritié ou borohydrure tritié).
  - soit par échange isotopique.
- Une technique de marquage à l'iode (^{125}I ou ^{131}I) par échange isotopique.

Ce qui suit et les tableaux ci-après concernent des résultats de tests pharmacologiques réalisés sur un certain nombre de composés donnés dans le Tableau 1.

Pour opérer une première sélection, on a examiné la capacité de ces composés à déplacer de manière spécifique un ligand tritié, le [^{3}H] SQ-29.548, du récepteur au thomboxane A_2 des plaquettes humaines. Ce test de binding est, en effet, simple, rapide et permet ainsi une sélection du ou des produits qui possèdent une affinité marquée pour les récepteurs plaquettaires (TPα) au thromboxane A_2.

Le pouvoir antagoniste du TXA_2 des composés sélectionnés a été évalué par un test de mesure d'agrégation plaquettaire induite par le U-46619 (agoniste stable du thromboxane A_2) ou l'acide arachidonique.

Deux tests sur musculature lisse ont permis de confirmer le pouvoir antagoniste sur les récepteurs TPτ du thromboxane A_2. En effet, on a estimé la capacité des composés sélectionnés lors du binding à prévenir la contraction du fundus de rat induite par l'U-46619 et à relaxer l'aorte de rat précontractée par ce même agoniste stable du TXA_2.

Tous les résultats sont exposés en parallèle avec ceux de deux antagonistes du thromboxane A_2 décrits dans la littérature et qui ont fait l'objet d'études cliniques approfondies : le sulotroban et la SQ-29.548.

Le SQ-29.548 et le U-46619 sont respectivement l'acide [15-[1-alpha,2-bêta (5Z),3-bêta,4-alpha]-7-[3-[[2-[phénylamino)-carbonyl]hydrazino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque et la 9,11-didésoxy,11-alpha,9-alpha-époxy-méthanoprostaglandine F_{2a}.

Les matériels et méthodes utilisés pour les tests pharmacologiques sont ceux décrits dans la littérature.

TABLEAU 2

Liaison au récepteur du thromboxane A_2 des plaquettes humaines

Résultats du test de binding sur plaquettes humaines

Composé numéro	Test de binding		
	10^{-6}M : (%)[1] affinité	10^{-7}M : (%)[1] affinité	IC 50[2] (ηM)
Sulotroban	55,6	16,5	1100
SQ-29.548	100	72,0	23,2
1	93,6	68,0	
2	67,7		
3	20,1		
4	50,0		
5	72,1		
6	29,8		
7	42,9		
8	33,0		
9	15,4		
10	57,7		
11	63,7		
12	67,2		
13	97,7	60,3	
14	92,9	34,0	
15	81,0	16,6	
16	100	46,1	
17	100	88,0	22,7
18	100	88,9	24,2
19	97,8	93,3	3,96
20	1,6		
21	92,2	44,2	
Déviation standard <5%			

TABLEAU 2 (suite)

Composé numéro	Test de binding		
	10^{-6}M : (%)[1] affinité	10^{-7}M : (%)[1] affinité	IC 50[2] (ηM)
22	100	84,1	41,7
23	95,5	62,9	
24	73,7		
25	100	95,2	10,5
26	94,3	93,3	16,9
27	79,6		
28	81,9	39,6	
29	97,4	95,4	7,8
30	95,1	80,8	
31	80,5	42,2	
32	86,7	46,0	
33	86,6	52,4	
34	77,3		
35	45,0		
36	75,6		
37	72,3		
38	77,2		
39	74,5		
40	94,4	63,0	26,9
41	75,9		
42	92,3	50,5	
43	50,0		
44	80,2	51,3	

45	79,9	50,4	
Déviation standard <5%			

TABLEAU 2 (suite)

Composé numéro	Test de binding		
	10^{-6}M : (%)[1] affinité	10^{-7}M : (%)[1] affinité	IC 50[2] (ηM)
46	1,4		
47	98,7	89,4	
48	51,9		
49	98,3	94,9	2,0
50	95,7	76,0	
51	64,7		
52	99,0	93,9	2,8
53	36,5		
54	91,7		
55	98,2	93,3	3,4
56	0,0		
57	67,0		
58	83,2		
59	92,2		
60	79,1		
61	98,6	94,8	1,1
62	3,7		
63	7,5		
64	57,8		
65	46,6		
66	49,6		
67	98,3	95,8	1,3
68	93,2	67,4	

