

NORMOLIPÉMIANTS HYPOLIPÉMIANTS

Examen : réflexion privilégiée, être capable de reconnaître une série avec un chef de file (pas plus de 1 par cours), toujours justifier les réponses le jour de l'examen.

Rester logique, si on sait pas, ils préfèrent qu'on ne mette rien.

C'est quoi pour nous les Normolipimians et Hypolipémiants ? Font baisser le taux de cholestérol et TG

I- INTRODUCTION

Qui dis AG, cholestérol, dis lipoprotéine = mélange de lipides + apolipoprotéines

→ classes en chylomicrons, VLDL, LDL, HDL, chacun de composition particulière.

Les médicaments sont pour baisser les taux :

- soit en piégeant les particules d'intérêt
- soit en empêchant leur synthèse,
- (ou accélérer la dégradation (pas fait)).

Pathologie = Dyslipoprotéïnémies → Augmentation du risque de crise d'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde.

Différents types de dyslipoprotéïnémies :

- **Primaires** (origine génétique) : hypertriglycéridémie (Type IV), hypercholestérolémie (Type IIa), les 2 (Type IIb).
- **Secondaire, d'origine pathologique** (Diabète Goutte Hypothyroïdie primaire Cholestase Syndrome néphrotique Hypercorticisme)
- **Secondaire, d'origine médicamenteuse** (Diurétiques β-bloquants Corticoïdes Rétinoïdes Oestrogènes et Progestatifs.)

Traitement : **avant tout, régime adapté.**

Avec 4 classes de composés.

II- RÉSINES CHÉLATRICE DES ACIDES BILIAIRES

→ facilitent l'élimination des acides biliaires : bloquent le début du métabolisme des AG et du cholestérol.

Ce sont des résines échangeuses d'anions : **porteuses de Cl⁻, et en présence d'acides biliaires qui portent fonction COO⁻, il va y avoir un échange, et l'acide biliaire va être fixé à la résine :**

La DCI : **COLESTYRAMINE** (Questran®), vendu sous forme de poudre)

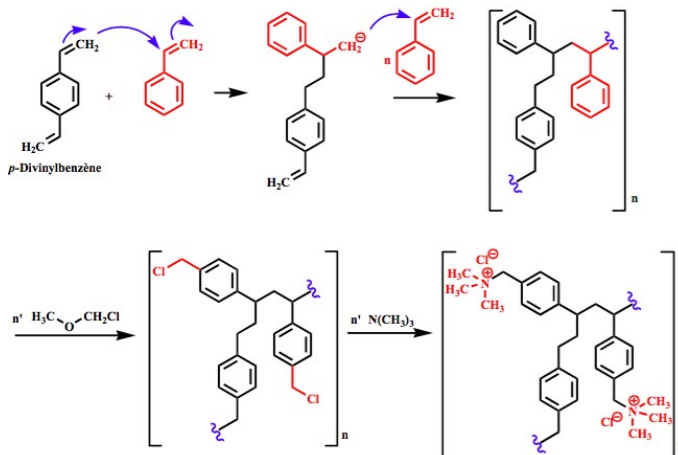
Echangeur d'anions :

- pour les Cl⁻ soient fixées à la résine elle doit être chargée + (par des ammonium quaternaires en l'occurrence). Or il y a plusieurs ammonium → plusieurs chlorures
- pour contrôler que les lots soit homogène ; il faudra vérifier qu'on a le même nombre d'ammonium (via mesure de la concentration en chlorure).

1- Synthèse de polymères :

1. on part de **dérivé type vinylbenzène** (noyau aromatique fille avec deux vinyl en para), et on fait des **réactions de polymérisation** → on génère des espèces réactives les unes sur les autres :
→ on va obtenir un **molécule constitué uniquement de cycle aromatiques liés les uns aux autres**
2. puis **substitution de certains noyau avec gpr chloro-méthyl** → composé qu'on fait réagir avec amine → on fait directement le chlorure d'ammonium

Savoir reconnaître la structure finale.



