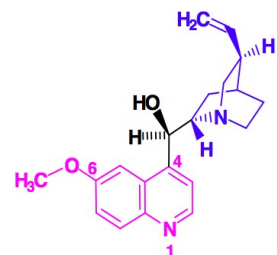


ANTIPARASITAIRES

1- Antipaludiques = Antipaludéen = Antimalariques

Généralités	Paludisme, c'est une endémie majeure, les pays les plus touchés = Afrique et Asie du sud est. Eradication ? Pas de vaccination, destruction du vecteur (anophèle femelle), administration d'antipaludiques. En France c'est une maladie d'importation. Le gros problème c'est l'apparition de chimio-résistance → on donne systématiquement des associations. I- Rappels sur le plasmodium 5 espèces pathogènes pour l'homme : falciparum est le plus pathogène (risque d'évolution fatale sans TT), vivax (+ répandu et évolution bénigne), et ovale, malaria, nolesi ? Dans le cycle 3 acteurs : le plasmodium, l'anophèle femelle et l'homme, et 2 phases : une reproduction asexuée chez l'homme = schizogonie, et une reproduction sexuée chez l'anophèle femelle = sporogonie : • Anophèle femelle pique l'homme ingère gamétocytes qui étaient dans le sang humain, et là reproduction sexuée et formation d'un œuf pour aboutir à des sporozoïtes. • Anophèle femelle pique l'homme : les sporozoïtes sont injectés à l'homme et envahissent les hépatocytes, ou ils se multiplient et donnent des mérozoïtes, qui seront libérés dans le sang - et gagnent les hématies (ou recontaminent d'autres c. hépatiques), dans lesquelles les mérozoïtes se multiplient se transforment en schizontes, et le GR éclate et les mérozoïtes sont libérés dans le sang (→ fièvre), et pour certaines maturation en gamétocytes males et femelles, qui ne pourront former un œuf qui s'il sont ingérés par anophèle femelle, et meurent. Incubation 7 à 21 jours. • falciparum, si pas de TT accès pernicieux et mort, si TT pas de persistance dans hépatocytes ni hématies • les autres Vivax, ovale et malariae : infection bénignes mais récidivantes. II- Historique des antipaludiques : 2 types de recherche : quinine et sulfamides, ainsi que biguanides et pyrimidine.
Classification	Elle cible des formes de parasites différents : 1. Schizonticides sanguins à action rapide = plasmodicides (= rentrent dans le GR, et tuent le parasite dans l'hématie). 2. Antimétaboliques à action lente : inhibent la croissance du plasmodium en bloquant la division de son noyau = plasmodistatique. Inhibent des enzymes parasitaires de façon spécifique. - il y a également des gamétocytocides : actifs sur parasites intra-hépatiques et gamétocytes (Primaquine, mais retirée du marché). 2 types de traitement : curatif et préventif (pour voyageur en zone endémique). Problème : chimio-résistances (+++ à la chloroquine).
Schizonticides sanguins à action rapide	Les molécules : Quinine, Chloroquine, Méfloquine, Halfantrine • Q : extraite de écorce de quinquina, administrée en 1^{er}. • Chloroquine : chef de file (= à connaître la structure, mais les autres non savoir juste la catégorie) I- Quinine : Première molécule, d'origine naturelle, mais limite l'approvisionnement en matière première. Structure : • en rose noyau quinoléine (<i>le OCH3 dessus n'est pas indispensable</i>). • et en bleu en haut une quinuclidine (avec acéto tertiaire basique : indispensable). • Il y a 4 carbones asymétriques • 2 carbones chiraux → zig zag (OH au dessus du plan sur le 1^{er} carbone et N en dessous sur l'autre = configuration en anti, indispensable). Le OH est indispensable à l'activité Caractère physico-chimiques : • si on fait des sels, elle est soluble quand l'eau. Sur quel azote ? On regarde les pKa : - celui de quinuclidine : Sp³, tétravalent, et a un doublet libre, son pKa est 9,7 : base organique forte. - celui de quinoléine : Sp², son pKa est 5,07 : pas très basique. A la pharmacopée : → on a chlorhydrate de quinine et (au niveau de la quinuclidine, car assez basique pour lier le H du HCl) → le sulfate de quinine : acide sulfurique deux acidités : $\text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HSO}_4^- \rightarrow \text{H}^+ + \text{SO}_4^{2-}$ Le 1^{er} salifie une 1^{re} quinine, et le 2^e peut salifier une deuxième - > deux molécules de quinine pour une de H_2SO_4. Dosage : - le chlorhydrate de quinine : $\text{N}^+-\text{H Cl}^-$, 2 H₂O. 1 mole de sel réagit avec 1 mol de soude NaOH. couple HCl (acide forte) → $\text{H}^+ + \text{Cl}^-$ (base conjuguée faible) donc ne peut doser que l'acide conjugué N^+-H (qui est assez forte), et soude va piéger le proton.



- le sulfate : 2 molécule de quinine salinisé pour 1 H₂SO₄.

HSO₄⁻ c'est un acide fort (et également une base faible de H₂SO₄ qui est un acide très fort), donc il est capable de céder un proton, et SO₄²⁻ est une base conjuguée forte

- si on a NH₃⁺ et NH₃⁺ et un SO₄²⁻, on fait un dosage en milieu non aqueux, et on place la molécule dans l'acide acétique (AcOH), et on dose par acide perchlorique :

NH₃⁺ et NH₃⁺ et un SO₄²⁻ + AcOH, et donc **SO₄²⁻ réagit avec acide acétique pour donner AcO⁻ et HSO₄⁻**. Ensuite HSO₄⁻ dans l'acide acétique ne réagit pas (base trop faible).

→ donc on a 3NH₃⁺ + AcO⁻ + HSO₄⁻, et on rajoute acide perchlorique (acide très très fort).

AcO⁻ c'est une base, et va réagir avec l'acide perchlorique HClO₄

→ un équivalent d'acide perchlorique dose deux bases.

SAVOIR.

Emploi :

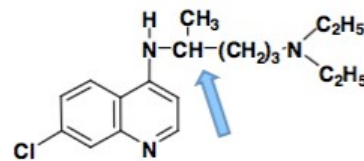
→ mécanismes d'action même que quinine, active sur les 4 plasmodium, pas trop de résistance, avec action que sur fièvre paludéen, donne avortement chez femme enceinte, EI : CV, atteintes auditives

Utilisé que en TT d'accès pernicieux, et prophylaxie en cas de réserve (T de réserve).