69	13,2		
			Déviation standard <5%

TABLEAU 2 (suite)

Composé numéro	Test de binding		
	10^{-6}M : (%)[1] affinité	10^{-7}M : (%)[1] affinité	IC 50[2] (ηM)
70	63,8		
71	77,8		
72	86,5	52,7	
73	98,3	95,6	1,2
74	90,9		
75	93,1		
76	97,6	93,5	3,5
77	79,4		
78	95,3	71,6	4,2
79	96,6		
80	98,6	97,9	2,4
81	93,3	65,0	57,8
82	98,5	98,0	4,5
83	98,5	92,7	4,5
84	96,9	73,7	23,9
85	92,9	42,5	107,2
86	98,4	94,3	1,83
87	95,6	76,0	18,1
88	95,4	82,0	16,2
89	96,6	83,5	11,5
90	96,9	88,6	5,46
91	97,3	90,8	3,31
92	98,8	95,2	1,62
			Déviation standard <5%

TABLEAU 2 (suite)

Composé numéro	Test de binding		
	10^{-5}M : (%)[1] affinité	10^{-7}M : (%)[1] affinité	IC 50[2] (ηM)
93	97,9	90,2	7,8
94	98,4		2,82
95	98.5		1,45
96	92.3		43,95
97	89,7		98,48
Déviation standard <5%			

[1] Affinité : Exprime le pourcentage de [^{3}H]SQ-29.548 spécifiquement déplacé par le composé examiné.

[2] IC 50 : Exprime les concentrations requises pour déplacer 50% de [^{3}H]SQ-29.548 lié aux récepteurs TPα.

Test selon :

Cozzi P., Giordani A., Menichincheri M., Pillan A., Pinciroli V., Rossi A., Tonani R., Volpi D., Tamburin M., Ferrario R., Fusar D., Salvati P., - Agents combining thromboxane receptor antagonism with thromboxane synthase inhibition : [[[2-(1H-imidazol-1-yl)ethylidene]amino]oxy]alkanoic acids. - *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 3588-3604.

TABLEAU 3 : Agrégation plaquettaire

Résultats du test d'agrégation plaquettaire sur plaquettes humaines

Composé	Test d'agrégation plaquettaire	
	Acide arachidonique IC 50[1] (µM)	U-46.619 IC 50[1] (µM)
Sulotroban	11,7	10,5
SQ-29.548	0,035	0,034
18	0,36	0,48
		Déviation standard <5%

[1]IC 50 : Exprime les concentrations requises pour réduire de 50% l'agrégation plaquettaire induite par 0,6 nM d'acide arachidonique (AA) ou par 30 nM de U-46619.

Test décrit selon :

Born G.V.R., Cross M. J., - The agregation of blood platelets. - *J. Physiol.*, **1963**, 168, 178-195.

Tsuyoshi T., Masayuki Y., Shuichi W., Kazuhiro K., Takashi Y., - Designe, synthesis, and pharmacology of 3-substituted sodium azulene-1 sulfonates and related compounds : Non-prostaboid thromboxane A_2 receptor antagonists. - *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 791-800.

TABLEAU 4 : Contraction de l'aorte de rat

Résultats du test de contraction d'aorte de rat

Composé	Test de contraction d'aorte de rat IC 50 [1] (ηM)
Sulotroban	$1.6.10^3$
SQ-29.548	31,8
17	1,38
18	1,21
22	37,6
25	19,7
29	20,6
40	17,7
	Déviation standard <5%

[1] IC 50 : Exprime les concentrations en composé réduisant de 50% l'intensité du tonus musculaire de l'aorte de rat induit par le U-46619 (0,03 µM).

Test décrit selon :

de Tullio P., Pirotte B., Lebrun P., Fontaine J., Dupont L., Antoine M. H., Ouedraogo R., Khelili S., Maggetto C., Masereel B., Diouf O., Podona T., Delarge J., 3-and-4-substituted 4H-pyrido[4,3-e]-1,2,4-thiadiazine 1,1-dioxides as potassium channels openers : synthesis pharmacological evaluation, and structure-activity relationships. - *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 937-948.