Ce n'est pas soluble, et on veut pas la solubiliser : pas besoin, il reste dans le tube digestif et fixe les acides biliaires.

2- Caractéristiques :

- **très hygroscopique** = aime bien l'eau (car c'est chargé via les chlorures et les ammoniums → interaction électrostatiques)
→ toute charge a une affinité dans l'eau
- **insoluble** : de part les cycles aromatiques (dont très hydrophobe) et c'est quelque chose de très gros.

Quand on met ça dans l'eau : gonfle.

3- Contrôle analytique : découle des prop chimiques et physico-chimiques

- **Essais :**
 - **perte à la dessiccation** : si laissé à l'air libre, elle capte l'eau → permet de vérifier que l'eau n'a pas été captée pdt fabrication
 - **teneur limite en amines dialysables** : on les recherche on met un excès d'amine pour la réaction, et permet de voir si on a bien fait la purification après → toutes les amines libres vont passer la mb de dialyse.

- **Dosage :**
 - **dosage des Cl⁻** : car tout ce qui est actif sera sous forme de chlorure d'ammonium, si on dose les chlorure on aura le taux de substitution de la résine (car c'est les amines qui sont mises en excès).
 - **capacité d'échange du glycocholate de Na⁺** : Glycocholate de Na c'est un aa qu'on prend sous forme COO-Na⁺, et on vérifie qu'on peut faire une réaction d'échange, et qu'on se retrouve avec la résine -N(CH₃)₃ associé au carboxylate + NaCl aqueux.
- c'est comme ça qu'on élimine les AB dans l'organisme

4- Interactions médicamenteuses : toutes les charges négatives vont se coller à la résine → interaction

- avec les médicaments qui comportent des charges - (les acides)
- avec les molécules qui complexent les sels biliaires (dont les vitamines liposolubles ADEK → retentissement sur la croissance et sur la coagulation, donc CI chez les enfants).

CI : aussi chez femmes enceintes et personnes âgées.

III- FIBRATES

Le chef de file = FENOFIBRATE (Lipanthyl®).

Viens de l'acide diméthylphénoxyacétique, en le substituant en para de noyau Ar, et un ester de l'autre côté → on obtient des composés capables de jouer sur le métabolisme des graisses.

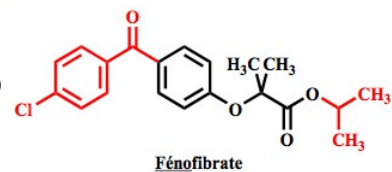


Dans les molécules, partie noire constante.

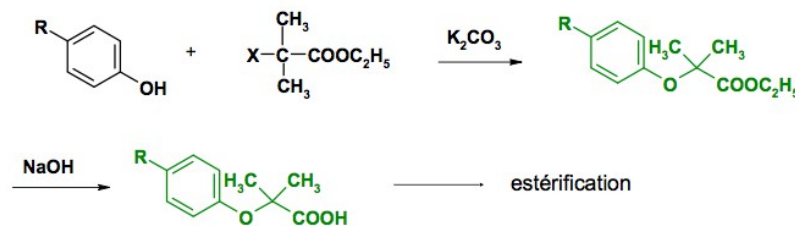
- Le tout premier c'est le clofibrate (Chlore en para, et acide estérifié par isopropyle)
- Fénofibrate : en para grp beaucoup plus gros (dérivé benzophénone substituée)

→ En R1, la position doit être occupée, mais tolérance de grandes variations de taille (du gros cycle aromatique jusqu'à un simple atome de Cl) : activités différentes

→ Retenir forme : R1- Ar -O-C(CH₃)₂ - CO - O - R2.