II- Chloroquine

Structure :

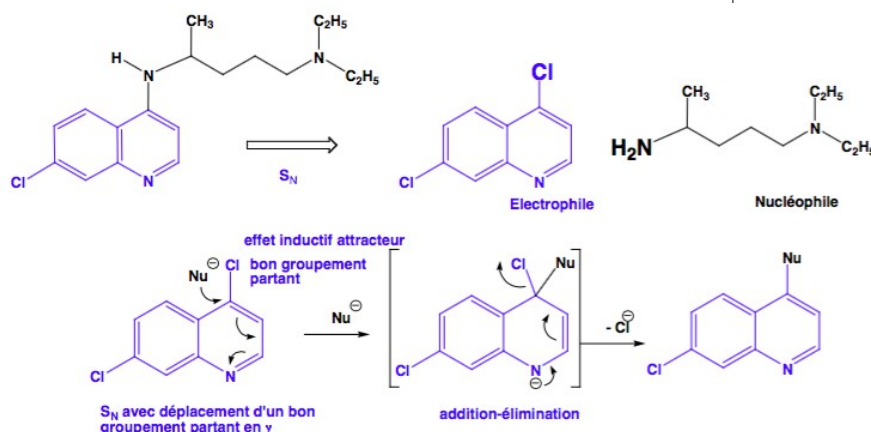
- quinoléine, substituée par un Cl, et par un azote en 4 = motif a-amino-quinoléine.
- Ensuite chaînette, et un azote tertiaire sp³ basique (qui remplace de motif quinuclidine).
- 1 carbone chiral, utilisé en racémique.



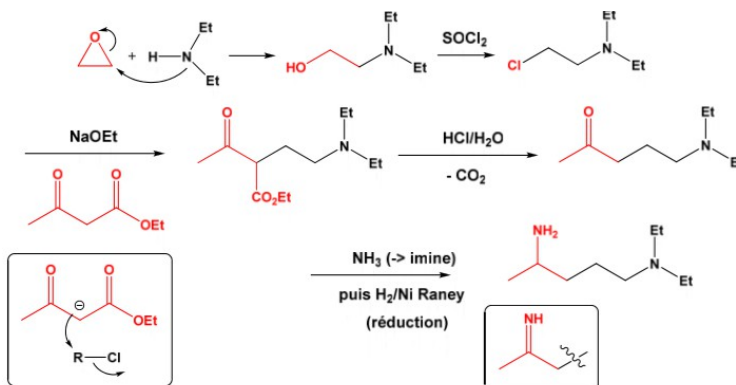
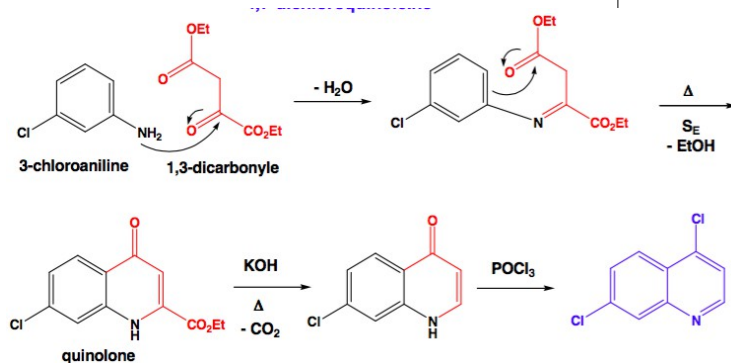
- Amodiaquine / artesunate : utilisé en prophylaxie et traitement en Afrique, pas en France.

Synthèse :

- on fait réagir une amine primaire (suivie de la chaîne), sur le motif quinoléine avec un Cl en position 4 = on fait une **substitution nucléophile du Cl par l'amine primaire (Nu⁻), via une addition-élimination.**



→ **Synthèse de la quinoléine** : on fait réagir 3-chloroaniline + un 1,3-dicarbonyl → attaque le carbone en bas car il est plus électropositif, on se retrouve avec O⁻, qui donne vite OH, et une déshydratation pour former une imine. Puis substitution électrophile de la double l. sur le 2e en présence de chaleur. Puis on chauffe dans potasse, et on perd de CO₂... , et traitement par POCl₃ pour fixer le Cl.



Caractéristiques physico-chimiques

- La forme la plus utilisée c'est la ClQn H₂SO₄, logP= 4,63
- dosage par UV et IR
- C'est une molécule dibasique : pKa 10,2 (N tertiaire) et 8,1 pour la pyridine, et pas tribasique car il y a un équilibre de la charge + entre le N extracyclique et le N intracyclique, il n'y a qu'un seul pKa, c'est soit un azote soit l'autre qui piège le proton et pas les deux.

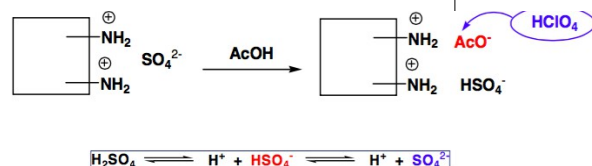
Dosage ++ : Pour une mole de chloroquine on a une mole de H₂SO₄ : 2 H₂SO₄ salifient 2 des 3 azotes.

Dosage de la ClQn :

2 bases protonées, une réagit avec SO₄²⁻, ajout de AcOH →

formation d'un HSO₄⁻ (qui ne réagit pas) + AcO⁻ salifie le 2e

NH₂⁺. Puis l'acide perchlorique réagit avec 1 AcO⁻ : base monovalente dans ac acétique et HClO₄.

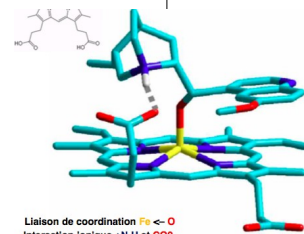


Mécanisme d'action :

1. entre ds la vacuole par diffusion de la **base libre** à travers la mb (mol lipophile car pleins de noyaux aromatiques non ionisée)
2. accumulation ds vacuole car piégeage de la **forme protonée** (pH + acide), elle ne pourra pas ressortir
3. formation d'un **complexe pi-pi** avec FeIII hémine (→ augmentation de l'accumulation de ClQn dans la vacuole)
4. inhibition de la formation d'hémozoïne par la formation d'un complexe hémine-ChlQn très stable
5. exerce un effet toxique sur parasite sous la forme de ce complexe → effet lytique. Elle n'agit qu'au stade parasitaire.

L'hémine est plus souvent sous forme de dimère que monomère.

- Le monomère est un macrocycle hétérocyclique lié à 4 pyrroles. Les pyrroles sont substitués par un méthyl et une structure avec une double liaison.
- Dimère : en rouge c'est le fer et les acides carboxyliques, en bleu les azotes → le fer d'un monomère est lié à l'acide carboxylique de l'autre monomère, au final pour un dimère, il y a 2 COOH relié au fer et 2 COOH de libre.



Liaison quinine-hémine :

- Il y a une liaison de coordination entre le fer et l'oxygène qui est très forte.
- Le carboxylate de l'hémine est lié à l'azote de la quinuclidine.

Liaison chloroquine-hémine : la chloroquine elle est capable d'interagir avec 3 complexes dimères d'hémine.