TABLEAU 5 : Contraction de fundus de rat

Résultats du test de prévention de contraction de fundus de rat

Composé	Test de prévention de contraction de fundus de rat IC 50 [1] (µM)
Sulotroban	0,83
SQ-29.548	0,18
18	0,07
	Déviation standard <5%

[1] IC 50 : Exprime les concentrations en composé réduisant de 50% l'amplitude maximale de la contraction induite par 5 µg de U-46619.

Test décrit selon :

Harris N., Greenberg R., Phillips M. B., Michel I. M., Goldenberg H. J., Haslanger M. F., Steinbacher T.E., - Effects of SQ-27,427, a thromboxane A2 receptor antagonist, in the human platelet and isolated smooth muscle. - *Eur. J. Pharmacol.*, **1984**, 103, 9-18.

TABLEAU 1

Composé numéro	Procédé de synthèse	X	Y_1	Y_2	Z	R_1	R_2	PF, °C	Rendement (en%)
1	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cycloheptyle	isopropyle	153-155	74,6
2	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclopentyle	isopropyle	141-143	72,3
3	1.5.2.	NO_2	NH	NH	N-CN	m-toluyle	isopropyle	170-172	62,0
4	1.5.2.	NO_2	NH	NH	N-CN	cyclopentyle	cyclohexyle	172-174	51,5
5	1.5.2.	NO_2	NH	NH	N-CN	cyclohexyle	cyclohexyle	179-181	58,7
6	1.5.2.	NO_2	NH	NH	N-CN	m-toluyle	cyclohexyle	175-177	33,7
7	1.5.2.	NO_2	NH	NH	N-CN	cyclohexyle	isopropyle	168-170	32,2
8	1.5.2.	NO_2	NH	NH	N-CN	cycloheptyle	isopropyle	153-155	46,0
9	1.5.2.	NO_2	NH	NH	N-CN	cyclooctyle	isopropyle	148-150	36,2
10	1.6.2.	NO_2	NH	NH	$CH-NO_2$	m-toluyle	cyclohexyle	176-178	46,5
11	1.4.	NO_2	NH	NH	S	m-toluyle	isopropyle	134-136	60,8
12	1.4.	NO_2	NH	NH	S	cycloheptyle	isopropyle	146-148	66,5
13	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclohexyle	isopropyle	149-151	70,1
14	1.4.	NO_2	NH	NH	S	cyclohexyle	isopropyle	140-142	34,4
15	1.4.	NO_2	NH	NH	S	cyclooctyle	isopropyle	160-162	52,5
16	1.4.	NO_2	NH	NH	S	cyclohexyle	cyclohexyle	167-169	40,8

TABLEAU 1 (SUITE)

Composé numéro	Procédé de synthèse	X	Y_1	Y_2	Z	R_1	R_2	PF, °C	Rendement, (en%)
17	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclohexyle	cyclohexyle	181-183	50,2
18	1.5.2.	NO_2	NH	---	N-CN	m-toluyle	[homopipéridino]	161-163	5,4
19	1.3.	NO_2	NH	NH	O	m-toluyle	tert-butyle	81-83	75,2
20	1.3.	NO_2	NH	NH	O	propyle	isopropyle	138-140	80,8
21	1.3.	NO_2	NH	NH	O	benzyle	isopropyle	144-146	74,3
22	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cycloheptyle	cyclohexyle	174-176	48,8
23	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclooctyle	cyclohexyle	150-152	45,4
24	2.4.	CN	NH	NH	O	m-toluyle	isopropyle	133-135	28,3
25	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cycloheptyle	tert-butyle	135-137	68,2
26	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclooctyle	tert-butyle	136-138	61,3
27	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclohexyle	éthyle	163-164	72,2
28	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cycloheptyle	éthyle	153-155	74,3
29	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclohexyle	tert-butyle	147-149	70,2
30	1.3.	NO_2	NH	NH	O	o-toluyle	isopropyle	109-111	74,3
31	1.3.	NO_2	NH	NH	O	phényle	allyle	150-152	53,2
32	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclohexyle	allyle	152-154	56,3