1- Synthèse fénofibrate : Réaction de Williamson



1. on part d'un phénol sous forme phénate (O⁻) + carbone fixée à un ester, 2 CH₃, et un halogène : le carbone est donc très électrophile δ⁺, en présence de base (K₂CO₃)
2. on saponifie pour obtenir fn COOH,
3. ensuite on estérifie derrière (grâce à un alcool, ici isopropanol = propane2ol)

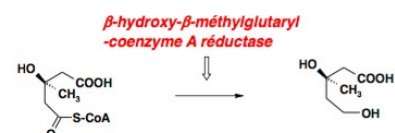
2- Contrôle analytique : on check si il reste l'avant dernier composé, et est-ce qu'il reste des réactifs de départ (celui avec le C électrophile), et les composés réactifs intermédiaires, aussi de phénol 4-substitué intermédiaire (dérivés du 1^{er} composé).

Dosage :

- physico-chimique (chromatographie suivie de UV),
 - hydrolyse acide (HCl et chauffage) ou hydrolyse basique = saponification (soude).
 - la réaction doit être totale, on met soude en excès (donc après réaction, il en reste) : en somme on a deux bases
 - dosage : on rajoute HCl → combien de point d'inflexion ? 2 : un quand soude neutralisée, et un quand base.
- = dosage en retour

IV- INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE = STATINES

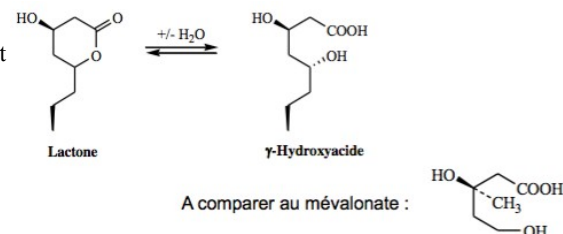
Une fois que la 1^{re} molécule est transformée en mévalonate, elle a peu d'affinité pour l'enzyme et la part. Si on inhibiteur d'enzyme : analogue substrat avec affinité ++, soit on part du produit obtenu avec affinité augmentée (statines = analogues de mévalonate avec affinité augmentée). On veut connaître les zones d'interaction au niveau du site actif : si on augmente interaction faible, on augmente l'affinité → on essaie de remplir le site le plus possible.



La réaction : 3hydroxy3méthylglutaryl CoA = A (HMGCoA réductase) → mévalonate = B. C'est un clivage réducteur (ajout d'hydrogène) : on passe d'un thioester à un composé réduit (on passe de double à simple liaison).

On va partir du mévalonate pour en faire un composé qui prend plus de place : il a un carbone asymétrique, 1 fn acide, et 2 fn alcool.

En fait on va faire une lactone pour masquer ces fonctions, et va s'ouvrir pour re-libérer le composé = ce sont des prodrug, on aura une structure de type gamma-hydroxyacide

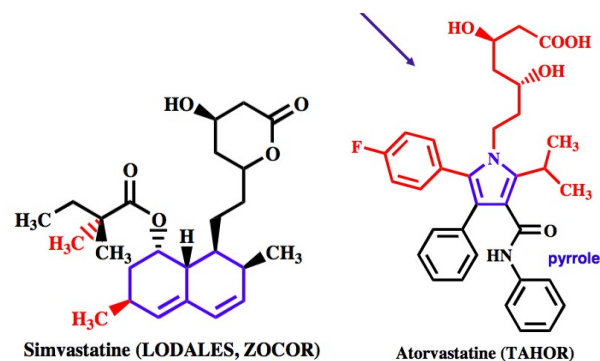


2 groupes chimiques :

- dérivé de **naphthalène hydrogénés** .
- **soit dérivés d'hétérocycles azotés** (soit bicycliques, soit monocycliques).
Chef de file = atorvastatine, fusion de molécule d'intérêt avec un hexa-cis-naphtalène (qui ne porte pas l'activité, mais sur celui ci, on peut greffer des éléments
- Entre simvastatine et pravastatine, simvastatine est fermé au début, c'est une prodrogue.