Motif quinoléique en haut, en jaune c'est le chlore

1. On a la chaînette et en bas l'azote tertiaire en bleu, à pKa basique, protonée au pH physiologique : cette interaction est la plus forte de la chloroquine= **interaction ionique entre NH⁺ et COO⁻**
2. le Cl de la chloroquine réagit avec le méthyl accepteur d'e- de l'hémine : **interactions polaires CH₃-Cl**
3. Interactions polaires entre l'hémine et les deux autres N de la chloroquine : le N de la quinoléine et celui à côté du C*.

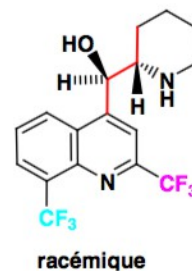
Indications :

- schizonticide à action rapide, mais pleins de résistances
- utilisé en prophylaxie ou en curatif contre les souches non résistantes : il faut commencer la prophylaxie avant le départ et continuer un peu après le retour
- utilisable chez femmes enceintes et enfants

EI : troubles oculaires régressent à l'arrêt du traitement

III- Pipéraquline, utilisé en association avec l'arténimol.

IV- Mefloquine : ressemble à la quinine avec un motif quinoléique, répartition des 2 centres asymétriques en configuration anti. A la place de la quinuclidine on a mis une pipéridine → c'est le racémique qui est commercialisé mais **absolument en anti** : soit OH devant et cycle derrière, soit OH derrière et cycle devant (et pas les deux devant ou les deux derrière). L'azote du cycle n'est pas basique, en plus il a des fluors qui lui tirent dessus. **Utilisé sous forme de Mefloquine-HCl** = 1 mole de méfloquine pour une mole de HCl car 1 seule basicité.



Activité : schizonticide à action rapide, agit sur les souches résistantes

Prophylaxie : dans les **zones à souches résistantes aux autres antipaludiques**, jamais en 1ère intention

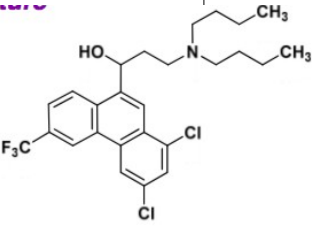
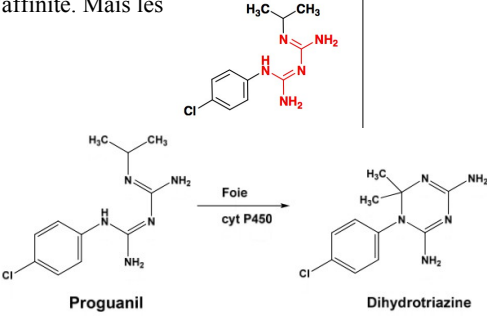
Curatif : 1 jour 1 dose

Administrable aux femmes enceintes.

Non remboursé.

EI non négligeables : troubles neurologiques, ébriétés, insomnies, troubles digestifs

Ne pas la donner en même temps que la quinine car même mécanisme d'action.

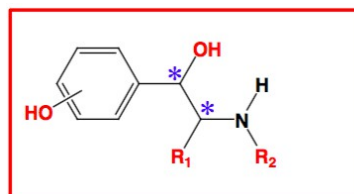
	V- Halofrantrine Le système quinoléique est supprimé → système phénanthrène bien lipophile Il n'y a plus qu'un seul centre asymétrique, et c'est le racémique qui est commercialisé Activité : schizonticide à action rapide Actif sur souches résistantes à ClQn et Q, sur toutes les espèces de Plasmodium. Interaction : - le fer de l'hème est en interaction avec l'oxygène de l'alcool - l'azote en bout de chaîne est sous forme ammonium à pH physiologique, et interagit avec un des carboxylates de l'hème. - interactions pi-pi (qui sont ici renforcées car on a 3 noyaux aromatiques). Pas utilisé en prophylaxie pour ne pas favoriser l'apparition de résistance, mais en curatif. EI mineurs Déconseillés aux femmes enceintes Non remboursé VI- Lumefantrine Toujours le même type d'interaction. Donné en association avec arthemeter en prophylaxie et curatif.	
Antimétaboliques à action lente.	Inhibition sélective des enzymes parasitaires pour lesquels ils ont plus d'affinité. Mais les résistances apparaissent rapidement. I- Inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (2 motifs guanidines rattachées ensemble = biguanide) Proguanil : pro-drogue activation hépatique → dihydrotriazine un inhibiteur spécifique de la dihydrofolate réductase du parasite → schizonticide à action lente, bien toléré, ok F enceinte Action lente donc pas utilisé en curatif uniquement en prophylaxie Toujours en association et en prophylaxie dans les zones résistantes à la ClQn : - souvent avec la chloroquine - ou avec l'atovaquone : très prescrit en 1^{ère} intention - L'atovaquone et proguanil sont des schizonticides à action synergique, agissent sur la forme intrahépatique → arrêt du traitement jusqu'à un mois après le séjour - Atovaquone est une quinone (analogue structural du coenzyme Q= intervient dans la chaîne respiratoire). La quinone = forme oxydée d'un diphenol. En tant qu'analogue structural c'est un inhibiteur puissant spécifique de la chaîne respiratoire (transport des électrons) des mito, bloque une enz importante de la biosynthèse des pyrimidines II- Association sulfamide antifolique et Inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase : sulfadoxine-pyriméthamine (Pyriméthamine = pyrimidine diamine (analogie structure avec dihydroptéridine), son affinité est plus grande pour la dihydrofolate réductase du parasite) L'intérêt est de bloquer en 2 points différents d'une même chaîne métabolique commandant la biosynthèse des ac nucléiques. PK : Elimination lente (t_{1/2} < 150h), liaison aux protéines plasmatiques Emploi : Indiqué seulement en curatif EI : troubles cutanés, allergies, CI femmes enceintes et allaitement et nvx nés	

2- Autres antiparasitaires ???

I-Amino-alcools sympathomimétiques

Structure générale : squelette phényl ethyl amine.

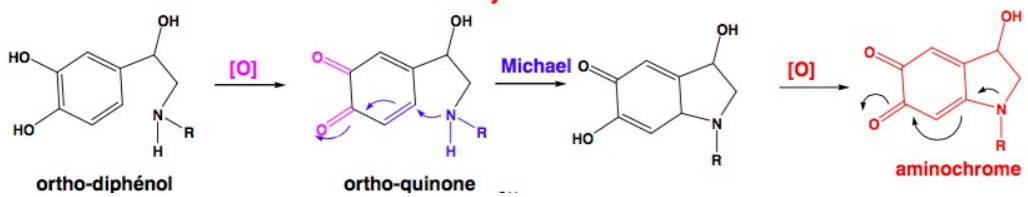
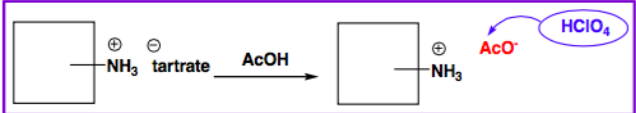
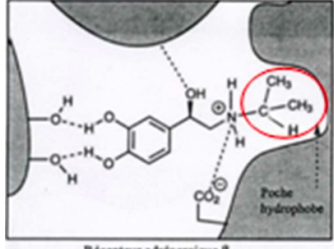
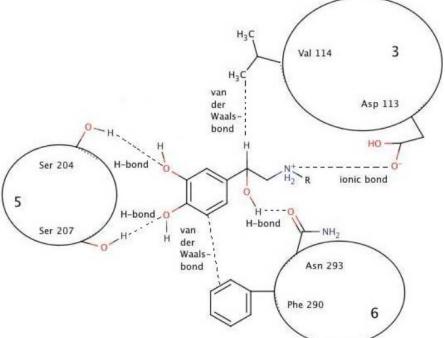
- Le C* qui porte l'alcool : sa configuration joue sur l'activité
- La nature de R2 conditionne le type de Rc
- le OH phénolique joue sur la stabilité