TABLEAU 1 (SUITE)

Composé numéro	Procédé de synthèse	X	Y_1	Y_2	Z	R_1	R_2	PF, °C	Rendement (en%)
33	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cycloheptyle	allyle	138-140	58,2
34	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclooctyle	allyle	159-161	47,3
35	1.4.	NO_2	NH	NH	S	propyle	isopropyle	151-153	72,7
36	1.4.	NO_2	NH	NH	S	benzyle	isopropyle	149-151	62,8
37	1.4.	NO_2	NH	NH	S	cyclopentyle	isopropyle	156-158	68,9
38	1.4.	NO_2	NH	NH	S	cyclohexyle	isopropyle	149-151	63,7
39	1.4.	NO_2	NH	NH	S	cycloheptyle	éthyle	162-164	62,4
40	1.4.	NO_2	NH	NH	S	cycloheptyle	cyclohexyle	172-174	38,3
41	1.4.	NO_2	NH	NH	S	cyclooctyle	cyclohexyle	177-179	30,3
42	1.4.	NO_2	NH	NH	S	cyclohexyle	furfuryle	168-169	27,2
43	2.4.	CN	NH	NH	O	cyclohexyle	isopropyle	148-150	32,3
44	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclooctyle	éthyle	154-155	60,8
45	1.7.	NO_2	NH	O	O	cyclopentyle	éthyle	147-149	27,4
46	1.3.	NO_2	NH	NH	O	caproyle	isopropyle	132-134	25,8
47	1.3.	NO_2	NH	NH	O	adamantyle	tert-butyle	169-171	54,3
48	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclododécyle	isopropyle	162-164	50,8

TABLEAU 1 (SUITE)

Composé numéro	Procédé de synthèse	X	Y_1	Y_2	Z	R_1	R_2	PF, °C	Rendement (en%)
49	1.3.	NO_2	NH	NH	O	2,3-diméthylphényle	isopropyle	146-148	28,3
50	1.3.	NO_2	NH	NH	O	p-toluyle	isopropyle	132-134	70,8
51	1.5.2.	NO_2	NH	NH	N-CN	m-toluyle	tert-butyle	180-182	25,3
52	1.3.	NO_2	NH	NH	O	o-toluyle	tert-butyle	90-92	71,4
53	1.3.	NO_2	NH	NH	O	3-carboxyphényle	isopropyle	167-169	24,2
54	1.3.	NO_2	NH	NH	O	norbornyle	isopropyle	177-179	48,3
55	1.3.	NO_2	NH	NH	O	norbornyle	tert-butyle	111-113	45,4
56	1.3.	NO_2	NH	NH	O	tert-butyle	isopropyle	165-167	58,3
57	1.3.	NO_2	NH	NH	O	hexyle	isopropyle	126-128	75,4
58	1.3.	NO_2	NH	NH	O	adamantyle	isopropyle	179-181	43,8
59	1.3.	NO_2	NH	NH	O	hexyle	tert-butyle	112-114	72,8
60	1.3.	NO_2	NH	NH	O	décyle	isopropyle	99-101	58,3
61	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclohexyle	pentyle	138-140	60,2
62	1.3.	NO_2	---	NH	O	[morpholino]	isopropyle	183-185	28,3
63	1.3.	NO_2	---	NH	O	[morpholino]	tert-butyle	172-174	25,4
64	1.3.	NO_2	---	NH	O	[homopipéridino]	isopropyle	110-112	22,1

TABLEAU 1 (SUITE)