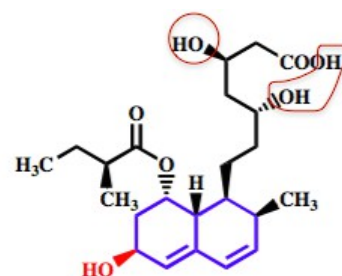
→ on regroupe le groupement bleu (répartiteur chimique qui prend de la place, et permet de fixer d'autre groupement pour augmenter l'affinité), et là dessus groupe qui fait des interactions et occuper un max d'espace au niveau du site actif.

Retenir : groupe gamma-hydroxyacide sous forme ouverte/fermée + répartiteur (soit dérivé naphthalène hydrogéné soit hétérocycle azoté) + autres qui vont interactions pour augmenter affinité.



RSA (c'est quoi ? Bah du coup il faut donner structure « formule générale », expliquer ce qui est nécessaire à l'activité de la molécule) :

- **gamma-hydroxyacide** : essentiel, mais peu être ouvert ou fermé
→ seule la **forme ouverte sera active**, si fermé, ce sera une prodrogue.
→ **actif seulement si les carbones asymétriques sont en R, R** (comme ça n'interagissent pas entre eux).
- répartiteur pour répartir groupements, essentiel :
- dérivés de **naphthalène hydrogénés** : oriente dans l'espace correctement les groupement placés dessus.
- **soit dérivés d'hétérocycles azotés**
- chaîne latérale : peut être optimisé pour augmenter l'affinité (attention à pas dépasser une certaine taille), porté par un carbone asymétrique sur le répartiteur (configuration importante)
- a **une fonction ester** : ne peut pas être remplacé, sinon l'activité diminue

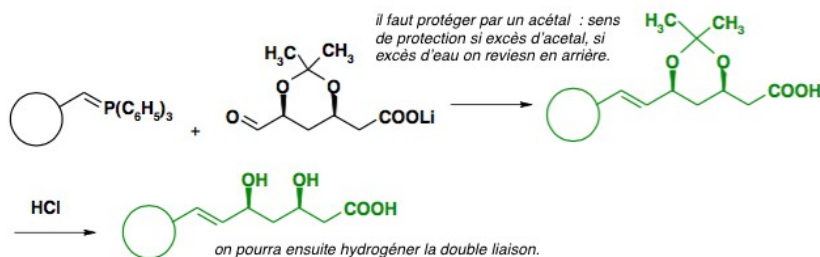


Liaison hydrogène : interaction faible, **liaison entre un H delta+ (donc lié à un hétéroatome : O, N : peut être -OH, -NH2, -NH-R) qui réagit avec doublet d'un hétéroatome delta- (O, ou N : -NH2, -NH-C=O, C=O, N=C, O-H)**

Pour greffer la chaîne βhydroxyalcool sur les composés :

Parenthèse : différence entre :

- **alkylation** : ajout de chaîne carbonée
- **acylation** : acyl = R-C(=O) -R
- **acétylation** : acétyl R-C(=O)- CH3.



Caractère physico-chimiques :

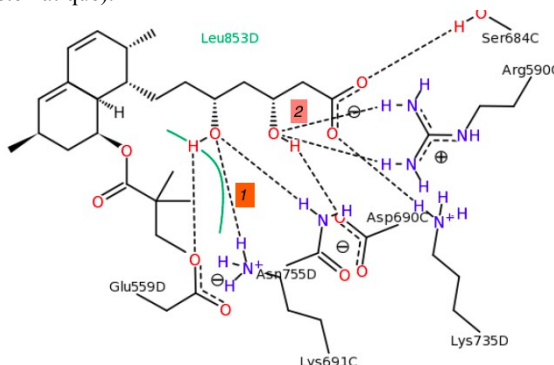
- poudres hygroscopiques
- insolubles dans l'eau (comme hydrophobe de part la lactone et acides), et solubles dans liquides organiques.
- quand on a pas la lactone on aura un acide carboxylique et on pourra faire un **sel, qui lui sera soluble**.
- Spectre UV, IR (grâce au double liaisons / systèmes conjugués).
- Elle a une stéréochimie figée : on contrôlera le pouvoir rotatif (systématique).