1- Dérivés diphénoliques

A- Catécholamines : Noradrénaline Adrénaline Isoprénaline Dopamine (Structures à connaître !!)

Structure générale Biosynthèse Synthèse	2 hydroxylphénoliques, 1 en para à la chaîne, l'autre en méta (ortho l'un par rapport à l'autre) L'isoprénaline n'est pas naturelle ! La dopamine n'a pas d'hydroxyl → pas de centre asymétrique.
	Biosynthèse : Phénylalanine → Tyrosine (Tyr hydroxylase ajoute OH en para) → L-DOPA (DOPA-décarboxylase) → Dopamine (Dop hydroxylase ajoute OH sur la chaîne) → Nad (méthylase ajout CH3 sur le N) → Ad Synthèse : Nous demande pas de refaire la synthèse : soit elle la donne et on l'explique, soit remplir une synthèse à trou. 1. On commence par une réaction d'acylation de Friedel Craft : formation d'un carbocation, puis SN aromatique → l'aromatique attaque le carbocation (ne pas écrire tous les mécanismes, savoir s'il se fait que c'est Friedel Craft avec réaction d'acylation). Vu que OH est mésomère donneur, les SN ar se font préférentiellement en ortho ou en para, et plus en para car moins d'encombrement stérique. 2. Puis SN2 pour ajout de l'amine NH2R (avec départ du Cl-) 3. Puis réduction de la cétone en alcool par ion borohydrure : H- attaque le CO (C = delta +), on obtient un racémique. - Il va falloir différencier les 2 énantiomères : ont les mêmes prop physico-chimiques → on les transforme en diastéréoisomères : on estérifie l'alcool avec un acide chirale optiquement actif, ou on forme un sel avec un acide optiquement actif.
Propriété physico-chimiques	Physiques : • Bases : très peu solubles dans eau froide, insoluble dans solv organiques • Peu lipophiles → passe pas la BHE • alpha lévogyre pour les produits naturels Chimique : • Base monovalente forte (groupe amine) on pourra former des sels hydrosolubles utilisés en thérapeutique • Les O du diphénol sont très oxydables → un produit est formé par oxydation spontanément à l'air ou Ag2O : aminochrome rouge → du coup la stabilité est réduite : ne jamais mettre en solution acide, ni basique, utiliser poudre

	Mecanisme d'oxydation addition 1-4 de type Michael du doublet de l'azote, puis oxydation à nouveau → forme aminochrome (quand commence à devenir rose/rouge = la molécule se dégrade)  On va rechercher l'adrenalone (c'est la cétone, avant la dernière étape) ou la noradrénaline, par dosage. C'est un tartrate d'Adrénaline. 1 seul des 2 acides (le plus fort) forme un sel avec l'amine. On dose en milieu non aqueux : on dissout dans l'acide acétique : tartrate – réagit avec l'acide acétique, dose avec l'acide perchlorique. 
Interaction avec le rc	Interaction avec les Rc adrénergiques 1. Les hydroxyles phénoliques engendrent des liaisons H avec des OH présent sur le Rc (tyr, ser, thréonine) 2. interaction polaire entre l'hydroxyl sur la chaîne et le Rc. 3. Au pH physiologique le N est sous forme ammonium, et en face on y a un carboxylate du Rc (ac aspartique et ac glutamique) Nad agit préférentiellement sur les rc alpha car int petite poche hydrophobe L'isoprénaline agit plutôt sur les rc beta, qui ont une poche hydrophobe plus grande qui accepte l'isoprénaline. L'Ad qui a un méthyle agit sur les 2 Rc. <i>Pour Nad et Isoprénaline : seul l'énantiomère R se fixe sur les Rc adrénergiques.</i>  Hypothèse de Easson-Stedman : Nad Interaction avec 3 points de contact (interactions polaires): • Le noyau aromatique substitué de OH, est donneur de liaisons H, qui réagissent avec des sérines de TM5 • L'amine protonnée fait une interaction ionique avec l'acide aspartique (avec COO-) de TM3 • l'hydroxyle de la chaîne fait liaison H avec =O de l'asparagine  <i>Selon le Rc B ou alpha le placement de la molécule est différent.</i> Groupe R2 très important : si petit → rc alpha, et plus c'est gros, plus il stimule les rc β.
Emploi	<i>Nous posera pas de question :</i> • Adrénaline : groupe R2 = taille moyenne, active les rc α et les rc β → globalement hypertenseur (et β2 : bronchodilatateur), pour choc anaphylactique - PS : Dipivefrine, les OH du cycle sont estérifiés = c'est une prodrogue, qui a une meilleure pénétration, et permet la délivrance de Adr in situ au niveau de l'œil. • Noradrénaline : HN2 → active rc α → états de choc • Isoprénaline : son groupe c'est NH-isopropyle, et va donc stimuler les rc β1 et β2 → via β1 effet cardiaque I, C, D+, et via β2 : bronchodilatateur intense. ⇒ traitement de l'asthme (avant utilisé, mais maintenant on a mieux). • Dopamine : le groupe est NH2, mais pas d'OH sur la chaîne → active sur α, β et dopaminergique (utilisé pour états de choc). ⇒ fonctions thérapeutiques différentes et nombreuses, mais manque de sélectivité.

Analogues de catécholamines : dobutamine et doxépine, n'en parle pas

B- Dérivés apparentés aux catécholamines :

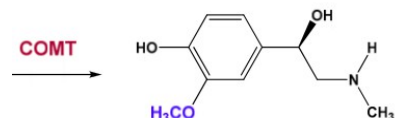
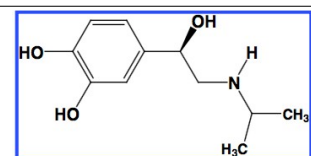
On veut **effet sélectif β2 pour le traitement de l'asthme** (pas α, pas β1) : ce seront des **bronchodilatateurs et relaxants de l'utérus**.