Composé numéro	Procédé de synthèse	X	Y_1	Y_2	Z	R_1	R_2	PF, °C	Rendement (en%)
65	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclohexyle	phényle	178-180	27,4
66	2.4.	CN	NH	NH	O	norbornyle	isopropyle	149-151	24,7
67	1.3.	NO_2	NH	NH	O	p-toluyle	tert-butyle	126-128	64,3
68	3.6.	NO_2	NH	NH	O	2-cyclohexènyle	isopropyle	156-158	23,8
69	3.6.	F	NH	NH	O	2-cyclohexènyle	isopropyle	127-129	12,8
70	3.6.	Cl	NH	NH	O	2-cyclohexènyle	isopropyle	132-134	15,3
71	3.6.	Br	NH	NH	O	2-cyclohexènyle	isopropyle	143-145	18,4
72	3.6.	I	NH	NH	O	2-cyclohexènyle	isopropyle	148-150	17,6
73	1.3.	NO_2	NH	NH	O	2,3-diméthylphényle	tert-butyle	159-161	24,8
74	1.5.2.	NO_2	NH	NH	N-CN	cyclohexyle	tert-butyle	192-194	35,8
75	1.3.	NO_2	NH	NH	O	1-phényléthyle (rac.)	isopropyle	108-110	38,4
76	1.3.	NO_2	NH	NH	O	1-phényléthyle(rac.)	tert-butyle	146-148	35,2
77	1.3.	NO_2	NH	NH	O	1-phényléthyle (S)	isopropyle	108-110	28,3
78	1.3.	NO_2	NH	NH	O	1-phényléthyle (S)	tert-butyle	113-115	25,4
79	1.3.	NO_2	NH	NH	O	1-phényléthyle (R)	isopropyle	108-110	23,1
80	1.3.	NO_2	NH	NH	O	1-phényléthyle (R)	tert-butyle	113-115	22,8

TABLEAU 1 (SUITE)

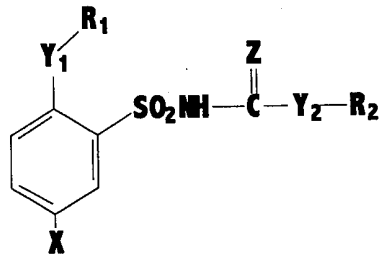
Composé numéro	Procédé de synthèse	X	Y_1	Y_2	Z	R_1	R_2	PF, °C	Rendement, (en%)
81	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclohexyle	propyle	137-139	78,8
82	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclohexyle	butyle	158-160	72,1
83	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclohexyle	hexyle	115-117	70,8
84	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclohexyle	heptyle	117-119	76,3
85	1.3.	NO_2	NH	NH	O	cyclohexyle	octyle	93-95	65,4
86	1.3.	NO_2	NH	NH	O	2,4,6-triméthylphényle	isopropyle	170-172	20,8
87	1.3.	NO_2	NH	NH	O	3,4-diméthylphényle	isopropyle	149-151	35,4
88	1.3.	NO_2	NH	NH	O	3,5-diméthylphényle	isopropyle	147-149	18,8
89	1.3.	NO_2	NH	NH	O	2,5-diméthylphényle	isopropyle	148-150	27,3
90	1.3.	NO_2	NH	NH	O	2,4-diméthylphényle	isopropyle	162-164	35,4
91	1.3.	NO_2	NH	NH	O	2,6-diméthylphényle	isopropyle	148-150	20,2
92	1.3.	NO_2	NH	NH	O	2,4,6-triméthylphényle	pentyle	146-148	18,2
93	3.6.	I	NH	NH	O	2-cyclohexènyle	pentyle	148-150	14,3
94	1.3.	NO_2	NH	NH	O	o-toluyle	pentyle	127-129	68,4

TABLEAU 1 (SUITE)

Composé numéro	Procédé de synthèse	X	Y_1	Y_2	Z	R_1	R_2	PF, °C	Rendement (en%)
95	1.3.	NO_2	NH	NH	O	p-toluyle	pentyle	146-148	70,1
96	1.3.	NO_2	NH	NH	O	m-toluyle	pentyle	129-131	71,2
97	2.4.	CN	NH	NH	O	cyclohexyle	pentyle	144-146	27,8

REVENDICATIONS

1.- Dérivé de sulfonamides benzéniques répondant à la formule générale (I) :

(I) 

dans laquelle :

X représente un groupe nitro, cyano, halogéno, éventuellement radioactif.