Mécanisme d'action : si molécule sous forme lactone il faut l'ouvrir, et la forme hydroxyacide est analogue du mévalonate, avec affinité plus forte pour l'HMGCoA réductase.

Quelque soit la molécule, quelque soit le répartiteur, la partie hydroxyacide pointe dans la même direction dans site actif (position comme mévalonate), et rempli la poche et grâce au répartiteur, sur celui ci des groupements sont pointés dans d'autres poches enzymatique → augmentation des interaction faible → pour augmenter l'affinité.

Interaction de la molécule avec la cible :

- 1 : l. hydrogène
- 2 : l. ionique → interaction la plus forte.

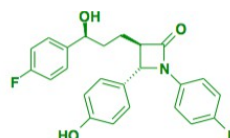


V- INHIBITEURS DE L'ABSORPTION DU CHOLESTÉROL

Fibrates et Statines, c'est LES 2 grandes classes.

Ezetrol® (ezetimibe), souvent associé à statines.

Inhibe le transport du cholestérol au niveau de l'entérocyte.



Conclusion de ce chapitre : il y a une stratégie thérapeutique clairement codifiée :

On regarde règle hydiéno-diététique pendant au moins 3 mois. Si ça suffit pas après on regarde les molécules.

Il y a des surveillances bien déterminé pdt le traitement (hépatique ++).

MEDICAMENTS DE L'HYPERTENSION

Très utilisé, l'HTA c'est : PAS sup 140 mmHg, PAD sup à 90 mmHg.
 Concerne 15% des adultes dans les pays industrialisés.
 C'est la cause principales des problèmes cardiovasculaires.
 Souvent cause pas connue (HTA essentielle) → traitement au long cours.

Différentes classes :

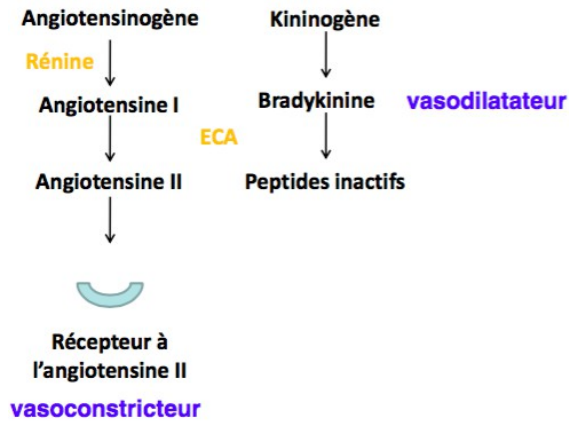
- Diurétique, antihypertenseurs centraux (β-bloquants et vasodilatateur : Ardisson).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs AT1, et inhibiteur de la rénine (Vidal).

On a un équilibre entre un système qui fait vasoD, et un qui fait vasoC.
Si on veut faire des antihypertenseur, soit on fait vasodilatateur, soit on bloque la vasoconstriction.

Deux systèmes de régulation : le SRAA et le système de bradykinine.
 → Angiotensinogène (rénine) → AG I (ECA) → AGII, qui agit sur des récepteurs qui induisent une vasoconstriction.
 → Bradykinine a un effet vasodilatateur, clivé en peptide inactif par l'ECA.
 = deux systèmes liés.

Les cibles

- inhibiteurs de la rénine → bloque toute la chaîne
- inhibiteurs de l'IEC → bloque l'AGII vasoconstrictrice, et on empêche dégrade de bradykinine vasodilatatrice.
- antagonistes des rc AT1 à l'AGII : l'AGII ne pourra pas se fixer sur son rc.