Sont dérivés de l'isopropyle (avec grp NH2 volumineux)

Leur demi-vie est très courte :

- dégradés par la COMT (qui méthyle l'OH en bas du cycle → molécule inactive)
- et oxydation en quinones (forme inactive) : on veut éviter l'oxydation.

⇒ On va supprimer le système catéchol : on les met en méta plutôt qu'ortho, ou on met un CH2-OH au lieu d'un des OH, et groupe encore plus volumineux que l'isopropyle sur l'azote



a- Dérivés méta-diphénoliques

→ Les **deux hydroxyles sont en méta par rapport à la chaîne**

Certains sont à action rapide :

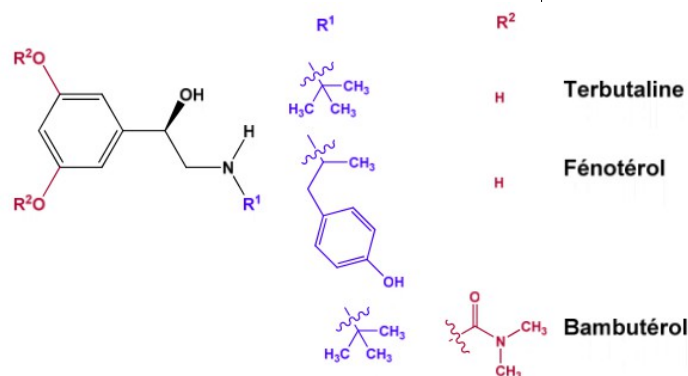
- Terbutaline : sur le N on a un terbutyle
- Phénotérol : sur le N on a un dérivé Ar

Un a action lente :

- Bambutérol : sur azote terbutyl, et sur les Hydroxyle il y a des carbamates → **dicarbamate** → **ce sera une pro-drogue** (sans les OH libre : pas d'activité).

Effets : on a β sélectifs, et certains β_2 bronchiques
=> bronchodilatateur et utérorelaxant.

Rapport β_2/β_1 fénotérol à 200 → il est 200 fois plus actif sur le β_2 que isoprénaline.



b- Dérivés à hydroxyle modifié

Chef de file = Salbutamol, connaître la structure.

(à l'examen si elle donne un autre, on dis ça rapporte à cette famille et on repart sur le salbutamol).

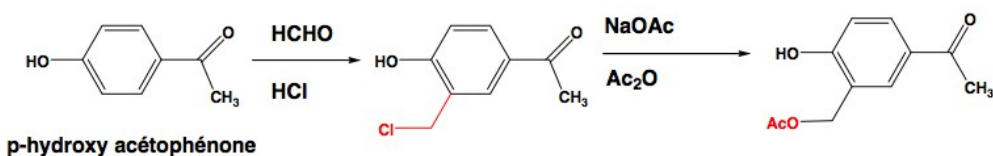
Structure :

- **SALBUTAMOL !!! l'OH du bas du cycle est modifié en CH₂-OH, et sur le N on a un tertio-butyle. Pour salbutamol $\beta_2/\beta_1 = 650$ (durée d'action 4h)**
- Autres : Pirbutérol, Salmétérol, Formotérol.

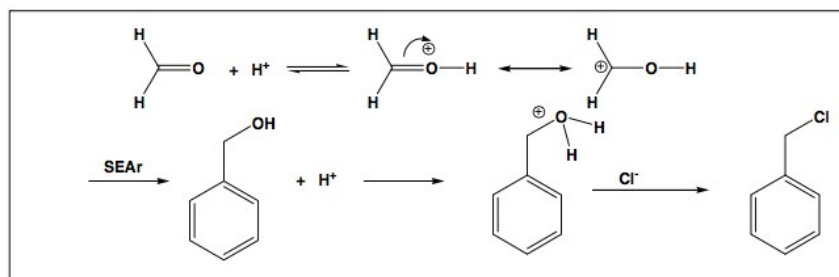
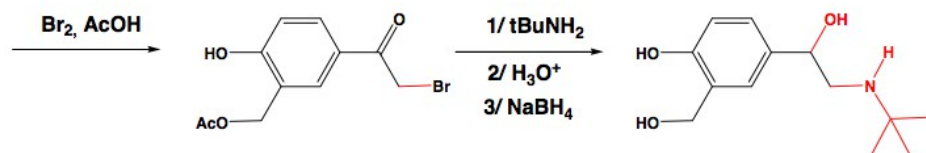
Pour ceux a action prolongée comme salmétérol le rapport = 50 000 (chaîne longue et volumineuse, qui se loge dans un 2nd site actif, ce qui augmente l'affinité et la durée de fixation → durée d'action de 12h).

Synthèse : il faut la comprendre

1. **On introduit un CH₂-Cl en ortho** de la para-hydroxy acétophène (grâce à formaldéhyde et HCl)
- en milieu acide il est protoné, doublet se rabat, et on a un carbocation → puis SE Ar, et on obtient CH₂ OH sur cycle, et milieu acide protonation, et après Cl attaque et il y a départ d'eau.
- le OH en para, a un effet donneur en ortho et en para, et la cétone a un effet attracteur mais effet moindre en méta → d'ou le placement du CH₂-Cl).
2. **On déplace le chlore qu'on remplace par acétate**
3. **On brome** (se brome au bon endroit car alcool protégé)
4. **On rentre le terbutyle** : SN₂, le doublet de l'azote attaque le brome, qui part sous forme Br⁻.
5. **Et cétone réduite par NABH₄.**



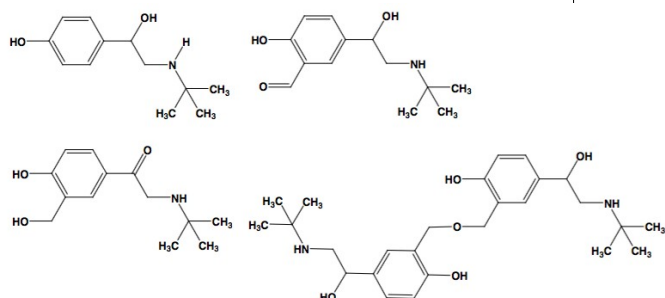
p-hydroxy acétophénone



Protection OH primaire pour bromation

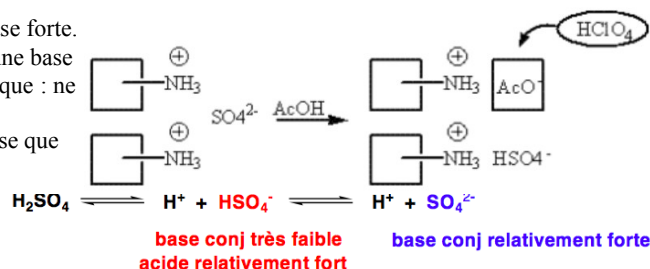
Propriétés : sous forme de base et sulfate :

- id classique : UV, IR, CCM, réaction colorés
- c'est le racémique qui est commercialisé (pouvoir rotatoire = 0)
- Il y a des impuretés à identifier