Y_1 représente un groupe aminé secondaire ou tertiaire, du soufre ou de l'oxygène;

Y_2 représente un groupe -NH, de l'azote ou de l'oxygène;

Z représente de l'oxygène, du soufre, -N-CN ou -CH-NO_2; et

R_1 et R_2, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, de 2 à 12 atomes de carbone, un groupe alicyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement radioactif, un groupe aryle, substitué ou non par un ou plusieurs groupes alkyle en C_1-C_4, nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy et halogène, ou un groupe arylalkyle,

ou bien R_1 et/ou R_2 forment avec Y_1 et/ou Y_2 un groupe hétérocyclique de 5 à 7 chaînons, saturé ou insaturé

à l'exception des dérivés pour lesquels X est un groupe nitro, . Y_1 représente un groupe amine secondaire (–NH-), Y_2 représente un groupe -NH , Z un oxygène, R_2, un isopropyle et R_1 un élément sélectionné dans le groupe constitué de (*m*-toluyle, phenyle et

cyclooctyle) et à l'exception du N-[(2-CYCLOOCTYLAMINO-5-CYANOBENZENE)SULFONYL] N'-ISOPROPYL UREE. ;

2.- Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que X représente groupe nitro, cyano, bromo, iodo.

3.- Dérivé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que Y_1 représente un groupe -NH et Y_2 représente un groupe -NH ou un atome d'oxygène.

4.- Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment un groupe éthyle, butyle, tert-butyle, propyle, isopropyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, décyle, amyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, cyclododécyle, 2-cyclohexènyle, m-toluyle, o-toluyle, p-toluyle, phényle, allyle, adamantyle, norbornyle; caproyle, 3-carboxyphényle, 2,3-diméthylphényle, 2,4-diméthylphényle, 2,5-diméthylphényle, 2,6-diméthylphényle, 3,4-diméthylphényle, 3,5-diméthylphényle, 2,4,6-triméthylphényle, furfuryle, benzyle ou 1-phényléthyle.

5.- Dérivé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que R_2 et Y_2 forment un groupe homopipéridino.

6.- Dérivé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que R_1 et Y_1 forment un groupe morpholino ou homopipéridino.

7.- Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il est constitué par un sel choisi dans le groupe formé par les sels sodiques, les sels potassiques et les sels d'acides aminés tels que lysine, arginine.

8.- Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant :
la N-[(2-cyclohexylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-tert-butyl urée,
la N-cyano-N'-[(2-métatoluylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]homopipéridinoamidine,

la N-[(2-cycloheptylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-cyclohexyl thiourée,
et
la N-[(cyclohexèn-2-yl)-5-iodobenzène)sulfonyl]N'-pentyl urée.

9.- Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de sulfonamide benzénique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8 en mélange avec un excipient pharmaceutique acceptable et éventuellement d'autres agents thérapeutiques.

10.- Utilisation d'un dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention des maladies impliquant le thromboxane A_2, tel que, par exemple, celles aux niveaux cardio-vasculaire et sanguins, pulmonaires, de la reproduction et rénaux.

11.- Utilisation d'un dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, comme outil pharmacologique radiomarqué des récepteurs au thromboxane A_2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. ational Application No
PCT/EP 00/00225

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C311/58 C07C311/51 C07C311/59 C07C311/60 C07C311/64
C07C317/36 C07C335/42 C07D295/08 C07D295/21 C07D307/66
A61K31/18 A61K31/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 044 807 A (CIBA-GEIGY) 27 January 1982 (1982-01-27) Compound of Formula VII, (X-A)m = 2-O-CH2CH=CH2; R1 = F, Br ---	1,4
A	P. WANGEMANN, ET AL.: "Chloride-channel blockers in the thick ascending limb of the loop of Henle. Structure activity relationship" PFLUEGERS ARCHIV - EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 407, Suppl. 2, 1986, pages S128-S141, XP002114292 Springer Verlag, Berlin., DE ISSN: 0031-6768 Compound 169 --- -/--	1

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 May 2000	23/05/2000

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	English, R

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. ational Application No
PCT/EP 00/00225

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	M. WITTNER, ET AL.: "Analogues of torasemide - structure function realtionships - experiments in the thick ascending limb of the loop of Henle of rabbit nephron" PFLUEGERS ARCHIV - EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 408, no. 1, January 1987 (1987-01), pages 54-62, XP002114293 Springer Verlag, Berlin., DE ISSN: 0031-6768 Compounds 35-37 ---	1
A	DE 40 41 780 A (BOEHRINGER MANNHEIM) 25 June 1992 (1992-06-25) the whole document ---	10
A	EP 0 365 183 A (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES) 25 April 1990 (1990-04-25) the whole document -----	10