Ligand naturel : AT II

Asp – Arg – Val – Tyr – Ile – His – Pro – **Phe** – NH₂

Saralazine : antagoniste sélectif AT1

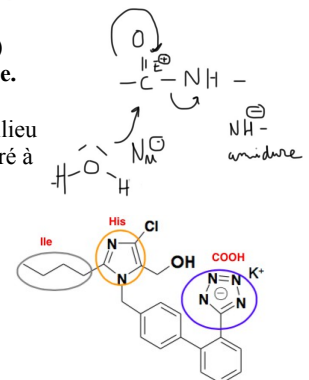
Sar – Arg – Val – Tyr – **Val** – His – Pro – Ala

I- Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II = ARAII « sartan »

IL y a deux types de rc à l'AGII

- **rc AT1 : régulent la PA.**
 - il y a un **antagoniste sélectif** : Saraplasine, il a 3aa qui diffèrent mais sinon c'est pareil
 - Phe (aromatique, apolaire hydrophobe), Ile (isopropyle hydrophobe), Asp (acide)
 - Ala (hydrophobe) et Val (chaîne non ramifiée hydrophobe) et Sarcosine (= pas un acide)
 - **3 aa modifiée, dont 2 qui gardent hydrophobicité, et sur 3e suppression de l'acide.**
 - le soucis c'est que cette molécule c'est un peptide, en tant que médicament :
 - protéolyse par des peptidases gastriques (en chimie les peptides sont stables en milieu basique et acide. Conditions d'hydrolyse de 1. peptidique en m. acide : HCl concentré à chaud. Pourquoi c'est stable en terme d'hydrolyse ? L'eau attaque pas le carbone facilement, car NH pas un bon groupe partant
 - pas administrable par vo.
 - immunogènes à partir de 10aa : développement d'Ac.
- **rc AT2**

PS : faire bien différence entre agonistes/antagoniste (action sur rc), inhibiteur (action sur enzyme)



losartan COZAAR®
Biphényl tétrazole



II- Les IEC

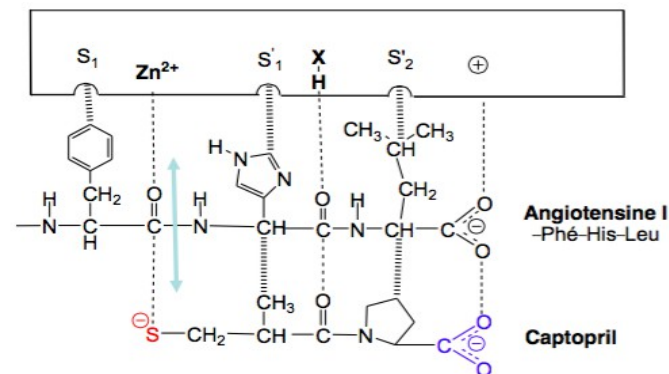
Chef de file = captopril

L'enzyme de conversion va cliver une séquence peptidique :

1/ Etape de reconnaissance entre le substrat et l'enzyme : il y a des **poche de reconnaissance au niveau des chaîne latérale de chacun des aa (retenir).**

Le Zn²⁺ = métal de transition qui peut se complexer à donneur de doublet, comme le C=O, qui vont complexer l'atome de Zinc, via **liaisons de coordination** (eq a liaison covalente). Triple rôle du ZN :

- participe au bon positionnement du substrat
- active la l. amide :
 - Zn²⁺ chargé + positivement → attire les e- est le carbone du C=O, qui sera delta+++++ (par rapport à la liaison amide seule)
 - L'attaque par H₂O pourra se faire beaucoup plus facilement.
- active la capacité nucléophile de la molécule d'eau : en fait l'eau se complexe aussi au Zn (attire les e- de l'eau aussi), donc l'O de l'oxygène a une charge delta+, qui attire les e- de la liaison O-H, ce qui favorise une rupture de type H⁺ + OH⁻ ⇒ formation in situ au niveau du site actif de OH⁻.