Dosage :

- **Dosage de la base (amine secondaire).**
 - on met dans l'acide acétique → on protone l'azote, et on récupère AcO-
 - on rajoute acide perchlorique, et on dose AcO- par l'acide perchloriques
- **Dosage du sulfate :**
- - HSO₄⁻ base conjuguée très faible, et SO₄²⁻ base forte.
 - si SO₄²⁻ dans AcOH → AcO⁻ + HSO₄⁻ (pas une base suffisamment forte pour déprotonner acide acétique : ne réagit pas)
 - quand on rajoute acide perchlorique : on ne dose que l'AcO-
 - **1 SO₄²⁻ pour 2 NH₃⁺**

**Indications thérapeutiques :**

- ⇒ ce qui nous intéresse c'est qu'il sont bronchodilatateurs, avec effet plus prolongé, et action rapide.
- Asthme fréquent, et peut évoluer en BPCO.
- ⇒ ces agonistes β₂ sont utilisés en association avec des corticoïdes spécifiques pour l'asthme.
- ⇒ pour le traitement de la crise
- aérosol ou inhalation buccale : au niveau bronchique → action locale donc peu d'EI.
 - vo : début d'action sera plus long (donc plutôt pour traitement de fond)
 - iv ou sc : quand crise sévère.

Autres effets : effet relaxant sur muscle utérin (pour menaces d'accouchement prématuré).

EI : pour les moins sélectifs on observe tachycardie, tremblements et sudation (effet β₂ sur les muscles), et hyperglycémie.

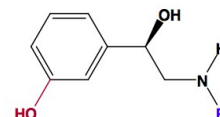
RSA des sympathomimétiques :

- **noyau aromatique :** indispensable, la puissance croît avec les OH phénoliques (..détails ..)
 - 1/ activité agoniste (sympathomimétique) est maximale avec 2 OH en 3 et 4
 - 2/ OH en méta a une grande importance car sensible à COMT, enz de dégradation remplacement par CH₂OH augmente activité β stimulante et β₂
 - 3/ si OH en 3,5 au lieu de 3,4 : activité agoniste β est spécialement orientée vers β₂
- **chaîne latérale :** agoniste renforcé par le OH en β de N, et les R sont plus actifs, si substituant sur N volumineux donne une sélectivité β plus marquée

2- Dérivé monophénoliques.

Un seul OH : oxydabilité beaucoup moins marquée (+ grand stabilité), et atténuation des prop sympathomimétiques. Passe vite.

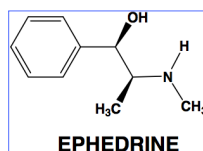
Dont les paraphénoliques : un seul OH, en para de la chaîne. Aussi vasoconstricteurs ?? ou vasoprotecteurs ?

**4- Dérivés non phénoliques.**

C'est l'éphedrine, avec deux centres racémiques.

Passe vite. Elle insiste sur d'autres choses.

De même pour amphétamines, métamphétamine, ecstasy ..

**II- β Bloquants**

Famille très homogène : structure, et propriétés.

Ce sont des **inhibiteurs compétitifs** (c'est donc réversibles) → conduisent à mettre le cœur à l'abri des décharges catécholaminergiques (stress, effort ..)

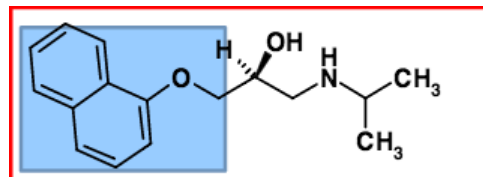
Sont très prescrit : maintenant **principalement pour HTA**.

Généralités :

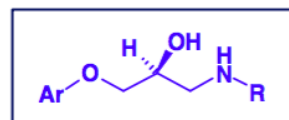
Développement des recherches : analogue de isoprénaline, capable de bloquer les rc β par antagonisme compétitif → vont avoir affinité supérieure que Adr pour ces rc.

Historique : ... → on est arrivé au **propranolol = chef de file à connaître**.

- A 2 phényl, un O, puis un CH₂ avec un OH, puis le N avec isopropyl.

**Structure : deux grande catégories de molécules :**

- la moins importante = les phényléthanolamines : Ar, lié au carbone qui porte l'alcool, puis carbone puis amine. Suffixe « olol »
 - sont a et b bloquants et sont moins nombreuses
- la plus importante : **Ar - O - CH₂ - CHOH - CH₂ - NH - R = Aryloxypropanolamines**. Suffixe « olol ».
 - l'Ar est variable, seul le lévogyre est actif, mais c'est le racémique qui est commercialisé.



Classement des Olol :

polycyclique : $\beta 1 + \beta 2$ sans ou avec ASI (ex : propranolol : a noyau naphthyl, très lipophile)

monocyclique para substitué : $\beta 1$ sélectif sans ASI (ex : acébutolol)

monocyclique ortho et P substituée : $\beta 1$ avec ASI (activité sympathomimétique intrinsèque).

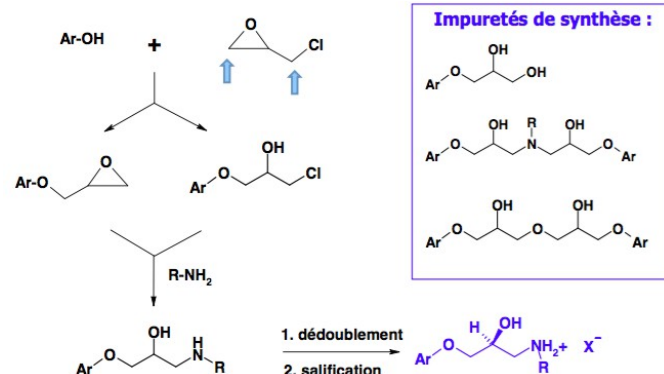
Chaine en P avec C=O ou O → sélectif $\beta 1$.

=> pour tous il y a des composés plus ou moins lipophiles ou hydrophiles.

Synthèse :

1. On part de l'aromatique hydroxylé Ar-OH, mis en milieu basique → Ar-O⁻, qui sera le nucléophile
2. En face on met l'epichlorhydrine du glycérol (époxyde)
→ soit SN2 sur le carbone avec Cl et départ du chrome
→ ou ouverture du cycle coté le moins encombré.
3. Puis réaction avec l'amine primaire R-NH₂, le doublet ouvre l'époxyde, ou fait un SN2 avec départ du chlore : pour conduire au même dérivé.
4. Pour avoir l'énantiomère on dédouble et salifie

Il y a des impuretés de synthèse.

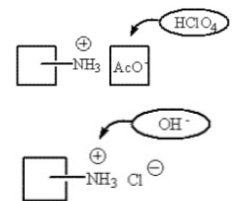


Caractères physico-chimiques :

- Base monovalentes, insolubles dans l'eau
- mais sel minéraux ou organiques sont assez solubles dans l'eau
- hydrophilie/lipophilie (log P < 0 composé lipophiles). Les β -bloquants varient de -0,8 à 3,65.