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In ational Application No
PCT/EP 00/00225

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0044807 A	27-01-1982	CH 657849 A	30-09-1986
		AT 16555 T	15-12-1985
		AT 17431 T	15-02-1986
		AT 4526 T	15-09-1983
		AU 545208 B	04-07-1985
		BG 60335 B	27-05-1994
		BG 61518 B	31-10-1997
		BR 8104617 A	06-04-1982
		BR 8104618 A	06-04-1982
		BR 8104619 A	06-04-1982
		CA 1330438 A	28-06-1994
		CA 1205482 C	03-06-1986
		CA 1205482 A	03-06-1986
		CS 224000 B	25-11-1983
		CY 1438 A	10-03-1989
		DD 215461 A	14-11-1984
		DD 220601 A	03-04-1985
		DE 3160818 D	06-10-1983
		DE 3172974 D	02-01-1986
		DE 3173493 D	27-02-1986
		DK 2392 A,B,	08-01-1992
		DK 144190 A,B,	13-06-1990
		DK 189391 A,B,	20-11-1991
		DK 318681 A,B,	18-01-1982
		EG 15401 A	30-08-1992
		EP 0044808 A	27-01-1982
		EP 0044809 A	27-01-1982
		ES 504013 D	16-03-1983
		ES 8304553 A	01-06-1983
		ES 518258 D	16-01-1984
		ES 8401950 A	01-04-1984
		GR 74308 A	22-06-1984
		KE 3819 A	05-08-1988
		KR 8500495 B	11-04-1985
		MX 170994 B	24-09-1993
		MX 170995 B	24-09-1993
		MX 6981 E	19-01-1987
		MY 58186 A	31-12-1986
		MY 13887 A	31-12-1987
		NZ 197733 A	09-11-1984
		PH 18233 A	03-05-1985
		RO 83456 A	21-02-1984
		TR 21355 A	18-04-1984
		US 4510325 A	09-04-1985
		US 4476321 A	09-10-1984
		US 4419121 A	06-12-1983
		US 4514212 A	30-04-1985
		US 4444583 A	24-04-1984
		US 4561878 A	31-12-1985
		US 4537619 A	27-08-1985
DE 4041780 A	25-06-1992	AT 121076 T	15-04-1995
		AU 662308 B	31-08-1995
		AU 9088991 A	22-07-1992
		CA 2098929 A	25-06-1992
		DE 59105207 D	18-05-1995
		WO 9211234 A	09-07-1992
		EP 0564499 A	13-10-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Ir. ational Application No
PCT/EP 00/00225

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4041780 A		FI 932895 A	23-06-1993
		HU 68720 A	28-07-1995
		JP 6503822 T	28-04-1994
		MX 9102772 A	01-06-1992
		NZ 241117 A	25-11-1994
		PT 99924 A	29-01-1993
		US 5446065 A	29-08-1995
		ZA 9110040 A	28-10-1992
EP 0365183 A	25-04-1990	AT 85608 T	15-02-1993
		AU 621667 B	19-03-1992
		AU 4257889 A	12-04-1990
		DE 68904863 D	25-03-1993
		DE 68904863 T	24-06-1993
		DK 496089 A	11-04-1990
		ES 2054020 T	01-08-1994
		JP 2157258 A	18-06-1990
		PT 91931 A,B	30-04-1990
		US 5280043 A	18-01-1994
		ZA 8907660 A	26-09-1990

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/EP 00/00225

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C311/58 C07C311/51 C07C311/59 C07C311/60 C07C311/64
C07C317/36 C07C335/42 C07D295/08 C07D295/21 C07D307/66
A61K31/18 A61K31/64

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07C C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 044 807 A (CIBA-GEIGY) 27 janvier 1982 (1982-01-27) composés de formule VII, (X-A)m = 2-O-CH2CH=CH2; R1 = F, Br ---	1,4
A	P. WANGEMANN, ET AL.: "Chloride-channel blockers in the thick ascending limb of the loop of Henle. Structure activity relationship" PFLUEGERS ARCHIV - EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 407, Suppl. 2, 1986, pages S128-S141, XP002114292 Springer Verlag, Berlin., DE ISSN: 0031-6768 composé 169 --- -/--	1