Captopril peut être optimisé

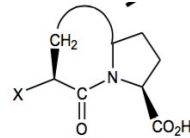
Deux formes du captopril, car le thiol est dans un équilibre acido-basique (plutôt vers la forme HS). Au niveau de l'enzyme il y a Zn^{2+} , et le **thiolate** (S- avec 3 doublets libres) est meilleur ligand du Zinc : se lie immédiatement

Les ICE interagissent avec les poches : 1. hydrophobes, 1. de complexation

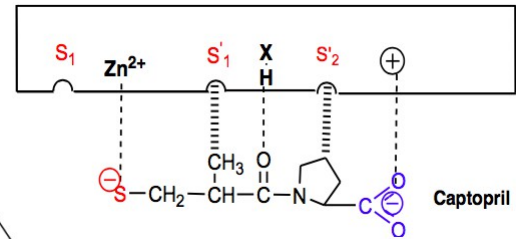
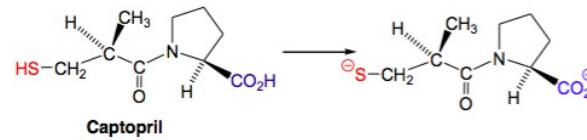
Pour modifier on utilise méthode peptidomimétique :

→ **captopril plus petit que la partie de l'AG I qui entre dans l'enzyme.**

- On veut occuper la poche S1 qui est pas du tout occupée par le captopril
- Le résidu proline du captopril est petit : on veut lui greffer quelque chose de plus encombrant
- Si on considère la mésomérie de l'amide : caractère partielle de double liaison → captopril peut s'adapter dans l'enzyme sous deux formes (celles où la mésomérie est possible : **on peut bloquer la rotation, en introduisant l'amide dans un cycle** → la liaison est bloquée, et la **molécule est d'emblée adaptée à l'enzyme**)



blocage isomérisation s-cis/s-trans de l'amide



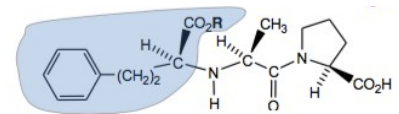
Captopril

→ Chaîne hydrophobe pour occuper S1 + quelque chose pour complexer le Zn (carboxylate)

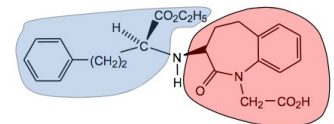
→ Optimiser l'occupation de S'2 : il tolère des groupements assez encombrants

→ Bloquer isomérisation s-trans :

- introduire la liaison amide dans un cycle (et on conserve le système N-C- COO- qui interagit avec la charge positive dans l'enzyme).



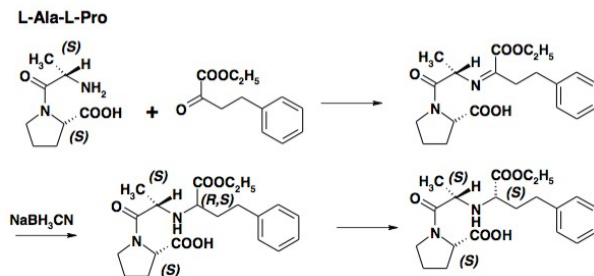
Enalapril



Bénézépril

On fait pas la suite, il peut poser des questions sur la synthèse de l'enalapril à l'examen :

Condensation entre l'acide benzylpyruvique et le **dipeptide L-Ala-L-Pro**, puis réduction de l'imine et **séparation des diastéréoisomères** par chromatographie.



Contrôles :

- Soluble dans l'eau, MeOH, pratiquement insoluble dans CH_2Cl_2
- Identification : IR
- Essai :
 - solution limpide, pH acide
 - pouvoir rotatoire -48 à -51 (solvant : eau)
 - substances apparentées recherchées par CLHP (détection UV 215 nm) : il peut y avoir formation de dicetopiperazine par racémisation
- Dosage : acido-basique par NaOH