Contrôles :

- ID classique : IR, UV, CCM ...
- Essai de recherche du pouvoir rotatoire si commercialisé sous forme d'un énantiomère.
- Dosage
→ Bases : protométrie en milieu non aqueux
- on dissout dans milieu acide → forme NH₃⁺
- et on dose l'AcO⁻ par l'acide perchlorique.
→ Sels : en milieu alcoolique HCl, et dosage par NaOH → NH₃⁺-Cl⁻



RSA :

- **rapport eudismique** = rapport d'efficacité des deux énantiomères.
→ **S actif**, et R activité β négligeable mais pas toxiques 10 à 15 fois moins actif que S).
- selon la **nature du reste R +/- β sélectif** (volumineux plus sélectif)
- **Sur Ar : si ajout de amide ou éther oxyde augmente la sélectivité β .**
- Même **interaction** que isoprénaline :
- l. hydrogène avec Ser et Ser pour OH phénoliques
- l. hydrogène entre asparagine et OH de la chaîne
- l. ionique entre aspartate et NH₃⁺
(+ interaction avec tryptophane hydrophobe supplémentaire sur isoprénaline)
- **Noyau aromatique interaction hydrophobe pi-pi avec Phe, Tyr, et Trp.**

PK :

- lipophiles très bien résorbés, hydrophiles moins
- biodisponibilité : pour lipophiles 1er passage hépatique important
- VD : très élevé pour les lipophiles
- Elimination par le foie pour les lipophiles, et pour les hydrophiles éliminé directement dans l'urine.
- Sont métabolisés.

Emplois :

1. Antagonistes β : antagoniste compétitif réversible, au niveau cardiaque, bronchique et vasculaire.
→ s'oppose à tachycardie et augmentation du travail cardiaque.
2. Certains cardiosélectif $\beta 1$: (para sur noyau, avec C=O ou éther sur chaîne Ar)
→ moins d'EI.
3. Composante β stimulante intrinsèque ASI : peu éviter une dépression myocardique importante
4. +/- effet stabilisant de mb

=> HTA +++, angor de poitrine, troubles du rythme cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, en neurologie (migraine), ... par voie orale ou IV, ou collyre (pour ophtalmologie)

Pour une question la dessus, il faut reconnaître les composés de cette catégorie, l'unité de base c'est isoprénaline : pour que ça agisse sur β et on veut antagoniser ++ les $\beta 1$. Les RSA (S actif avec rapport E, les liaisons hydrogène suppriment l'interaction avec le rc et les acides aminés : au ph ... 7 min)

III- Médicaments des troubles cardiaque angoreux

Angor : douleur aiguë transitoire du muscle cardiaque, due à ischémie transitoire du muscle cardiaque.

Différentes formes :

- Angor d'effort stable ou secondaire: le + fréq, apparaît au delà d'un certain effort ou qd stress, et correspond à des sténoses athéromateuses des coronaires
- Angor primaire = angor de repos : spasme des coronaires → diminution de l'apport en O₂ alors que la consommation reste normale
- Angor instable : angor d'effort qui s'aggrave → crises répétées et rapprochées -> hospitalisation

Traitement : augmenter apport en O₂, et diminuer les besoins.

1- Inhibiteurs calciques.

Canaux Ca²⁺ voltage-dépendants de classe L → dépolarisation électrique et entrée de Ca²⁺ ds muscles lisses et myocytes cardiaques → contraction

- le canal est constitué de su alpha1 (avec 4 domaines transmembranaires, avec chacun 6 hélices), et il est associé à d'autres su. : beta, gamma, delta et alpha2

Les inhibiteurs vont inhiber ces canaux calciques → relaxation de la paroi des vaisseaux, et effet inotrope et chronotrope négatif au niveau du cœur. Les molécules :

- dihydropyridines (pyridine hydrogénée), avec effet vasculaire prédominant +++
- verapamil: effet C prédominant
- Diltiazem : effet C et V
- Bepridil : non sélectif dans canaux Ca²⁺ L.

Dihydropyridines

+++

Chef de file = Nifédipine (structure à connaître).

Si les deux ester sont différents (en bleu) : il y a UN carbone asymétrique.

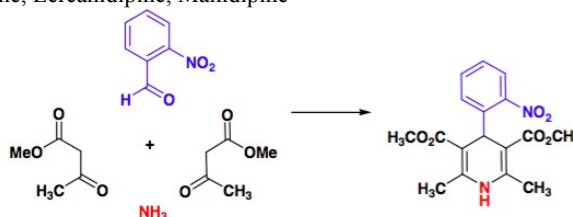
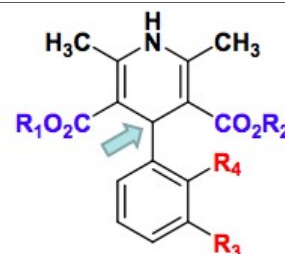
Sur le phénol en 4, on peut le substituer différent en R₃ ou R₃ : pour augmenter activité, lipophilie, temps de demie-vie et la sélectivité vasculaire.

Dans l'espace le phénol est en **perpendiculaire** de la pyridine.

Connaître que la nifédipine, et les autre reconnaître.

→ Nicardipine, Nitrendipine, Nimodipine, Félodipine, Amlodipine.

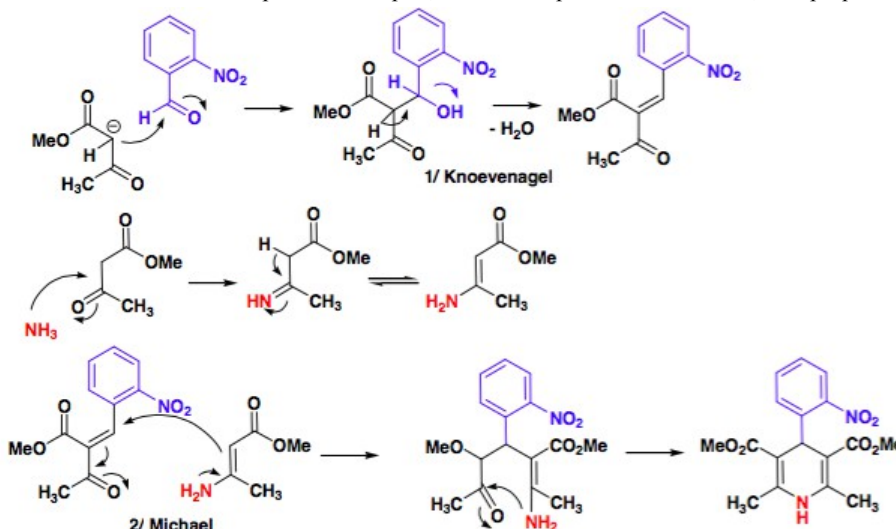
→ Isradipine, Lacidipine, Lercanidipine, Manidipine



Synthèse de nifédipine

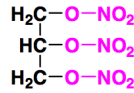
1. On va mettre l'aldéhyde, l'azote apporté par ammoniac, et en noir deux molécules d'acétyl acétate de méthyl → on met tout en temps et :
- il y a déprotonation des H (car entouré par deux carbonyle), qui voit aldéhyde, et va l'attaquer → OH, et ensuite déshydratation, et la double liaison se rabat.
2. Ammoniac réagit sur carbonyle de la cétone, et déshydratation pour former une imine, et la forme tautomère de celle ci c'est l'énamine
3. Puis on fait réagir le composé de 1) + le composé de 2) → par addition 1,4 de Michael, et ensuite le NH₂ attaque le carbonyle de la cétone pour aboutir au composé final.