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
15 mai 2000	23/05/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	English, R

1

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De ande internationale No
PCT/EP 00/00225

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no. des revendications visées
A	M. WITTNER, ET AL.: "Analogues of torasemide - structure function realtionships - experiments in the thick ascending limb of the loop of Henle of rabbit nephron" PFLUEGERS ARCHIV - EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 408, no. 1, janvier 1987 (1987-01), pages 54-62, XP002114293 Springer Verlag, Berlin., DE ISSN: 0031-6768 composés 35-37 ---	1
A	DE 40 41 780 A (BOEHRINGER MANNHEIM) 25 juin 1992 (1992-06-25) le document en entier ---	10
A	EP 0 365 183 A (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES) 25 avril 1990 (1990-04-25) le document en entier -----	10

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De ande Internationale No
PCT/EP 00/00225

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0044807 A	27-01-1982	CH 657849 A	30-09-1986
		AT 16555 T	15-12-1985
		AT 17431 T	15-02-1986
		AT 4526 T	15-09-1983
		AU 545208 B	04-07-1985
		BG 60335 B	27-05-1994
		BG 61518 B	31-10-1997
		BR 8104617 A	06-04-1982
		BR 8104618 A	06-04-1982
		BR 8104619 A	06-04-1982
		CA 1330438 A	28-06-1994
		CA 1205482 C	03-06-1986
		CA 1205482 A	03-06-1986
		CS 224000 B	25-11-1983
		CY 1438 A	10-03-1989
		DD 215461 A	14-11-1984
		DD 220601 A	03-04-1985
		DE 3160818 D	06-10-1983
		DE 3172974 D	02-01-1986
		DE 3173493 D	27-02-1986
		DK 2392 A,B,	08-01-1992
		DK 144190 A,B,	13-06-1990
		DK 189391 A,B,	20-11-1991
		DK 318681 A,B,	18-01-1982
		EG 15401 A	30-08-1992
		EP 0044808 A	27-01-1982
		EP 0044809 A	27-01-1982
		ES 504013 D	16-03-1983
		ES 8304553 A	01-06-1983
		ES 518258 D	16-01-1984
		ES 8401950 A	01-04-1984
		GR 74308 A	22-06-1984
		KE 3819 A	05-08-1988
		KR 8500495 B	11-04-1985
		MX 170994 B	24-09-1993
		MX 170995 B	24-09-1993
		MX 6981 E	19-01-1987
		MY 58186 A	31-12-1986
		MY 13887 A	31-12-1987
		NZ 197733 A	09-11-1984
		PH 18233 A	03-05-1985
		RO 83456 A	21-02-1984
		TR 21355 A	18-04-1984
		US 4510325 A	09-04-1985
		US 4476321 A	09-10-1984
		US 4419121 A	06-12-1983
		US 4514212 A	30-04-1985
		US 4444583 A	24-04-1984
		US 4561878 A	31-12-1985
		US 4537619 A	27-08-1985
DE 4041780 A	25-06-1992	AT 121076 T	15-04-1995
		AU 662308 B	31-08-1995
		AU 9088991 A	22-07-1992
		CA 2098929 A	25-06-1992
		DE 59105207 D	18-05-1995
		WO 9211234 A	09-07-1992
		EP 0564499 A	13-10-1993

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. .ide Internationale No
PCT/EP 00/00225

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 4041780 A		FI 932895 A	23-06-1993
		HU 68720 A	28-07-1995
		JP 6503822 T	28-04-1994
		MX 9102772 A	01-06-1992
		NZ 241117 A	25-11-1994
		PT 99924 A	29-01-1993
		US 5446065 A	29-08-1995
		ZA 9110040 A	28-10-1992
EP 0365183 A	25-04-1990	AT 85608 T	15-02-1993
		AU 621667 B	19-03-1992
		AU 4257889 A	12-04-1990
		DE 68904863 D	25-03-1993
		DE 68904863 T	24-06-1993
		DK 496089 A	11-04-1990
		ES 2054020 T	01-08-1994
		JP 2157258 A	18-06-1990
		PT 91931 A,B	30-04-1990
		US 5280043 A	18-01-1994
		ZA 8907660 A	26-09-1990