Ex question : elle a donné les 3 composants de départ, et les 2 composant intermédiaire, et expliquer



	Propriétés physico-chimique : • lipophiles • peu faire des sels, mais peu solubles dans l'eau • C4 peu être chiral • instable à la lumière : réaction d'oxydation de la dihydropyridine en pyridine. Inactive. Contrôle : • ID classique • Recherche des impuretés de synthèse et dégradation • Dosage : - vu l'aromatique on peut faire UV - quand R1 et R2 amine , on peut faire dosage en milieu aqueuse - réaction oxydimétrie par une solution de sulfate de cérium et d'ammonium [(NH₄)₄ Ce(SO₄)₄], 2H₂O en présence de ferroïne 29min30. = on dose l'oxydation en pyridine par le cerium4+, et quand Ce4+ en excès → oxydation du Fe2+ en Fe3+ → coloration. = « cérimétrie » RSA : • cycle dihydropyridine indispensable • le NH ne doit pas être substitué, sinon inactif • en 2 et 6, il faut 2 substituants alkylés • en 2 et 5 ester : action sur la puissance et sélectivité (si autre groupements : diminue l'activité) - si R1 différent de R2 : centre asymétrique et augmente l'activité. • En 4 : phényle c'est mieux que hétérocycle, et substituant en ortho ou méta (pas para : sinon baisse de l'activité) • dans l'espace : truc en cis obligé, et en bateau Mécanisme : pénètre dans canal par l'extérieur, et se fixe sur la su alpha1 sites de liaison : entre les domaines 3 et 4, et principalement sur les hélices trans mb IIS5 et IIS6, et IVS6. 3 interaction clef : des 1. hydrogène indispensable - liaison du NH, avec tyrosine (qui a un phénol en bout de chaîne) → 1. hydrogène avec le HN - liaison hydrogène du groupe nitro du benzène également avec OH de tyrosine - avec oxygène du carbonyle d'un ester, avec une Glutamine (qui a un NH) après il y a d'autres interaction de type hydrophobe. Il a 3 modes : inactif, mode sensible à la dépolarisation (avec ouvertures courtes), et mode d'ouverture longue. PK : il y a un métabolisme en métabolite inactif (pyridines inactives via oxydations et hydrolyse) : oxydation de la nifédipine + hydrolyse d'une fonction ester en acide carboxylique → métabolite 1, qui est oxydé au niveau du méthyle en alcool primaire, qui est en équilibre avec une lactone. L'élimination rénale pour les hydrophiles, et élim biliaires pour les plus lipophiles. Action : inhibition du passage transmembranaire du Ca²⁺ par canaux calciques lents → diminution du Ca intracellulaire → effet antispasmodique sur fibres musculaires lisses Implications : • au niveau du cœur effet inotrope – peu intense • au niveau des vaisseaux ++ → relaxation musculaire et vasodilatation artérielle, très intense sur l'artère coronaire. D'où l'effet anti-angoreux. Indication : HTA, Angor (sauf angor instable), et spasme cérébral (nimodipine).
Verapamil	On passe rapidement. A un effet cardiaque prédominant. Par voie d'utilisation dans les angor, antiarythmiant, HTA, prévention d'IM (attention interaction avec bêta bloquant)
Diltiazem	Benzothiazépinone 'benz = benzyl, thiaz = soufre, ..) Il y a un effet mixte cardiaque et vasculaire. Indication : angor, antiarythmiant, HTA
Bepridil	Pas sélectif des canaux calciques → antagoniste calcio-sodique. Traitement préventif de l'angor.

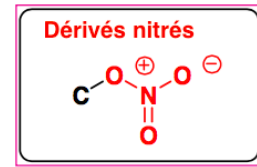
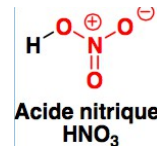




2- Dérivés nitrés

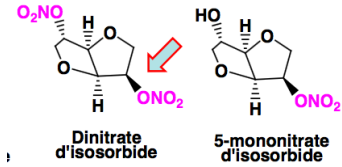
C'est la trinitrine. Sa structure = glycérol (CH₂OH-CHOH-CH₂OH) trinitré
Mais très rapidement métabolisé : pas pour le traitement de fond.

Les dérivés nitrés = ester de l'acide nitrique (=HNO₃) → ester C-O-NO₂



Les composés :

- trinitrine = nitroglycérine
- Dinitrate d'isosorbite : dérivé de sucre avec 2 squelettes furaniques fusionnée, avec 2 groupements nitro (dont l'un n'est pas accessible aux enzymes hépatiques => durée de vie prolongée)
- 5 mononitrate d'isosorbite : n'a que le groupement nitrate pas attaqué par les enzymes



Cas dérivés nitrés ont un risque d'explosion → très sensible à la friction (explosion à la simple friction d'un pilon dans mortier).

=> ce sont des explosions : précautions de manipulation et de conservation (dispersées dans excipient inerte, ou en solution).

a- Mécanismes d'action

Dans l'organisme à partir de l'arginine (qui a un groupement guanidinium), on abouti à la citruline + un radical N=O°

Il y a une transformation au niveau du foie par la glutathion nitrate réductase = **OrganoNitrate Réductase ONR**.

=> transforme composés liposolubles en métabolites hydrosolubles (=> très bonne diffusion dans les tissus)

Ce sont des donneurs de NO radical.

ONR transforme les nitrates en **R-OH + NO₂- (ions nitrites) + H⁺**, puis avec thiol donne **ion nitrosothiols RS-NO**, qui se **décompose en radical NO°** + on régénère des thiols.

- Le NO° va active la guanylate cyclase → GMPc → relaxation de la fibre lisse par baisse de Ca libre intra-cellulaire

b- Action

→ action anti-angineuse par effet coronaro-dilatateur → dim besoins en oxygène du cœur, vasodilatation veineuse et artérielle.

Indication : tt de crise d'angor, et prévention à cours terme de la crise (par voie sublinguale+)

c- Nouveau produit

Molsidomine, qui est une prodrogue qui donne Linsidomine qui le métabolite actif

→ il est décomposé et au final formation de NO radical.

